



**FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**ACTUALIZACIÓN EN LA ENDOCARDITIS
SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA POR
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

TESIS DOCTORAL

Carmen María Sáez Béjar
Madrid 2017

Directora: Dra María Cristina Sarriá Cepeda

A Miguel y Miguelillo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cristina Sarriá por su meticulosidad, su genialidad y sus ideas. Por su apoyo incondicional y fe inquebrantable, por ser mi maestra y mi mentora.

A los miembros del Grupo para el Estudio de la Endocarditis Infecciosa, actuales y pretéritos, gracias a los cuales este proyecto es posible. Gracias también por vuestra contribución a la ciencia.

A la Dra. Cristina Fernández del hospital Clínico San Carlos, por su paciencia y disponibilidad, a ella debo el análisis estadístico. A la Dra. Carmen de las Cuevas por resolver mis dudas sobre microbiología.

Al Dr. Diego Rodríguez por su aportación en la interpretación de los datos concernientes al shock séptico.

A la Dra. María del Palacio por los consejos en todo el proceso de preparación del proyecto, por sus valiosas opiniones y por las innumerables inyecciones de ánimo.

A mis compañeros de la Sección de Enfermedades Infecciosas por lo que me enseñaron durante mi residencia y aún me enseñan. Al Servicio de Medicina Interna de la Princesa, adjuntos y residentes, por haberme formado como médico.

A Vicky, a medio camino entre amiga y familia, sin ella nunca habría logrado sortear las dificultades logísticas.

A mi familia y amigos por su apoyo. A Luz y Jose Miguel por el tiempo que, gracias a ellos, he podido invertir en esta tesis. A Lucía por sus cuidados en la distancia.

A Carmen y Jose Luis, mis padres, porque sin ellos esta tesis habría sido imposible; por su apoyo en toda situación imaginable y su generosidad sin límites que me abrumba cada día.

A mi hermana Lucía, la mujer más valiente que conozco; por su ejemplo de fuerza y tesón.

A Miguel, que me acompaña desde la primera tarde de recogida de datos. Por su aguda inteligencia, su paciencia y empatía; por hacerme las cosas infinitamente fáciles. A él y a Miguelillo por ser mi alegría, impulso y motor de este proyecto.

A todos los enfermos de endocarditis infecciosa; por y para ellos es este trabajo.

| ÍNDICE | PÁGINAS |
|--|----------------|
| TABLA DE ABREVIATURAS | 13 |
| INTRODUCCIÓN | 17 |
| SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA | 19 |
| 1. Epidemiología..... | 19 |
| 2. Patogenia y microbiología..... | 21 |
| 3. Anatomía patológica..... | 23 |
| 4. Manifestaciones clínicas..... | 24 |
| 5. Diagnóstico..... | 25 |
| 6. Tratamiento..... | 31 |
| A. Tratamiento médico..... | 31 |
| ● Tratamiento de la endocarditis protésica por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina (SASM)..... | 31 |
| ● Tratamiento de la endocarditis protésica por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SARM)..... | 33 |
| ● Nuevos antibióticos..... | 43 |
| ● Sinergias..... | 43 |
| B. Tratamiento quirúrgico..... | 46 |
| C. Anticoagulación..... | 51 |
| 7. Pronóstico..... | 52 |
| INTERÉS Y OBJETIVOS | 55 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 59 |
| RESULTADOS | 67 |
| 1. Descripción de las características de la endocarditis sobre válvula protésica por <i>Staphylococcus aureus</i> según el tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular..... | 69 |
| A. Distribución temporal..... | 70 |
| B. Características epidemiológicas..... | 70 |
| C. Clínica..... | 73 |
| D. Microbiología..... | 77 |
| E. Ecocardiografía..... | 79 |
| F. Otras pruebas de imagen..... | 80 |
| G. Tratamiento médico..... | 83 |

| | |
|---|------------|
| H. Evolución..... | 85 |
| • Evolución clínica antes de la cirugía..... | 85 |
| • Evolución ecocardiográfica antes de la cirugía..... | 87 |
| I. Tratamiento quirúrgico..... | 88 |
| J. Mortalidad..... | 93 |
| 2. Factores epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos y terapéuticos condicionantes del pronóstico de la EVP por SA..... | 98 |
| A. Mortalidad intrahospitalaria..... | 98 |
| B. Cirugía indicada no realizada..... | 103 |
| 3. Resultados terapéuticos con los nuevos antibióticos..... | 106 |
| DISCUSIÓN..... | 117 |
| 1. Características generales de los episodios de EVP por SA..... | 119 |
| 2. Descripción de las características de la EVP por SA según el tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular..... | 125 |
| 3. Factores epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos y terapéuticos condicionantes del pronóstico de la EVP por SA | 129 |
| A. Mortalidad..... | 129 |
| B. Cirugía indicada no realizada..... | 133 |
| 4. Resultados terapéuticos con los nuevos antibióticos..... | 136 |
| 5. Limitaciones..... | 144 |
| CONCLUSIONES..... | 147 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 151 |
| ANEXOS..... | 173 |
| Anexo 1. Clases de recomendación y niveles de evidencia..... | 175 |
| Anexo 2. Manifestaciones clínicas y ecocardiográficas presentes al diagnóstico o en la evolución antes de la cirugía..... | 177 |
| Anexo 3. Cirugía indicada no realizada..... | 179 |
| Anexo 4. Descripción de 17 episodios de EVP por SA tratados con los nuevos antibióticos. | 183 |

TABLA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---|
| ABC | Área bajo la curva |
| ACVA | Accidente cerebrovascular agudo |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AHA | Sociedad americana del corazón del inglés " <i>American Heart Association</i> " |
| APACHE II | del inglés "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II" |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| AS | Análisis de subgrupos |
| ASA | Sociedad americana de anestesiología, del inglés " <i>American Society of Anesthesiology</i> " |
| AR | Alto riesgo |
| BORSA | Staphylococcus aureus con sensibilidad límite para la oxacilina, del inglés " <i>borderline oxacilin-resistant S aureus</i> " |
| Cmáx | Concentración máxima |
| CMB | Capacidad mínima bactericida |
| CMI | Concentración mínima inhibitoria |
| CORE | del inglés " <i>cubicin outcomes registry and experience</i> " |
| DM | Diabetes mellitus |
| EU- CORE | del inglés " <i>european cubicin outcomes registry and experience</i> " |
| ECN | Estafilococos coagulasa negativos |
| EI | Endocarditis infecciosa |
| ETE | Ecocardiograma transesofágico |
| E-TEST | Prueba de epsilometría |
| ETT | Ecocardiograma transtorácico |
| EIVP | Endocarditis intermedia sobre válvula protésica |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| EPVP | Endocarditis precoz sobre válvula protésica |
| ERC | Enfermedad renal crónica |
| ESC | Sociedad europea de cardiología, del inglés " <i>European Society of Cardiology</i> " |
| ETVP | Endocarditis tardía sobre válvula protésica |
| EU-CORE | Del inglés " <i>european cubicin outcomes registry and experience</i> " |
| EVN | Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa |
| EVP | Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica |

| | |
|------------------|--|
| FEVI | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo |
| GISA | <i>Staphylococcus aureus</i> con sensibilidad intermedia a glucopéptidos, del inglés “ <i>glycopeptide intermediate Staphylococcus aureus</i> ” |
| HACEK | <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i> |
| HC | Hemocultivo |
| HTP | Hipertensión pulmonar |
| hVISA | <i>Staphylococcus aureus</i> con heterorresistencia para la vancomicina |
| IC | Insuficiencia cardíaca |
| ICE | Del inglés “ <i>International collaboration on endocarditis</i> ” |
| ICH | Índice de Charlson |
| IDSA | Del inglés “ <i>Infectious diseases Society of America</i> ” |
| IT | Insuficiencia tricuspídea |
| MALDI-TOF | Del inglés “ <i>Matrix-assisted laser desorption/ionization- time of flight</i> ” |
| MSCRAMMS | Del inglés “ <i>microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i> ” |
| NYHA | Del inglés, <i>New York Heart Association</i> |
| OP | Objetivo primario |
| OR | Odds Ratio |
| PAP | Del inglés “ <i>population analysis profile</i> ” |
| PBP | Proteínas ligadoras de penicilinas, del inglés “ <i>penicillin-binding protein</i> ” |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| RIC | Rango intercuartil |
| RM | Resonancia magnética |
| rADN | Ácido desoxirribonucleico ribosomal |
| SA | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| SASM | <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina |
| SARM | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina |
| SCV | Variantes de colonia pequeña, del inglés “ <i>small colony variants</i> ” |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SPECT/TC | Del inglés, “ <i>single-photon emission computed tomography</i> ” |
| TCM | Tomografía computerizada multicorte |

| | |
|---------------------|---|
| TSST-1 | Toxina del shock tóxico estafilocócico-1, del inglés <i>“toxic shock staphylococcal toxin-1”</i> |
| UDVP | Usuario de drogas por vía parenteral |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| VIH | Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida |
| VISA | <i>Staphylococcus aureus con sensibilidad intermedia a la vancomicina, del inglés “vancomycin intermediate Staphylococcus aureus”</i> |
| VRSA | Staphylococcus aureus resistente a la vancomicina, del inglés <i>“vancomycin resistant Staphylococcus aureus”</i> |
| 18FDG-PET/TC | Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa |

INTRODUCCIÓN

Actualización en la Endocarditis sobre válvula protésica por Staphylococcus aureus

INTRODUCCIÓN

La endocarditis sobre prótesis es resultado del progreso de la medicina. Surgió como entidad a partir de los años 60 con la aparición de la cirugía cardíaca. El aumento de la expectativa de vida de las sociedades desarrolladas lleva a tratar a una población cada vez más anciana, con más comorbilidad, y más contacto con los cuidados sanitarios. La endocarditis protésica por *Staphylococcus aureus* (SA) es actualmente una enfermedad poco frecuente pero asociada a una elevada morbilidad y mortalidad en la mayoría de las ocasiones; ¹⁻³ está íntimamente ligada al entorno sanitario, por lo que es esperable que su incidencia aumente en las próximas décadas. Dada la escasez de casos, no existen series amplias que describan las características de esta entidad con precisión.

Puede presentarse tanto inmediatamente después de la cirugía de sustitución valvular como años después de la misma. Recientemente se ha descrito una clasificación clínica de la endocarditis sobre válvula protésica que la divide en tres períodos según el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica: endocarditis protésica precoz (menos de 8 semanas), intermedia (9 semanas- 1 año) y tardía (más de 1 año), encontrándose diferencias en la clínica y pronóstico entre los tres períodos.⁴ En un subanálisis de este estudio las diferencias entre los tres períodos parecen persistir al analizar únicamente las endocarditis protésicas por SA; sin embargo, el tamaño muestral no permite extraer conclusiones estadísticamente significativas. Este trabajo, con un mayor número de casos tiene el objetivo de analizar los datos clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos y terapéuticos de la endocarditis protésica por *Staphylococcus aureus* con el fin de optimizar el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad y así mejorar su pronóstico.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

1. Epidemiología.

La endocarditis infecciosa sobre válvula protésica (EVP) es una entidad poco frecuente pero con un peso creciente en las poblaciones industrializadas. La importancia de esta entidad estriba en su gravedad, pero también en el esperado aumento de casos en las próximas décadas debido al incremento de la edad de la población y del número de procedimientos invasivos.⁵

Las prótesis valvulares pueden infectarse durante la propia cirugía de sustitución valvular, como consecuencia de diseminación hematógena desde

otro foco, o por contigüidad desde un foco cercano.^{5,6} El principal predictor de EVP es la implantación de la válvula en el seno de una endocarditis activa (7,4% versus 0,9%).⁷ La probabilidad de desarrollar una EVP por SA es máxima en los primeros 12 meses tras la cirugía,^{1,8} esto se debe a que en ese período la prótesis aún no está completamente epitelizada y además el contacto con los cuidados sanitarios es mayor.¹ Ni la localización ni el material de la prótesis han mostrado influir en la frecuencia de EVP por SA en pacientes bacteriémicos; sin embargo parece que la incidencia de endocarditis precoz es mayor en las prótesis metálicas que en las bioprótesis, sin diferencias en el riesgo acumulado a 5 años.^{8,9}

En la actualidad la endocarditis asienta sobre prótesis valvulares en el 13-22% de los casos según la serie.¹⁰⁻¹⁸ Después de una sustitución valvular la incidencia de endocarditis se encuentra entre el 1 y el 6%.¹⁹⁻²¹ El número de intervenciones cardíacas ha aumentado progresivamente en los últimos años. En 2011 en España se implantaron 4853 marcapasos, 531 generadores, 176 asistencias ventriculares, un total de 12029 prótesis valvulares (41% mecánicas, 42% biológicas, 14% anillos protésicos, 0.27% homoinjertos, 3% prótesis vasculares con válvula).²²

En comparación con la endocarditis nativa (EVN), la EVP afecta a pacientes mayores, a menos usuarios de drogas por vía parenteral, está asociada con mayor frecuencia a los cuidados sanitarios y tanto los abscesos intracardíacos como la mortalidad son mayores que en las EVN.¹ Las infecciones asociadas a cuidados sanitarios son actualmente el principal factor de riesgo para la EVP.^{1,18,23,24} En algunos trabajos hasta el 25% de las endocarditis infecciosas se relacionaron con la asistencia sanitaria y el 60% de ellas fueron adquiridas fuera del Hospital.²⁴ Este aumento de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios conlleva un importante incremento en la infección estafilocócica debido a la expansión de los principales factores de riesgo para su adquisición (presencia de dispositivos endovasculares y hemodiálisis). Hasta el 80% de todas las endocarditis nosocomiales son por estafilococos.²⁵ Globalmente el SA fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia en una serie de 1779 casos de endocarditis infecciosa (EI) de la *International Collaboration on Endocarditis (ICE)*, apareció en el 31,4% de los casos²⁴ y en el 23% de una cohorte de EVP, siendo igualmente el patógeno más frecuentemente aislado.¹ Los pacientes afectados de una EVP adquirida en relación con los cuidados sanitarios son más ancianos, tienen una mayor

comorbilidad y tienen una mortalidad intrahospitalaria y al año superior a las infecciones de adquisición comunitaria.²⁶⁻²⁸ En general, la EVP por SA es más frecuente en varones (61%)² aunque esta diferencia se atenúa con la edad,²⁹ y en pacientes diabéticos.²⁴

La EVP se clasifica habitualmente en función del tiempo transcurrido desde la cirugía; esta **clasificación temporal** se basa en diferencias en la epidemiología, factores de riesgo y microorganismos que aparecen en cada período. En general se clasifican en precoces y tardías, aunque no existe un acuerdo entre los autores sobre el punto de corte temporal más adecuado. Algunos ponen este límite en 60 días,^{1,15,30} otros en 6 meses^{16,31} y otros en un año.^{3,18,32} La EVP causada por SA es más frecuente en el período precoz. En la serie del ICE con 556 casos de EVP se consideró como punto de corte 60 días después de la cirugía. En este estudio 53 pacientes fueron clasificados como EVP precoz y de ellos el 35,9% (19 casos) fueron causados por SA [10 (52%) SARM y 8 (42%) SASM]; hubo 331 casos de EVP tardía de los que el 18,4% (61 casos) fueron causados por SA [43 (70%) SARM y 11 (3,3%) SASM].¹ En la serie de John et al. el 78% de los casos (26) fueron precoces (<1 año desde la cirugía) y 21% (7 casos), tardías.²

2. Patogenia y microbiología.

Las suturas, la interfase anillo-prótesis y la propia superficie de las bioprótesis por el traumatismo repetido a lo largo de los años favorecen el depósito de fibrina, plaquetas y proteínas plasmáticas que actúan de diana para las bacterias. A través de las proteínas de superficie, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* o *MSCRAMMs*, las bacterias se unen a proteínas de la matriz extracelular, colonizan el trombo fibrinoplaquetario y son capaces de sobrevivir en él formando la vegetación, que es el hallazgo patológico característico de la EI.³³

En el caso del SA no es preciso el daño endotelial para que se produzca la colonización, ya que es capaz de unirse al endotelio íntegro. En presencia de material protésico los estafilococos son capaces de formar biopelículas. Además de los componentes de membrana como el peptidoglicano, los polisacáridos capsulares, las adhesinas de superficie o *MSCRAMMs* (*clumping factor A*, proteínas ligadoras de fibronectina A y B), el SA expresa otros factores de virulencia como las enzimas secretadas y hemolisinas entre las que destacan las enterotoxinas, la toxina del shock tóxico estafilocócico y la

leucocidina de Panton Valentine.^{34,35} Tanto la síntesis como la acción de estos factores está controlada a través de elementos genéticos reguladores de los que se conocen al menos tres familias: los sistemas reguladores de dos componentes, siendo el *agr* el principal representante, las proteínas ligadoras de ADN (familia *sar*) y los pequeños ARNs reguladores.^{36,37} De entre estos mecanismos el *agr* aparece como el más importante regulador de la expresión génica, modulando la activación de los otros genes mencionados. El modelo basado en *agr* sugiere que las bacterias en situación de escaso crecimiento producen adhesinas que promueven la colonización tisular, mientras que los microorganismos instalados que forman poblaciones densas cambian a la producción de toxinas y enzimas hidrolíticas para la alimentación y la evasión de los mecanismos de defensa del hospedador. La inactivación del *agr* por sí sola disminuye la patogenicidad en modelos experimentales de destrucción tisular en los que la producción de exotoxinas es importante, sin embargo no parece influir demasiado en el curso de la EI en la que las adhesinas de la superficie bacteriana son críticas para la colonización valvular. En contraste, la inactivación de *sar* disminuye la infectividad en la endocarditis infecciosa experimental por inhibición de la expresión de proteína ligadora de fibronectina A.^{38,39}

Las cepas de SA causantes de endocarditis son resistentes al suero y son capaces de unirse tanto al endotelio dañado como al sano. La colonización del trombo de fibrina por el SA se produce a través de la unión de las MSCRAMM a las moléculas de la matriz extracelular. Además el endotelio tiene receptores para las adhesinas de superficie del SA, a través de ellas se une y es fagocitado por la célula endotelial. En el ambiente intracelular las bacterias son inmunes al efecto bactericida de los antibióticos y son capaces de constituir las variantes de colonia pequeña (*small colony variants* o SCV) causantes de infecciones persistentes y recurrentes por su difícil erradicación. Además la invasión de la célula endotelial produce cambios, incluida la expresión de factor tisular, que activan la cascada de coagulación y llevan a la formación de vegetaciones. Esta capacidad de invadir el endotelio explica la extensión de la infección a otros tejidos. La respuesta del organismo a la infección es la formación de abscesos; la migración de leucocitos al foco es inducida por las moléculas de adhesión en la célula endotelial y por las citoquinas secretadas por los macrófagos tras el contacto con el SA.^{34,36}

Los estudios en modelos animales han proporcionado importantes datos sobre la patogénesis de la enfermedad por SA. Se ha descrito que diferencias genotípicas se asocian a fenotipos específicos de infección incluyendo a la endocarditis. Los aislamientos de SA con el complejo clonal 30 (CC30) se asocian con mayor probabilidad a EI que otros genotipos de SA y además presentan con mayor frecuencia genes que codifican factores de virulencia de adhesión y superantígenos (*clfB*, *cna*, y *eap*). Los conejos infectados por cepas con el CC30 desarrollaron EI con mayor frecuencia que los infectados por otros genotipos.⁴⁰⁻⁴³

3. Anatomía patológica

En las prótesis metálicas la infección se inicia normalmente en la interfase entre la prótesis y el tejido nativo. La afectación puede ocasionar pérdida de las suturas y la aparición de un “leak” periprotésico o bien formar un absceso con la consiguiente dehiscencia de la prótesis. Los abscesos pueden romperse y fistulizar a los tejidos adyacentes o a las cámaras cardíacas. Las complicaciones cardíacas son secundarias a la extensión de la infección y pueden causar insuficiencia valvular con insuficiencia cardíaca. Otras complicaciones que se pueden desarrollar son la embolización sistémica de las vegetaciones o la formación de focos sépticos metastásicos, además de sepsis con fallo multiorgánico.⁴⁴

En las prótesis biológicas la infección suele restringirse a las cúspides. El crecimiento de las vegetaciones a este nivel puede producir rotura de las valvas y perforación valvular. También se puede afectar la sutura y en ese caso el proceso patológico es como en las prótesis metálicas.⁴⁴

El 62% de las EVP asientan sobre válvulas metálicas,⁴⁵ en el caso de las EVP por SA este porcentaje alcanza el 70% en algunas series.² En una cohorte con 556 EVP, la válvula aórtica estaba afectada en el 69,4%(384) de los casos, la mitral en el 50,4%(280), la tricúspide en el 9,4%(52) y la pulmonar en el 5,6% (31 pacientes).¹

En un estudio retrospectivo con 872 pacientes con endocarditis protésica el 17% de las EVP aórticas presentó complicaciones perianulares, en el 80% de los casos eran abscesos y en el 19% fístulas. El 45% de estos pacientes desarrolló insuficiencia valvular por dehiscencia protésica.⁴⁵ La serie de San Martín et al. encontró extensión perianular en 51 de 100 episodios de EVP (abscesos en 29%, pseudoaneurismas en 17%, fístulas en 7%),

dehiscencia protésica en el 36%.⁴ La EVP por SA suele manifestarse con vegetaciones pequeñas pero con importante extensión tisular, perforación valvular, abscesos perianulares y destrucción de los tejidos adyacentes con rotura de los músculos papilares.^{44,47} En una serie de 31 casos de EVP por SA el 67% de los pacientes presentó complicaciones, en el 27% de los casos se trataba de abscesos intracardíacos.² En la serie de la Fundación Jiménez Díaz se describen los hallazgos patológicos en autopsia de 12 casos de EI por SA en dos de los cuales la infección asentaba sobre prótesis valvular. El tamaño de las vegetaciones osciló entre 8 y 12 mm. Los dos casos de EVP se presentaron con absceso miocárdico y uno de ellos con hallazgos compatibles con pericarditis aguda. Se objetivaron infartos cerebrales hemorrágicos en ambos casos.⁴⁷ En los estudios autópsicos de EI los casos causados por SA se encontraron con mayor frecuencia abscesos cerebrales y meningitis neutrofílica presentando, en el caso de esta última encefalitis focal y microabscesos asociados con frecuencia.⁴⁸

4. Manifestaciones clínicas

Son escasas las descripciones clínicas de la EVP. Las manifestaciones clínicas son secundarias a la extensión perianular y a los eventos embólicos. En las descripciones clásicas el soplo de reciente aparición, la insuficiencia cardíaca y los embolismos al sistema nervioso central son características comunes de la endocarditis protésica.⁴⁶ Se describe insuficiencia cardíaca en el 32,9% de los pacientes con EVP, ictus en el 18%, embolismo sistémico en el 15% de los casos.¹

En la clasificación clínica de la EVP que relaciona el período diagnóstico con la forma de presentación la EVP precoz (<8 semanas tras la cirugía) se presenta con mayor frecuencia con fiebre alta, soplo e insuficiencia cardíaca (IC) grave. En la EVP intermedia (9 semanas- 1 año) aparecen menos manifestaciones clínicas, principalmente fiebre de bajo grado o ausencia de ella y presencia de síndrome constitucional, soplo o alteraciones de la conducción. La EVP tardía (>1 año) presenta con mayor frecuencia de manifestaciones cutáneas y esplenomegalia. Esta clasificación es reflejo en parte del perfil microbiológico de cada período diagnóstico desde la cirugía de sustitución valvular, el SA aparece predominantemente en las formas precoces.

4

La EI por SA se caracteriza por una presentación aguda; los signos de

sepsis grave son predominantes mientras que los hallazgos clásicos están habitualmente ausentes. La presencia de un soplo de reciente diagnóstico es más frecuente en las formas nativas que en las protésicas por SA. Los estigmas de embolismos periféricos aparecen en alrededor del 45% de las endocarditis izquierdas por SA y la esplenomegalia es rara.⁴⁷ Respecto a otras etiologías de la EVP, el SA se presentó en una serie de 19 casos, con fiebre en el 100%, clínica neurológica en el 26% y sin esplenomegalia. La presencia de shock en algún momento de la evolución es más frecuente en las EVP por SA que en las causadas por otros microorganismos (37%).⁴

En cuanto a las complicaciones hasta el 67% las presenta a nivel cardíaco.² Se describe la presencia de insuficiencia cardíaca en aproximadamente un 35% de los episodios,⁴⁹ afectación perivalvular en un 30%^{2,49} y nueva insuficiencia valvular en más de un 40% de los episodios.⁴⁹ La afectación del sistema nervioso central es preponderante en la EVP por SA; se describen complicaciones a este nivel en el 33-35% de los casos.^{2,4,49}

5. Diagnóstico

El diagnóstico de endocarditis está basado en los hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos. En los años 80 von Reyn publicó los primeros **criterios diagnósticos** basados en los hallazgos clínicos, anatomopatológicos y microbiológicos, y clasificaban la endocarditis en definitiva, probable, posible o rechazada.⁵⁰ El desarrollo de la ecocardiografía llevó a los investigadores de la universidad de Duke a desarrollar unos nuevos criterios publicados en 1994 que incluían los hallazgos del ecocardiograma.⁵¹ Estos fueron posteriormente revisados en el año 2000 por los mismos investigadores para incluir la serología de *Coxiella burnetti* como criterio diagnóstico y una serie de recomendaciones sobre el ecocardiograma transesofágico (ETE).⁵² Las últimas guías de diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa publicadas por la sociedad europea de cardiología han modificado nuevamente los criterios diagnósticos para incluir las nuevas pruebas de imagen y de medicina nuclear.⁵³ Los criterios diagnósticos de endocarditis se encuentran recogidos en la **Tabla 1.**

En la serie de John, de 33 casos de EVP por SA confirmados 29 cumplían criterios clínicos de endocarditis definitiva. Los cuatro restantes

fueron confirmados por histología y cumplían un criterio mayor y dos menores. De los 29 pacientes que cumplieron criterios de EI definitiva en 14 se dispuso de información histológica y se confirmó el diagnóstico en 13 de ellos (93%), habiendo recibido el paciente restante varias semanas de antibioterapia antes de la cirugía de sustitución valvular. ²

La **identificación del microorganismo** causal es esencial para establecer la antibioterapia adecuada a cada episodio. La implementación de las técnicas de identificación precoz del SA en hemocultivos mediante MALDI-TOF combinada con la detección de la susceptibilidad a la meticilina por PCR permiten aproximarse al diagnóstico etiológico de la bacteriemia y facilitar el tratamiento empírico horas después de la extracción de los hemocultivos y se ha convertido en la secuencia diagnóstica empleada de forma habitual en los centros que disponen de estos métodos. ⁵⁴ Los estudios de sensibilidad pueden realizarse sobre muestras de hemocultivos o de tejido obtenido durante la cirugía (vegetaciones, tejido periprotésico, material protésico), del drenaje de abscesos o de la biopsia de material embólico. Los cultivos son positivos en el 78-91% de los casos en las EVP. ^{1,13,16,31} En el caso de la EI por SA se describe positividad de los cultivos hasta en el 98% de los pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico.⁵⁵ Se emplean también técnicas moleculares como la PCR de amplio espectro seguida de la secuenciación de los genes del 16S y 23S del rDNA para el diagnóstico del microorganismo causal en tejido valvular.⁵⁶⁻⁵⁸ Esto es especialmente útil en casos de cultivo negativo y en válvulas nativas. En válvula protésica la sensibilidad es baja (50% aproximadamente), por lo que la utilidad en este campo es limitada; ⁵⁶ además la PCR puede persistir positiva durante mucho tiempo después del tratamiento de la endocarditis, por lo que sus resultados han de ser intrerpretados con cautela, sobre todo en casos de endocarditis previa. ⁵⁹

El **ecocardiograma** es una prueba clave en el diagnóstico de endocarditis. Ante la sospecha de EVP es obligada la realización de un ecocardiograma transesofágico (ETE) para establecer la extensión de la endocarditis y guiar el tratamiento. Tiene una sensibilidad y especificidad de 96% y 87% respectivamente para el diagnóstico de EVP. Un ETE negativo tiene un valor predictivo negativo del 92% para endocarditis, adicionalmente, asociado a técnicas de doppler-color, es capaz de detectar fístulas,

pseudoaneurismas, abscesos y perforaciones valvulares mejor que el ecocardiograma transtorácico. ^{52,60-62}

La probabilidad de que se infecte una prótesis valvular en el seno de una bacteriemia por SA es aproximadamente del 50%; el riesgo no depende de la localización, del tiempo transcurrido desde la cirugía ni del tipo de prótesis.³² Los datos clínicos o los factores predisponentes no distinguen suficientemente a los pacientes con riesgo de EI tras un episodio de bacteriemia por SA. ² El riesgo de EI parece mayor en la bacteriemia por SASM que por SARM, aunque estas diferencias no se han evaluado en los portadores de prótesis valvulares. ⁶³ Dada la elevada frecuencia de EI en este contexto y las graves consecuencias de una infección valvular por SA la realización de un ecocardiograma tras un episodio de bacteriemia por SA es obligada,⁵³ debe ser realizada precozmente ⁶⁴ y repetida en un corto lapso de tiempo (5 días) en caso de ser negativa y persistir la sospecha. ⁶⁵ El ecocardiograma será transtorácico o transesofágico en función de los factores de riesgo del paciente y el lugar de adquisición de la bacteriemia; en pacientes portadores de prótesis valvulares el ETE tiene una mayor sensibilidad que el ETT. ^{66,67} Se ha descrito una sensibilidad del ETT tan baja como del 37% para el diagnóstico de EVP por SA, mientras que esta es del 92,3% en el caso del ETE en los estudios más recientes. ^{47,48,66}

Las **pruebas de laboratorio** pueden mostrar alteraciones inespecíficas como anemia, leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva o alteración en el análisis de orina (hematuria, cilindruria).⁵ Se está evaluando el papel de otros biomarcadores como la procalcitonina en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa,⁶⁸ actualmente son de utilidad en la estratificación pronóstica. ⁵³

El **estudio histológico** es el gold estándar para el diagnóstico de la EVP. La presencia de vegetaciones, la demostración del microorganismo y el infiltrado inflamatorio agudo son los criterios

empleados. Normalmente el tejido que rodea a las prótesis valvulares es avascular, sin embargo en el contexto de la infección aparece neovascularización prominente que permite la llegada de las células de la inflamación al foco infeccioso. En un estudio realizado en prótesis metálicas afectas de endocarditis se encontró neovascularización en el 71% de ellas. El infiltrado inflamatorio habitualmente es “agudo”, es decir, formado por leucocitos polimorfonucleares, a diferencia del infiltrado mononuclear y fagocítico que acompaña a la inflamación que puede verse en la degeneración de prótesis no infectadas. El análisis cuantitativo del patrón inflamatorio se ha empleado en ausencia de la visualización del microorganismo para el diagnóstico histológico de endocarditis infecciosa. La presencia de leucocitos CD15+ en más de un 2% de la superficie de la prótesis metálica o en más de un 1,5% de la prótesis biológica es altamente sensible y específica de infección aguda.^{69,70} No existen descripciones específicas de la histología valvular en la EVP por SA.

Además del ecocardiograma, otras técnicas de imagen han mostrado tener un papel en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa. La **tomografía computerizada multicorte** (TCM) es capaz de detectar complicaciones perianulares con una sensibilidad similar al ETE, con la ventaja adicional de permitir el estudio anatómico de la raíz aórtica e incluso de las arterias coronarias, suponiendo una alternativa a la coronariografía convencional.^{71,72} Permite descartar la presencia de embolismos pulmonares y, en el estudio de afectación cerebral en el paciente en estado crítico, el angio-TCM permite visualizar adecuadamente la vascularización cerebral, aunque en este contexto es preferible el estudio mediante **resonancia magnética cerebral** por su mayor sensibilidad.⁵³ La realización sistemática de una RM cerebral en pacientes sin clínica neurológica puede añadir un criterio diagnóstico menor en pacientes sin diagnóstico definitivo de endocarditis.⁵² La RM muestra anomalías en el 70% de los pacientes, en general lesiones isquémicas y con menor frecuencia hemorragias, abscesos o

aneurismas micóticos. ⁷³⁻⁷⁵ Frecuentemente se encuentran microsangrados que no son considerados criterio diagnóstico al no ser de origen embólico. ^{52,53,76}

Recientemente se han incorporado las técnicas de imagen nuclear al arsenal diagnóstico de la endocarditis infecciosa. Dos son las técnicas evaluadas: la tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (**18FDG-PET/TC**) y el **SPECT/TC** con leucocitos marcados. Han demostrado reducir el porcentaje de endocarditis posibles y tienen especial interés en el diagnóstico de infección metastásica y embolismos. ⁷⁷⁻⁷⁹ El SPECT/TC es más específico para el diagnóstico de lesiones en sistema nervioso central y en el diagnóstico de endocarditis en los primeros dos meses posteriores a la cirugía cardíaca en los que el 18 FDG-PET/TC puede tener falsos positivos. ⁷⁹ Un trabajo reciente en 92 portadores de dispositivos endocavitarios con sospecha de endocarditis infecciosa comparó el rendimiento diagnóstico del 18 FDG-PET/TC asociado a los criterios de Dukes modificados con el ecocardiograma y fue capaz de reclasificar al 90% de los casos posibles. Este mismo estudio aplicó una técnica de angiografía con 18 FDG-PET/TC, encontrando aún mejores resultados; comparado con la técnica sin angiografía fue capaz de reducir los casos dudosos del 20 al 8% y de detectar un mayor número de alteraciones anatómicas secundarias a la endocarditis.⁸⁰ Los nuevos datos sobre las pruebas de imagen han modificado los criterios diagnósticos que aparecen en las nuevas guías de la Sociedad Europea de cardiología. ⁵³

Tabla 1. Definición de endocarditis infecciosa de acuerdo a los criterios de Duke modificados. ⁵²

| Clasificación | Criterios |
|-------------------|---|
| Definitiva | <p>Criterios patológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones anatomopatológicas: vegetación o absceso intracardiaco confirmado por histología que demuestra endocarditis activa ó • Microbiología: demostración del microorganismo por cultivo o histología en la vegetación, en una lesión embólica o en un absceso intracardiaco <p>Criterios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 criterios MAYORES o • 1 criterio MAYOR y 3 menores o • 5 criterios menores |
| Posible | <ul style="list-style-type: none"> • 1 criterio MAYOR y 1 menor o • 3 menores |
| Rechazada | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico alternativo claro o • Resolución de las manifestaciones de endocarditis con menos de 4 días de antibiótico o • No evidencia anatomopatológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o la autopsia después de 4 o menos días de antibiótico. |

Tabla 2. Definiciones de los criterios modificados en 2015 empleados por la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de endocarditis infecciosa. ⁵³

| Criterios mayores |
|--|
| <p>Hemocultivos positivos típicos de endocarditis infecciosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados en ausencia de foco primario: Streptococci viridans, Streptococcus bovis, Abiotrophia, grupo HACEK*, Staphylococcus aureus, o enterococci adquiridos en la comunidad. • Hemocultivos positivos persistentes, definidos como hemocultivos recogidos en intervalos mayores de doce horas o tres de tres o tres de cuatro hemocultivos positivos, existiendo al menos una hora de diferencia entre el primero y el último. • Único hemocultivo positivo para Coxiella burnetii o título de IgG fase I > 1:800 |
| <p>Imagen positiva para endocarditis:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ecocardiograma positivo para endocarditis: <ul style="list-style-type: none"> • Masa intracardiaca oscilante en una válvula o estructuras de soporte, en la vía de un jet de regurgitación o sobre un material implantado, • Absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca • Dehiscencia reciente parcial de una válvula protésica 2. Actividad anormal en la zona de implantación de una válvula protésica detectada por 18FDG-PET-TC (si la prótesis ha sido implantada >3 meses antes) o por SPECT/TC con leucocitos marcados. 3. Lesiones paravalvulares definitivas en TC cardiaco |

*Haemophilus spp. (Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae

Criterios menores

- Cardiopatía predisponente o uso de drogas por vía parenteral
- Fiebre (> 38°C)
- Fenómenos vasculares incluídos los detectados únicamente por prueba de imagen: embolismos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplan criterios mayores, con la excepción de único hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa negativos y microorganismos que no causan endocarditis; o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo causante de endocarditis.

6. Tratamiento.

A. Tratamiento médico

La EI reúne una serie de características especiales a tener en cuenta a la hora de establecer un régimen antibiótico. La elevada concentración de bacterias en la vegetación, la existencia de biopelículas englobando bacterias en fase de crecimiento estacionario, la dificultad de los antibióticos en penetrar en la vegetación y erradicar la infección, hacen que el tratamiento exitoso de la EVP sea un reto. Será, por tanto, necesario el empleo de antibióticos bactericidas, combinados, a dosis altas y por vía parenteral, administrados de forma precoz y durante un tiempo suficiente para lograr la esterilización del tejido, para lo cual en ocasiones es necesario el tratamiento quirúrgico. Además la presentación es con frecuencia en forma de sepsis grave o shock séptico, lo que ocasiona modificaciones importantes en la farmacocinética y farmacodinámica (variaciones en el volumen de distribución, función renal y aclaramiento del fármaco) ^{5,76} que podrían llevar a un aumento de las recaídas de la infección. Las recomendaciones actuales del tratamiento de la EVP por SA están resumidas en la **Tabla 3**.

● **Tratamiento de la endocarditis protésica por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM)**

Los betalactámicos siguen siendo de elección. El 90% de las cepas de SA producen betalactamasas; los más resistentes

a la hidrólisis por ellas son la metilicina y nafcilina, seguidas de las penicilinas isoxazólicas (cloxacilina, dicloxacilina). Los betalactámicos tienen efecto inóculo que es proporcional a la sensibilidad frente a las betalactamasas.⁸¹ El efecto inóculo se debe a que las bacterias que se encuentran en elevadas concentraciones en un foco de infección enlentecen su metabolismo y pasan a una fase estacionaria, decrece la tasa de multiplicación y la expresión de las PBP 1 y 4; esto hace que se enlentezca la actividad bactericida de los betalactámicos y aumente la CMI ligeramente.⁸² Son también menos eficaces en las bacterias embebidas en el biofilm⁸³ y en las variantes de colonia pequeña (SCV) especialmente si son intracelulares.^{84,85} Se ha descrito que para estas SCV son precisos tratamientos prolongados con poliquimioterapia para lograr una erradicación completa.⁸⁶ Se ha descrito el fenómeno de tolerancia (disminución de la capacidad bactericida) a la cloxacilina en modelos experimentales de endocarditis en ratón.⁸⁷

Se ha observado en los últimos años, que la elevación de la CMI para vancomicina influye negativamente en el tratamiento con cloxacilina de las infecciones producidas por SASM. Aguado et al. encontraron que el único factor asociado al desarrollo de endocarditis y otras complicaciones en la bacteriemia por SASM asociada a catéter fue la presencia de una CMI para vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ independientemente de que se empleara vancomicina o cloxacilina para su tratamiento.⁸⁸ Otro estudio en bacteriemias por SASM tratadas con cloxacilina o vancomicina encontró relación entre la CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ y mortalidad, que también era independiente del antibiótico utilizado.⁸⁹ Se ha estudiado el efecto de esta elevación de la CMI para vancomicina en cepas de SASM causantes de endocarditis infecciosa tratadas con cloxacilina y se ha visto que los pacientes con cepas que tienen una CMI para vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ tienen una mortalidad intrahospitalaria tres veces superior a aquellos cuya

CMI era inferior a este punto de corte. También se encontró una mayor incidencia de eventos embólicos en este grupo de pacientes. Estas diferencias no se debieron a un aumento en la CMI a cloxacilina.⁹⁰ Aunque se postula que la vancomicina puede producir cambios estructurales que alteren la diana de acción de los betalactámicos y disminuyan su capacidad bactericida del mismo modo que se ha descrito en las cepas de SARM,^{91,92} se piensa que deben de existir factores dependientes del propio patógeno que condicionen estos peores resultados (diferentes complejos clonales, factores de virulencia o mutaciones en los genes reguladores de la formación de biofilm).⁹⁰

Para pacientes con reacciones alérgicas no anafilactoides a penicilinas una alternativa es la cefazolina.⁷⁶ Muchos expertos la usan como alternativa a la cloxacilina por su mejor tolerancia y posología más cómoda pese a que es más sensible a la hidrólisis por betalactamasas⁹⁴ y menos eficaz en el tratamiento de la endocarditis experimental por SASM⁹⁵ dado que no está clara la implicación de este hecho en la clínica.

- **Tratamiento de la endocarditis protésica por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)**

La resistencia a meticilina se produce por mutaciones en las PBPs que son su diana de acción. La adquisición del gen *mecA* codifica una PBP 2a con escasa afinidad por los betalactámicos y que sustituye parte de las acciones de la PBP2 original. Este gen está integrado en un casete cromosómico estafilocócico (SCCmec) que es un elemento genético móvil y que se puede transferir entre bacterias. El grado de resistencia dependerá de la eficiencia en producción de la PBP2a que se puede expresar de forma constitutiva o inducible.⁹³

Se han descrito otros mecanismos de resistencia a la meticilina como la pérdida de la PBP4 en cepas de SARM comunitario,⁹⁶ o elevación de la CMI para oxacilina (2-8 µg/ml) sin

expresar el *mecA* en las cepas BORSA (*borderline oxacillin-resistant S aureus*).⁹⁷ La resistencia a meticilina suele ser cruzada entre todos los betalactámicos y puede expresarse sólo en parte de las bacterias del inóculo (heterorresistencia). Para las cepas con resistencia a la meticilina (SARM) el antibiótico de elección ha sido la vancomicina. El aumento en la prevalencia de la resistencia a meticilina entre los SA llevó a la generalización del uso de vancomicina.⁹⁸ La consecuencia ha sido la publicación de numerosos trabajos que manifiestan la elevación de la CMI para vancomicina en los aislamientos de SARM. La elevación de la CMI para vancomicina por encima de 1 µg/ml se ha asociado con fracaso del tratamiento de bacteriemias por SARM⁹⁹⁻¹⁰⁴ y un aumento de la mortalidad de hasta 3 veces superior en los pacientes con aislamientos con CMI ≥ 1.5 µg/ml.^{89,103} En estas cepas está incrementado el tiempo de aclaramiento de la bacteriemia¹⁰⁵ y la frecuencia de bacteriemia persistente.¹⁰⁶ Este tipo de cepas ha aumentado en los últimos años.¹⁰⁷ Los factores que se han asociado a su aparición son la exposición previa a vancomicina y la adquisición nosocomial de la bacteriemia.^{99,105} Para tratarlas se ha sugerido la optimización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina. Se recomienda mantener unas concentraciones en el valle de 15-20 µg/ml que correlacionan con el ABC/CMI (área bajo la curva partido por la concentración mínima inhibitoria).¹⁰⁸ El ABC/CMI es el parámetro farmacocinético que define la eficacia de vancomicina, una medida por encima de 400 se ha asociado con el éxito clínico.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Las probabilidades de alcanzar este objetivo cuando la CMI es <0.5 µg/ml son del 80% con una dosis de 2g al día, sin embargo cuando la CMI es de 2 µg/ml con una dosis de 2 g cada 12 horas la probabilidad bajaba al 57%.¹¹² Hidayat demostró que pese a alcanzar el objetivo de concentración de vancomicina en el valle de 15 µg/ml, los aislados con CMI>2 µg/ml tenían mayores tasas de fracaso que el grupo con CMI<2 µg/ml.¹¹³ En un estudio

retrospectivo reciente, un 65,7% de los pacientes con bacteriemia por SARM tratados con vancomicina no fueron capaces de alcanzar el objetivo de ABC24/CMI pese a mantener concentraciones en el valle $>15 \mu\text{g/ml}$.¹¹⁴ El intento de mantener las concentraciones plasmáticas de vancomicina en el valle $>15 \mu\text{g/ml}$ conlleva un incremento significativo de la toxicidad renal, como mostró un metanálisis reciente.¹¹⁵ Estos resultados generan pues dudas sobre la seguridad y eficacia de esta estrategia de aumento de dosis de vancomicina en infecciones producidas por cepas con sensibilidades "límite". Se postula que esta elevación de la CMI para vancomicina sea un marcador surrogado de virulencia del microorganismo; sin embargo Soriano et al. describen una menor incidencia de shock en las infecciones por estas cepas. Al igual que se ha descrito en las resistentes (CMI $>4\mu\text{g/ml}$), sugieren que en estas cepas con CMI elevada dentro del rango de sensibilidad la pared engrosada cubriría los ácidos teicoico y lipoteicoico responsables de desencadenar la respuesta inmunológica y la cascada inflamatoria que conduce al shock. Estos autores encuentran que el impacto en la mortalidad del uso de vancomicina en pacientes con bacteriemia por SARM con CMI $>2 \mu\text{g/ml}$ es similar al de un antibiótico sin actividad frente a SARM.¹⁰¹ También se ha planteado la posibilidad de que este aumento de la CMI refleje en realidad infecciones por cepas heterorresistentes (hVISA) que exhiben habitualmente CMI $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ pero que pueden presentarse con CMI tan bajas como $0,5 \mu\text{g/ml}$.¹⁰³

Las resistencia a vancomicina puede deberse a la presencia del gen vanA del enterococo o más frecuentemente al aumento de grosor de la pared por disminución del recambio de peptidoglicano o por disfunción del gen de virulencia agr.¹⁰⁹ El primer mecanismo es más frecuente en las cepas verdaderamente resistentes (VRSA) que son poco frecuentes, y cuya prevalencia se ha mantenido estable en el tiempo.¹¹⁶ Las

cepas con sensibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA o VISA) lo son habitualmente por el engrosamiento de la pared. Exhiben CMI's entre 4-8 $\mu\text{g/ml}$. Esta resistencia puede expresarse por igual en todas las colonias o sólo en algunas de ellas (una de cada 10^{4-6} UFC/ml), es lo que se conoce como heterorresistencia (hVISA). Los aislados hVISA habitualmente presentan CMI $\geq 2\mu\text{g/ml}$ y se considerarán *in vitro* como sensibles a la vancomicina. El gold estándar para su detección es el PAP (*population analysis profile*). El porcentaje de cepas hVISA aumenta según aumenta la CMI.¹¹⁷ Se ha encontrado con mayor frecuencia el polimorfismo tipo II del agr en los aislados VISA y hVISA y su presencia se ha asociado al fracaso de tratamiento con vancomicina, lo cual ha llevado a la hipótesis de que el SARM pueda estar evolucionando a nivel clonal por el uso de glucopéptidos para maximizar su supervivencia.¹⁰⁹ Casi la totalidad de las cepas VISA, el 70% de las hVISA, y un porcentaje variable según las series de las cepas consideradas sensibles, son tolerantes a la vancomicina. Cuando el cociente entre la capacidad mínima bactericida (CMB) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) es $\geq 32\mu\text{g/ml}$ la cepa ha de considerarse tolerante; esta relación en cepas sensibles es normalmente ≤ 2 . La tolerancia no es predecible por la CMI aunque aumenta el porcentaje de cepas tolerantes a mayor CMI, la forma de identificarlas es la determinación de la CMB. Estas cepas suelen ser también tolerantes a teicoplanina, sin embargo no se ha descrito la tolerancia a daptomicina.^{118,119}

Otras consideraciones sobre el uso de la vancomicina en la endocarditis por SA serían su actividad bactericida tiempo dependiente más lenta que la ejercida por los betalactámicos y el efecto inóculo.⁸¹ En un estudio *in vitro* en modelo de endocarditis se encontró que el inóculo elevado de SASM o SARM tiene un impacto significativo en la actividad *in vitro* de nafcilina y vancomicina respectivamente, mientras que afecta mínimamente a daptomicina y nada a linezolid. La adición de gentamicina

mejora la capacidad bactericida de nafcilina y daptomicina, mientras que no afecta a la de vancomicina ni a la de linezolid.⁸¹ Se ha visto in vitro que la exposición de vancomicina a elevado inóculo de SA conduce a una rápida reducción de la concentración libre de vancomicina con elevación de la CMI.¹²⁰ Además la vancomicina no tiene actividad significativa en las biopelículas⁸³ ni en las colonias intracelulares, especialmente en las variantes de colonia pequeña⁸⁴ y sólo actúa en las bacterias en fase de crecimiento rápido y no en aquellas en fase estacionaria.⁸² Tanto la vancomicina como los betalactámicos inducen la liberación de toxinas intracelulares preformadas (TSST-1 o alfa hemolisinas) al producir destrucción de la bacteria; sin embargo parece que la vancomicina puede además estimular su expresión génica.⁸²

Considerando la evidencia disponible, varios grupos de investigadores han estudiado cuáles son los factores que se asocian a fracaso del tratamiento con vancomicina de la bacteriemia por SARM. Entre ellos, tener una CMI por ETEST >1 µg/ml, una concentración de vancomicina en el valle <15 µg/ml, ABC/CMI <421, el origen nosocomial de la infección,¹⁰² la presencia de endocarditis,^{102,121} la retención del dispositivo implicado, la presencia de al menos dos focos de bacteriemia,¹⁰⁶ una puntuación mayor de 14 en la escala APACHE-II y las cepas USA 300 de SARM.¹²¹

Los resultados de la **teicoplanina** en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica no son buenos. Pese a su espectro in vitro y a su favorable administración en una única dosis diaria, la elevada tasa de fracasos no apoyan su uso en este contexto.

^{122,123}

En las guías y consensos españoles ha desaparecido la recomendación de uso de vancomicina en tratamiento empírico de la EI con sospecha de implicación de SA tanto en los episodios comunitarios en alérgicos a betalactámicos como en los

nosocomiales; en los casos confirmados de EVP su uso se reserva a los casos causados por SARM con CMI de vancomicina $<1,5\mu\text{g/ml}$ en asociación con gentamicina y rifampicina, siempre que no exista riesgo de deterioro de la función renal.⁵⁴ Un documento de consenso español publicado en 2013 no recomienda su uso en caso de sepsis grave, tratamiento previo con vancomicina en los últimos 3 meses durante más de una semana, prevalencia de cepas con CMI a vancomicina $>1\mu\text{g/ml}$ superior al 25%, filtrado glomerular inferior a 40 ml/min o uso concomitante de otros nefrotóxicos.¹²⁴

Actualmente existen nuevas alternativas para el tratamiento de la endocarditis por SARM o SASM en alérgicos a betalactámicos.^{125,126} En el año 2003 se aprobó la **daptomicina** para su uso en humanos. Pertenece a una nueva familia de antibióticos, los lipopéptidos cíclicos, cuya capacidad de producir muerte de la bacteria sin lisis impide la liberación de productos bacterianos responsables de la inflamación inducida por otros antimicrobianos.^{127,128} Tiene un bajo volumen de distribución (0,1 l/kg) por lo que se concentra principalmente en plasma y líquido intersticial. Se elimina casi en un 80% por vía renal y no interacciona por el citocromo p 450. Se ha descrito su buena capacidad para penetrar en tejidos blandos, vegetaciones valvulares y biopelículas. Tiene una rápida (60 minutos) y potente actividad bactericida concentración dependiente tanto en bacterias en fase replicativa como en aquellas que se encuentran en fase estacionaria, y esta capacidad bactericida es mayor que la de los glucopéptidos. Además tiene efecto posantibiótico variable en función de la especie bacteriana, pero que puede alcanzar las 8 horas.¹²⁹⁻¹³¹ Los parámetros que predicen su comportamiento in vivo son la relación entre área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria (ABC/CMI) en 24 h y la relación entre la concentración máxima y la CMI ($C_{\text{máx}}/CMI$); con la dosis mínima recomendada de 4 mg/Kg se alcanzará la máxima capacidad bactericida en el 80% de los casos.¹²⁸ La daptomicina está aprobada para su uso en endocarditis infecciosas derechas por SARM desde el estudio de Fowler et al. en 2006. En este estudio de no inferioridad en 235 pacientes se comparó la daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día con

vancomicina o una penicilina anti-estafilocócica según se tratara de un SARM o un SASM, ambas acompañadas de una dosis inicial de gentamicina, para el tratamiento de la bacteriemia con o sin endocarditis. El éxito clínico a las 6 semanas no fue inferior con daptomicina, los resultados fueron similares entre los subgrupos de bacteriemia complicada, endocarditis derecha e infección por SARM.¹³² En un subanálisis de los datos de este estudio incluyendo únicamente los pacientes con endocarditis (35 pacientes con EI derecha y 18 pacientes con EI izquierda) las tasas de éxito fueron del 42% con daptomicina vs 44% con los comparadores en las derechas y del 11 vs 22% en las izquierdas. Existen controversias en la interpretación de estos resultados, ya que se emplearon criterios de éxito clínico muy rígidos, por lo que probablemente se infraestimaría el efecto. De cualquier forma, la escasa representación de endocarditis de cavidades izquierdas no permite establecer conclusiones al respecto.¹³³ Existen varios estudios retrospectivos analizando el uso de daptomicina en la endocarditis o en bacteriemias por SA, sin embargo en la mayoría se emplearon dosis bajas de daptomicina, en general como tratamiento de rescate tras fracaso de un antibiótico previo o toxicidad del mismo.^{135,}
¹⁴⁶ Un estudio retrospectivo caso-control comparó la eficacia de daptomicina vs vancomicina en 59 pacientes con bacteriemia por SARM con CMI para vancomicina $>1\mu\text{g/ml}$ encontrando unas tasas de fracaso clínico significativamente menores con daptomicina (17 vs 31%, $p=0.0084$) con una diferencia aún mayor en las cepas con CMI $>2\mu\text{g/ml}$, existiendo también un beneficio en la mortalidad. El tratamiento con vancomicina y el fracaso renal agudo se asociaron de forma independiente con el fracaso clínico.¹³⁴ En otro estudio retrospectivo, 170 pacientes con bacteriemia por SARM con CMI para vancomicina $>1\mu\text{g/ml}$ fueron pareados 1:1 en función del antibiótico recibido; las tasas de mortalidad a los 30 días, fallo microbiológico y bacteriemia persistente fueron significativamente menores en el grupo de daptomicina frente al grupo de vancomicina (20% vs 48%; $p<0.001$, 3.5% vs 12.9%; $p=0.047$, 18.8% vs 42.2%; $p=0.001$, respectivamente).
¹¹⁴ Un reciente estudio prospectivo multicéntrico evaluó la eficacia de daptomicina en la endocarditis izquierda en 12 pacientes incluyendo dos casos de endocarditis protésica frente al tratamiento estándar en otros

74 pacientes (14 de ellos con prótesis valvulares); aunque las complicaciones, la necesidad de cirugía y la mortalidad a los 6 meses fue similar en ambos grupos, el tiempo al aclaramiento de la bacteriemia en los pacientes con endocarditis por SARM y la estancia hospitalaria fueron menores en el grupo de daptomicina (1 vs 5 días, $p>0.01$; 33 vs 64.5 días, $p=0.04$).¹³⁵ Se ha publicado un trabajo evaluando de forma retrospectiva el uso de daptomicina en la endocarditis infecciosa; en el 72% de los casos se empleó como terapia inicial y a dosis hasta de 10mg/kg. Incluía 9 casos de EI por SARM y 30 episodios sobre válvulas protésicas. No encontraron mayor mortalidad que con los antibióticos convencionales y el perfil de seguridad se mostró favorable (se retiró en 2 casos de 46 por neumonía eosinófila).¹³⁶

Los datos del registro CORE aportan información útil sobre la eficacia en la práctica diaria de la daptomicina. Se describe una tasa de éxito terapéutico del 60% en EI izquierdas por SARM (8/15), 75% por SASM (3/4), y 63% de las EI derechas por SARM (5/8).¹³⁷ En el registro europeo (EU-CORE) en el tratamiento de endocarditis infecciosa se describe una tasa global de éxito del 83%, 81% en SARM, 84% en SASM. Fue fármaco de segunda línea en la mayoría de los pacientes, hasta el 56% de ellos había fracasado a un tratamiento previo con un glucopéptido; se utilizó una dosis de 6mg/kg en el 59% de los pacientes con endocarditis.¹³⁸

Se ha descrito la emergencia de resistencias a dosis de 6-8 mg/kg tras sólo 4 días de tratamiento.^{131,139} También se ha descrito el aumento de CMI de daptomicina en cepas GISA;¹⁴⁰ no obstante estudios experimentales han demostrado una mayor capacidad de la daptomicina para esterilizar las vegetaciones formadas por cepas de SARM y GISA en comparación con los glucopéptidos.^{130,131} Dada su actividad concentración dependiente se ha explorado la posibilidad de que dosis mayores tuvieran una mayor capacidad de disminuir la aparición de cepas resistentes. Dosis de 10mg/kg son capaces de prevenir el aumento de la CMI en cepas de SARM y SASM en modelos de vegetación endocárdica^{141,142} y de aumentar la eficacia en cepas no susceptibles a daptomicina en modelo de endocarditis de conejo.¹⁴³ La evidencia de estudios in vitro muestra que esta es una opción eficaz; es destacable la ausencia de desarrollo de resistencias y el incremento de

la velocidad bactericida con dosis mayores a las recomendadas.¹⁴⁴ Se ha publicado experiencia in vivo empleando dosis de daptomicina entre 8 y 12 mg/kg para endocarditis o infecciones de dispositivos endovasculares en los que otros antibióticos o dosis bajas de daptomicina no habían sido capaces de erradicar la infección.^{102,145-148} Combinaciones con dosis altas de fosfomicina (2g/6horas)^{135,147,149} y con rifampicina^{135,150} se han empleado con éxito en el tratamiento de endocarditis por SA, incluyendo formas protésicas, logrando erradicar la infección en casos refractarios a otros antibióticos y en los que se había documentado un aumento durante el tratamiento de la CMI para daptomicina.¹⁵⁰ Algunos autores recomiendan el empleo de dosis altas de daptomicina (≥ 10 mg/kg) y tratamiento combinado en infecciones por SA difíciles de tratar como la endocarditis sobre prótesis.^{124,151,152}

El posicionamiento de la daptomicina en las recomendaciones de tratamiento de la EVP difiere según la guía que se consulte. En el documento de consenso español se contempla su uso en el tratamiento empírico de la EI de adquisición comunitaria que se presenta con datos de sepsis grave o shock séptico asociada a la cloxacilina, también en pacientes estables alérgicos a betalactámicos como alternativa a la cefazolina y combinada con fosfomicina y en los episodios nosocomiales asociada a cloxacilina o fosfomicina en alérgicos a betalactámicos y a un carbapenémico si no hay disponibilidad de los hemocultivos. En el tratamiento dirigido la recomendación española es usarla en los casos de EVP por SASM en alérgicos a betalactámicos y en la EVP por SARM en los casos de CMI de vancomicina $>1,5 \mu\text{g/ml}$ por E-TEST, siempre asociando rifampicina y gentamicina las 2 primeras semanas o combinada con fosfomicina como alternativa.⁵⁴ En las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), sin embargo, se considera un tratamiento alternativo en la EVN pero no en la EVP.^{53,76} En las guías de la ESC explican que se considera un tratamiento alternativo dado que no está disponible de forma generalizada.⁵³

Existe evidencia del uso de **linezolid** para el tratamiento de la endocarditis infecciosa pese a su actividad bacteriostática frente al SA. En España cerca del 100% de las cepas de SA son sensibles in vitro a linezolid. Por su actividad inhibidora de la síntesis de proteínas, se ha

visto que es capaz de disminuir la traducción de genes de virulencia como la leucocidina de Pantón Valentine, la TSST-1 y la alfa hemolisina, teniendo un papel relevante en las infecciones en cuya patogenia la liberación de toxinas es importante.⁸² Probablemente por este efecto antiinflamatorio y por sus propiedades farmacocinéticas que le permiten una buena penetración a través de las membranas, se ha postulado la posibilidad de emplear linezolid en las complicaciones embólicas a nivel del sistema nervioso central, habiéndose empleado con éxito en el tratamiento de la cerebritis por SA en el seno de endocarditis infecciosa.¹⁵⁴ La literatura disponible sobre el uso de linezolid en endocarditis infecciosa recoge como principal limitación el más que probable sesgo de publicación que llevaría a comunicar únicamente los casos con resultados más favorables. Apoya esta hipótesis el hecho de que la mortalidad asociada a endocarditis en estos trabajos es baja (alrededor del 12%), aunque la mortalidad global es similar a otras series (alrededor del 33%). Los casos comunicados son en su mayoría tratamientos de segunda línea tras fracaso de una pauta previa, por intolerancia al antibiótico empleado o por microorganismos resistentes al antibiótico utilizado inicialmente. En una revisión sistemática de 33 casos de endocarditis en los que se empleó linezolid la indicación fue establecida en el 34,4% por fracaso de una pauta previa, 21,9% intolerancia, 12,5% otros efectos adversos y en el 9,4% rechazo del tratamiento parenteral. En 16 pacientes (66%) se empleó por vía oral, en la mayoría de los casos siguiendo a su uso por vía intravenosa.¹⁵⁵ Se describen resultados favorables en el 63,6% (21/33) en la revisión sistemática mencionada,¹⁵⁵ mientras que otras series de casos hablan de 67% de respuesta para SARM y 80% para SASM.¹⁵⁶ En una serie española de 9 casos de endocarditis, el linezolid obtuvo resultados favorables en todos los pacientes.¹⁵⁷ El efecto adverso más frecuentemente detectado en los tratamientos prolongados es la trombopenia. Las guías de la *AHA* lo consideran una alternativa en el tratamiento de la endocarditis por SARM.⁷⁶ y en el documento de consenso español solo o asociado a daptomicina en este mismo escenario.⁵⁴

Existe escasa evidencia publicada del uso de **fosfomicina** en endocarditis protésica por SA. Hay datos de su eficacia en

combinación con otros antibióticos como daptomicina ¹⁴⁹ y dado que la mayoría de combinaciones de antibióticos con fosfomicina son sinérgicas o aditivas, se podría considerar su uso en endocarditis izquierdas que cursen con criterios de sepsis grave producidas por SARM, e infecciones de gravedad moderada o grave por SARM con CMI en el límite alto del intervalo de sensibilidad a la vancomicina, daptomicina y linezolid. Siempre ha de usarse en tratamiento combinado y a ser posible en infusión extendida. ¹²⁴

● Nuevos antibióticos

Nuevos fármacos con resultados prometedores se encuentran en investigación para su uso en endocarditis. La **tigeciclina** mostró actividad moderada en los modelos animales en rata y conejo para esterilizar vegetaciones con SASM, SARM y GISA. ^{131,158} La **ceftarolina**, una nueva cefalosporina con actividad antiestafilocócica, es rápidamente bactericida in vitro en modelos animales de endocarditis con cepas de aureus sensibles y resistentes a meticilina y glicopéptidos, sin desarrollo de resistencias durante el tratamiento. ¹³¹ En una serie de siete pacientes con bacteriemia persistente o endocarditis por SARM se empleó exitosamente como terapia de rescate tras el fracaso de vancomicina y/o daptomicina a dosis de 6 mg/kg ^{159,160} y en otro caso de endocarditis por una cepa resistente a daptomicina, la adición de ceftarolina logró el aclaramiento de la bacteriemia. ¹⁶¹ La **Dalbavancina** es un nuevo lipoglicopéptido aprobado recientemente en España para infecciones de piel y partes blandas, con actividad en gram positivos incluyendo SARM y cuya principal ventaja es la larga vida media que permite la administración de una dosis semanal. Datos in vitro y en modelos experimentales de endocarditis muestran actividad frente a SARM y en cepas con susceptibilidad reducida a la vancomicina. ^{162,163}

● Sinergias

Las sinergias en el tratamiento de la endocarditis han sido ampliamente exploradas. Los **aminoglucósidos** son sinérgicos in vitro con los betalactámicos y los glucopéptidos. La asociación de

un betalactámico con un aminoglucósido reduce la CMI del betalactámico, aumenta la velocidad bactericida y disminuye el efecto inóculo frente a *SASM*.^{81,164} El tratamiento con cualquier combinación de fármacos activos tiene casi 6 veces más probabilidades de negativizar el cultivo de la válvula que la monoterapia, especialmente si esta combinación contiene **rifampicina**.¹⁶⁵ Las actuales guías de tratamiento de la endocarditis infecciosa recomiendan el uso en combinación de vancomicina o cloxacilina con rifampicina durante 6 semanas asociando gentamicina las dos primeras semanas en los casos de endocarditis sobre prótesis por *SA*.^{53,76} Esta combinación tiene además la capacidad de minimizar el potencial riesgo de desarrollo de resistencias a rifampicina.¹⁶⁵ En estos documentos se recoge la indicación de emplear rifampicina tras 3-5 días de tratamiento activo, una vez que la bacteriemia ha sido aclarada; esto se basa en estudios in vitro que muestran que la rifampicina tiene efecto antagónico en las combinaciones de antibiótico frente a las bacterias en fase planctónica mientras que el efecto es sinérgico en aquellas embebidas en biofilms,¹⁶⁶ sin embargo el correlato clínico de esta observación no está claro.

La daptomicina tiene actividad aditiva o sinérgica in vitro con varios antibióticos como **fosfomicina**, rifampicina o betalactámicos.¹⁶⁷ Recientemente se ha comprobado que la asociación de daptomicina con cloxacilina a dosis elevadas es capaz de negativizar los hemocultivos en las bacteriemias persistentes por *SARM*.¹⁶⁸ La asociación de betalactámicos, daptomicina y linezolid con rifampicina aumenta la actividad bactericida frente a las *SCV* intracelulares^{84,85} aunque en este último caso hay que considerar que pueden disminuir las concentraciones séricas de linezolid.⁸²

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento de la EVP por SA según las guías y consensos actuales.

| Referencia | EVP por SASM | EVP por SARM |
|--------------------------------------|--|--|
| Gudiol F, et al. 2015 ⁵⁴ | Cloxacilina 12g/día (6 dosis) (CII) + Rifampicina(CIII) tras 5 días de tratamiento +Gentamicina (CII) en una dosis las dos primeras semanas. Alt. Sustituir cloxacilina por daptomicina (10mg/kg) (CIII) | Si CMI vancomicina>1,5: Daptomicina (10mg/kg) +rifampicina tras 5 días de tratamiento+gentamicina en una dosis las dos primeras semanas. (CIII) Alt. Daptomicina+fosfomicina (2g/6horas) (CIII) Si CMI vancomicina<1,5: la misma combinación (CIII) o vancomicina +rifampicina +gentamicina (BII) Alt. Daptomicina +fosfomicina(BII) /imipenem(1g/6) (CIII) Ceftarolina (BII)+/-daptomicina (CII) Linezolid (CII)+/- daptomicina (CIII) |
| Habib G, et al. 2015 ⁵³ | Cloxacilina 12g/día (4-6 dosis) +Rifampicina (900-1200g/día en 2-3 dosis) tras 3-5días de tratamiento (IB)+gentamicina (3mg/kg en 1-2 dosis) las 2 primeras semanas. | Vancomicina* (30-60mg/kg en 2-3 dosis)+Rifampicina tras 3-5 días de tratamiento +gentamicina (3mg/kg en 1-2 dosis) (IB) las 2 primeras semanas. |
| Baddour L, et al. 2015 ⁷⁶ | Cloxacilina (12g/24 en 6 dosis) +rifampicina (900/8)+ gentamicina en 2-3 dosis iguales (IB) Alt. cefazolina en alérgicos a betalactámicos. | Vancomicina* (30mg/kg en dos dosis iguales)+Rifampicina +Gentamicina en 2-3 dosis iguales (IB) Alt a gentamicina fluorquinolona si la cepa es sensible. |
| Gould K, et al. 2012 ¹⁵³ | Flucloxacilina (2g/4-6h) +rifampicina(300-600/12)^ +gentamicina (1mg/kg/12) 2 semanas Alt. Vancomicina en alérgicos a betalactámicos. | Vancomicina* (1g/12h) +rifampicina^+gentamicina 2 semanas Alt. si CMI vancomicina>2: daptomicina (6mg/kg) +rifampicina+gentamicina (1mg/kg/12) |

*Los niveles valle de vancomicina han de ser superiores a 20 mg/l, ABC/CMI>400 para la EI por SARM ^Usar la dosis baja de rifampicina (300/12) si el aclaramiento de creatinina es <30ml/min

B. Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente el 50% de las EVP son intervenidas.^{1,62,169} Los motivos más frecuentes de intervención en estos pacientes son la insuficiencia cardíaca causada por insuficiencia valvular severa o por la presencia de fístulas u obstrucción valvular por vegetaciones (65%), sepsis persistente (45%), embolismo recurrente (20%), tamaño de la vegetación (25%), otros (40%). Habitualmente son varias las indicaciones que concurren en un mismo paciente.¹⁷ Otras indicaciones de cirugía son la presencia de insuficiencia valvular grave sin IC pero con datos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica (elevación de la presión telediastólica del VI, aumento de la presión en la aurícula izquierda o hipertensión pulmonar moderada-grave).⁵³ Clásicamente se evitaba la intervención en las fases precoces de la EI porque el tejido estaba inflamado y friable, con mayor tendencia a la dehiscencia protésica y a la recaída de la infección. De hecho, cuando la indicación para la cirugía precoz es la infección no controlada los resultados son peores que para las otras indicaciones.^{171,172}

Sin embargo, con la mejora de las técnicas quirúrgicas, cada vez son más los pacientes intervenidos con endocarditis activa en fases precoces de la infección. En Francia las EI intervenidas aumentaron del 30 al 50% en menos de una década; en una revisión sistemática las intervenciones aumentaron un 7% cada década entre los años 60 y los 2000.^{25,173} Aunque las indicaciones para la cirugía y los tiempos para realizar la misma están bien establecidos en las guías,^{53,76} las recomendaciones están basadas en estudios observacionales y opiniones de expertos, ya que no existen estudios prospectivos y aleatorizados que los sustenten. Las indicaciones de cirugía según las guías de la ESC están resumidas en la **tabla 4**.

Se ha documentado la influencia de los sesgos de supervivencia y selección en los estudios que evalúan el efecto del tratamiento quirúrgico en la endocarditis.^{11,175,176} El sesgo de selección implica que aún en presencia de indicación de cirugía, se tiende a intervenir menos a los pacientes de mayor riesgo y el sesgo de supervivencia implicaría que sólo los pacientes que no fallecen en los primeros días de evolución de la EI serían candidatos a cirugía, computando los exitus en estos primeros días como secundarios al tratamiento médico exclusivo. Considerando estos factores algunos investigadores han utilizado el análisis de regresión y calculado el *propensity score* para evaluar el impacto de la cirugía precoz en la EI ajustando por las características basales

entre los pacientes intervenidos y los tratados médicamente. ^{1,173-180} Una revisión sistemática de ellos resume los resultados: en 6 de los estudios se encontró beneficio de la cirugía precoz frente al tratamiento convencional, en 2 el efecto fue neutro y en uno no se demostró beneficio alguno. ¹⁸¹ Varios estudios observacionales ajustados evaluaron el efecto de la cirugía en la mortalidad de la EVP, la mayoría como análisis de subgrupos; ^{11,173,174,175,182} sólo uno de ellos estaba dirigido expresamente a EVP. ¹⁶⁹ En ellos, cuando se elimina el efecto de los sesgos y las diferencias en las características basales, la cirugía precoz no se asocia a una menor mortalidad frente al tratamiento médico exclusivo; el análisis de subgrupos muestra reducción de la mortalidad al año en los pacientes con mayor probabilidad de cirugía. Los estudios observacionales que evalúan el efecto ajustado de la cirugía precoz en la EVP están resumidos en la **tabla 5**. En un modelo predictivo de riesgo de mortalidad a los 6 meses publicado recientemente, la cirugía se asoció de forma significativa con menor mortalidad en el análisis ajustado, sin embargo se objetivó que se intervenía menos a los pacientes en los quintiles de mayor riesgo. ¹⁸³ Sí existe acuerdo en los estudios en que el beneficio está demostrado cuando existe alguna de las indicaciones establecidas en las guías, ^{62,169,170} en estos pacientes la cirugía precoz se asocia a una mayor supervivencia.

En el caso de la endocarditis protésica por SA la mayoría de estudios antiguos han demostrado el beneficio en términos de menor mortalidad de la cirugía asociada a tratamiento médico frente al tratamiento antibiótico solo. ^{184,185} Algunos autores sugieren que la EVP por SA es una indicación de cirugía precoz *per se* incluso en ausencia de complicaciones paravalvulares, sugiriendo que la cirugía debería ser realizada lo más precozmente posible durante la evolución para evitar, principalmente, los fenómenos embólicos. ^{2,186} La etiología estafilocócica es un factor de alto riesgo de embolismo. ¹⁸⁷ La cirugía fue, junto con la presencia de complicaciones a nivel del sistema nervioso central, el único predictor independiente de mortalidad a los 3 meses del diagnóstico en una serie de 33 pacientes con endocarditis sobre prótesis por SA (OR 0,005 p= 0,004). ² En la serie de la Fundación Jiménez Díaz de 20 pacientes con EVP por SA, se realizó sustitución valvular en 13 casos (65%) y de ellos, dos fallecieron en el posoperatorio inmediato (15,3%) mientras que falleció el 100% de los pacientes no candidatos a cirugía o que rechazaron esta.⁴⁷ La serie de EVP por SA de la clínica Mayo cuenta con 55 pacientes con

diagnóstico definitivo; 23 fueron tratados únicamente con tratamiento médico, de ellos el 52% sobrevivió. La diferencia de mortalidad entre los tratados con abordaje medico-quirúrgico y los tratados con abordaje únicamente médico no fue significativa, aunque la mortalidad sí fue numéricamente inferior (28% vs 48%, p 0,138). En esta serie cabe destacar que todos los SA eran sensibles a meticilina y que los pacientes que no fueron intervenidos eran mayores (66 vs 55 años), tenían un ASA (*American Society of Anesthesiology*) más alto y tenían con mayor frecuencia más de una válvula afectada por endocarditis, todas estas diferencias eran estadísticamente significativas; además 6 de los 11 pacientes que fallecieron en el grupo de tratamiento médico lo hicieron en los primeros días del ingreso o rechazaron la cirugía. Los pacientes con buenos resultados con tratamiento médico eran pacientes menores de 50 años, sin complicaciones cardíacas o del sistema nervioso central y con ASA III.³ Hill et al. encontraron de igual forma que la EVP no complicada por SA puede tratarse de forma segura sin necesidad de cirugía; sólo un 4% de los pacientes tratados de forma conservadora deliberadamente falleció.⁶² La serie más amplia de EVP por SA no encontró asociación entre la cirugía precoz y la supervivencia, aunque los pacientes con complicaciones cardíacas que fueron intervenidos fueron el grupo de menor mortalidad (28,6% vs 53,3% de los no operados).¹⁸⁸ Este mismo grupo publicó en 2015 un trabajo evaluando el impacto de la cirugía precoz en el pronóstico de la EVP por SA encontrando que la mortalidad en los primeros 7 días tras la cirugía era superior en los pacientes intervenidos que en los no intervenidos, pero al año la mortalidad era inferior en estos; sin embargo esta mayor supervivencia no lograba compensar numéricamente los exitus precoces tras la cirugía. Los investigadores concluyen que no han encontrado la manera de identificar aquellos pacientes que se beneficiarían de la cirugía y tampoco el momento idóneo para la intervención.⁴⁹

Parece de vital importancia identificar a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de un tratamiento quirúrgico precoz. Con el fin de evaluar el riesgo operatorio de estos pacientes se emplea habitualmente el EuroSCORE II que tiene la limitación de no haber sido diseñado específicamente para endocarditis.¹⁸⁹ Existe una escala de riesgo específica para endocarditis desarrollada por la Sociedad de Cirugía Torácica que ha demostrado ser capaz de predecir mejor que el EuroSCORE II la mortalidad operatoria en la EI.¹⁹⁰ Sin embargo, el impacto de la cirugía en el pronóstico de la EVP sigue siendo

desconocido, en parte por la dificultad para realizar estudios aleatorizados en este campo. En el único estudio aleatorizado publicado hasta la fecha fue realizado con pacientes con EVN y elevado riesgo embólico se objetiva el beneficio de la cirugía precoz ¹⁹¹. Pero no existe un estudio similar en EVP. En 2008 se diseñó y presentó un ensayo clínico con el objetivo de evaluar el impacto de la cirugía precoz en el seno de la EI incluyendo EVP; sin embargo las dificultades en el reclutamiento de pacientes hicieron imposible su conclusión. ¹⁹²

Tabla 4. Indicaciones de cirugía y tipo de intervención en la EVN y EVP. Modificado de Habib et al. ⁵³

| Indicaciones de cirugía | Tipo de intervención* | Evidencia** |
|---|---|-------------|
| Insuficiencia cardíaca | • EVN O EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fístula causante de edema pulmonar refractario o shock cardiogénico | IB |
| | • EVN o EVP aórtica o mitral causante de síntomas de IC o datos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica | IB |
| Infección no controlada | • Infección no controlada localmente(abscesos, pseudoaneurisma, fístula o crecimiento de la vegetación) | IB |
| | • Infección por hongos o microorganismos multirresistentes | IC |
| | • HC persistentemente positivos pese a tratamiento antibiótico adecuado y control de focos metastásicos | IlaC |
| • EVP estafilocócica o por BGN no HACEK | IlaB | |
| Prevención de embolismos | • EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones >10mm tras uno o más fenómenos embólicos pese a tratamiento adecuado | IB |
| | • EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones >10mm asociadas a estenosis o insuficiencia graves y bajo riesgo quirúrgico | IlaB |
| | • EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación >30mm | IlaB |
| | • EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación >15mm sin otra indicación de cirugía [^] | IlbC |

*Emergencia: cirugía en las primeras 24 horas; Urgente: en unos días (<7); electiva: después de al menos 1-2 semanas de antibioterapia. **Clase de recomendación y nivel de evidencia. [^]se prefiere la cirugía si el paciente es candidato a cirugía con preservación de la válvula nativa.

Tabla 5. Estudios observacionales que objetivan relación entre la cirugía precoz en la EVP y supervivencia. Nivel de evidencia B. Modificado de Baddour et al. ⁷⁶

| Estudio | Mortalidad | Grupo de EI | OP vs AS |
|------------------------------|---------------------------------------|--|----------|
| Bannay et al. ¹⁷⁴ | Mortalidad a los 5 años | EVP+EVN | OP |
| Kiefer et al. ¹⁸² | Mortalidad intrahospitalaria y al año | ICC (EVN y EVP) | OP |
| Bannay et al. ¹⁷⁴ | Mortalidad a los 5 años | Absceso intracardiaco (EVN y EVP) | AS |
| Bannay et al. ¹⁷⁴ | Mortalidad a los 5 años | ICC (EVN y EVP) | AS |
| Lalani et al. ¹⁶⁹ | Mortalidad intrahospitalaria y al año | EVP con elevado <i>propensity score</i> para cirugía | AS |

OP: objetivo primario AS: análisis de subgrupos. Todos los estudios están ajustados por los sesgos de supervivencia y de selección y por factores de confusión. La cirugía fue realizada en el seno de endocarditis activa (durante el ingreso y antes de finalizar el tratamiento antibiótico)

El momento adecuado para la realizar la intervención en presencia de un ictus es otro asunto controvertido. El riesgo de embolismo es mayor en las dos primeras semanas de tratamiento antibiótico, posteriormente se reduce de forma significativa, por lo que el beneficio de la cirugía para prevención de embolismos sería máximo en este período.^{187,193} En general las guías recomiendan diferir la cirugía entre 2 y 4 semanas cuando se trata de un ictus isquémico y al menos 4 semanas en el hemorrágico.^{53,76} Investigaciones más recientes encuentran que no existen diferencias en la mortalidad intrahospitalaria ni al año en los pacientes con ictus isquémico que son intervenidos precozmente frente a los operados más de 7 días tras el ictus y que esto es independiente del tipo de endocarditis (EVN o EVP).^{190,194} Uno de estos estudios encontró una estancia media mayor en los pacientes intervenidos precozmente.¹⁹⁰ Parece que, cuando el microorganismo es el SA la tendencia es a intervenir de forma más temprana en esta situación.¹⁹⁴ Sin embargo en este estudio no hay información sobre la extensión, gravedad o localización del ictus ni sobre el tamaño de la vegetación residual tras el embolismo; además son datos de centros de referencia con cirugía cardíaca, lo cual podría estar sesgando los resultados.¹⁹⁴

Las recomendaciones actuales de los expertos pasan por evaluar cada

caso de forma individual, a ser posible por un equipo multidisciplinar, lo que ha dado en llamarse el “*endocarditis team*” en la literatura anglosajona.⁵³

C. Anticoagulación

El uso y mantenimiento del tratamiento antitrombótico en la EI es un asunto discutido. Es escasa la evidencia publicada en este ámbito y consiste en varios estudios retrospectivos con un pequeño número de pacientes.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ En los pacientes con EVP anticoagulados la retirada del tratamiento anticoagulante incrementa la mortalidad por eventos neurológicos, mientras que su mantenimiento no se asocia a un aumento de complicaciones.¹⁹⁹ Aún existen menos trabajos dirigidos específicamente a la EVP por SA. En estos pacientes está incrementado el riesgo de eventos en el sistema nervioso central y la anticoagulación podría aumentar la tasa de hemorragia intracraneal. Por otro lado existe evidencia de que la anticoagulación podría prevenir los embolismos sépticos que son la principal causa de complicaciones cerebrales en estos pacientes. Tornos et al. en un estudio de los años 90 sugerían un efecto deletéreo de la anticoagulación en los pacientes con EI por SA. El 29% de los enfermos en tratamiento anticoagulante previo presentaba al diagnóstico una hemorragia cerebral y todos ellos fallecieron por este motivo. Sin embargo varias son las limitaciones de este trabajo; en primer lugar es un estudio retrospectivo sobre pacientes recogidos en un amplio rango de tiempo (1975-1997), las tasas de cirugía son inferiores a otros estudios e inferiores a las actuales, ya que sólo el 29% de estos pacientes fueron intervenidos.¹⁹⁵ En 2009 se publicó la experiencia prospectiva de varios hospitales escandinavos en 175 casos de EI por SA. Este trabajo mostró, en primer lugar, que la presencia de vegetaciones en el ecocardiograma y el tamaño de las mismas eran mayores en los pacientes que no recibían anticoagulación con warfarina previamente al ingreso; además los eventos cerebrales mayores al ingreso fueron menos frecuentes en los pacientes anticoagulados (15% vs 37%, p 0.009), la mortalidad fue similar y no hubo diferencias en las tasas de cirugía entre los dos grupos. En este trabajo la hemorragia intracraneal no se asoció a la presencia de anticoagulación previa.²⁰⁰ La principal limitación de este estudio es que no es randomizado e incluye un elevado porcentaje de pacientes con válvulas nativas y con diagnóstico en fases iniciales de la infección.²⁰⁴ De hecho en el subgrupo de EVP por SA el beneficio no fue tan claro; no hay diferencias significativas en el tamaño de la vegetación entre los

pacientes con y sin tratamiento anticoagulante y la frecuencia de eventos no difiere de forma estadísticamente significativa entre ellos (6/29, 21% en los anticoagulados vs 2/11, 18% en los no anticoagulados).²⁰⁰

Se ha evaluado también el uso de ácido acetilsalicílico en la endocarditis y, aunque un estudio experimental mostró mejoría en algunos parámetros de la endocarditis por SA,²⁰¹ un estudio randomizado canadiense no encontró un efecto beneficioso y sí una tendencia a mayor sangrado en el grupo en tratamiento antiagregante, por lo que esta estrategia no se recomienda actualmente.²⁰²

Con la evidencia disponible el inicio de terapia antitrombótica en pacientes sin indicación previa no puede ser recomendado.^{200,203,204} De hecho el efecto “protector” de la anticoagulación parece limitado a la fase bacteriémica de la infección y desaparece al iniciar el tratamiento antibiótico.²⁰⁰

Actualmente las guías recomiendan no interrumpir la terapia antiplaquetaria en ausencia de sangrado mayor (IB), retirar la anticoagulación en caso de hemorragia intracraneal o ictus isquémico extenso (IC) y cambiar a un fármaco con efecto anticoagulante rápidamente reversible en presencia de ictus isquémico (IC) o en ausencia de este si el agente causal es SA (IIbC).^{53,76}

7. Pronóstico.

La mortalidad de la EVP continúa siendo elevada pese al progreso en el diagnóstico y tratamiento. La serie del ICE revela una mortalidad del 22.8% (127/556). En la EVP los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria fueron la edad avanzada, la infección por SA, las complicaciones cardíacas (insuficiencia cardíaca y absceso endocavitario) y la bacteriemia persistente.¹ Las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con EVP son el fallo multiorgánico en el seno de sepsis grave, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los embolismos cerebrales.⁵ En los pacientes intervenidos las complicaciones más frecuentes son la coagulopatía grave, la necesidad de reexploración del tórax por sangrado o taponamiento cardíaco, el fracaso renal agudo, el ictus, bajo gasto cardíaco, neumonías y el bloqueo auriculoventricular con necesidad de implantación de marcapasos.²⁰⁵

Sin embargo, existen notables diferencias por subgrupos dentro de las EI por SA dependiendo de la localización y del lugar de adquisición. Así la EI derecha en usuarios de drogas por vía parenteral tiene una mortalidad del 4% siendo las causas más frecuentes de muerte la sepsis no controlada, la afectación del SNC y la rotura de aneurismas micóticos en las arterias pulmonares; ^{47,206} y la endocarditis derecha de origen nosocomial asociada a catéteres centrales asocia una mortalidad muy superior condicionada por la elevada comorbilidad, edad avanzada y retraso diagnóstico de estos pacientes. En el caso de la endocarditis izquierda la mortalidad alcanza el 38% en las EVN ⁴⁷ y llega al 50% de las EVP. ^{2,49,188,207}

En la EVP por SA la edad, la gravedad de la infección, los hallazgos ecocardiográficos, la presencia de insuficiencia cardíaca y otras complicaciones cardíacas, los eventos neurológicos y las comorbilidades de los pacientes se han postulado como los principales factores predictores de mortalidad en las distintas series. ^{2,3,49,188,208} La edad se asocia a un ligero aumento de la mortalidad intrahospitalaria y al año del diagnóstico en la serie más amplia de EVP por SA (RR1,03, IC95% 1,01-1,05, p 0,0075).⁴⁹ Las complicaciones cardíacas incrementaban 13,7 veces el riesgo de mortalidad a los 3 meses del diagnóstico; ^{2,47} la presencia de insuficiencia cardíaca grados III-IV de la NYHA multiplicaba por dos el riesgo de morir durante el ingreso y al año del diagnóstico de la EI. ⁴⁹ La presencia de complicaciones en el SNC ha mostrado influir de forma significativa en la mortalidad de los pacientes en algunos de los estudios; en la serie del ICE sufrir un ictus en el seno de la EVP multiplicaba por 2,94 el riesgo de fallecimiento durante la estancia hospitalaria (IC 95% 1,68-5,14, p 0,0002) y por 2,54 al año del diagnóstico (IC 95% 1,58-4,09, p 0,0001). ⁴⁹ Se observó que este grupo era intervenido con menor frecuencia que el grupo sin eventos neurológicos (1/11 vs 13/22, p=0.009) aunque en la serie de John et al. no se asociaron a mayor mortalidad. ² En una serie de autopsias en pacientes con EI el daño cerebral por isquemia y las hemorragias

cerebrales fueron la principal causa de muerte, si bien no distinguía entre las EVN y las EVP. ⁴⁸

El riesgo de recurrencia de la EI oscila entre el 2 y el 6%. Para distinguir entre recaída (nuevo episodio por el mismo microorganismo) y reinfección (nuevo episodio causado por un microorganismo distinto) es importante conservar las cepas causantes de EI durante al menos un año para poder aplicar métodos moleculares que permitan identificar si se trata de la misma cepa que en el episodio anterior. ²⁰⁹ En general los episodios de recaída suelen producirse en los 6 meses posteriores al episodio inicial. Los factores asociados a recaída están resumidos en la **tabla 6**. El tipo de prótesis implantada no influye en el riesgo de recurrencias. Los pacientes con una recidiva de la infección tienen mayor riesgo de muerte y necesitan con mayor frecuencia un recambio valvular. ²⁰⁵

Tabla 6. Factores de riesgo de recaída de la EI. Modificado de Habib et al. ⁵³

| Factores de riesgo de recaída de la EI | |
|---|--------------------------|
| Tratamiento inadecuado | Fármaco, dosis, duración |
| Infección polimicrobiana en ADVP | |
| Tratamiento empírico de la EI con HC negativo | |
| Extensión perianular | |
| EVP | |
| Persistencia de foco de infección metastásico | Absceso |
| Resistencia a los antibióticos convencionales | |
| Cultivo valvular positivo | |
| Persistencia de fiebre al séptimo día posoperatorio | |
| Hemodiálisis crónica | |

INTERÉS Y OBJETIVOS

Actualización en la Endocarditis sobre válvula protésica por Staphylococcus aureus

INTERÉS Y OBJETIVOS

1. Objetivo principal:

- Describir las características principales de la endocarditis sobre válvula protésica por *Staphylococcus aureus*
- Encontrar factores pronósticos para diseñar estrategias preventivas y terapéuticas que disminuyan su morbimortalidad.

2. Objetivos específicos:

- Describir las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y terapéuticas de la endocarditis sobre válvula protésica por *Staphylococcus aureus* según el tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular.
- Identificar factores epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos y terapéuticos que puedan estar condicionando la mortalidad de esta entidad.
- Describir los resultados terapéuticos con los nuevos antibióticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño:

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo multicéntrico realizado en tres hospitales españoles de referencia para cirugía cardíaca. Se incluyeron de forma consecutiva todos los episodios de endocarditis infecciosa sobre válvula protésica atendidos entre 1996 y diciembre de 2015 que cumplieran criterios de endocarditis definitiva según la clasificación de Duke⁵² y con un seguimiento mínimo de 3 meses.

Se recogieron de forma prospectiva en un formulario informatizado las variables epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas, microbiológicas, de tratamiento y evolución definidas con anterioridad al inicio de la recogida de los datos.

2. Variables recogidas:

- A. Variables epidemiológicas: edad, sexo, lugar de adquisición de la infección (origen), procedencia del paciente (si ha sido referido o no de otro centro sanitario), antecedentes de endocarditis previa, presencia de enfermedad subyacente, índice de comorbilidad de Charlson, factor de riesgo para la infección, toma previa de antibióticos y anticoagulantes.
- B. Variables clínicas: formas de presentación, síntomas y signos presentes al ingreso (fiebre, disnea, nuevo soplo, insuficiencia cardíaca grados III-IV de la NYHA, alteración de la conducción, dolor torácico, tos, dolor abdominal, shock séptico, esplenomegalia, nuevo fracaso renal, embolismo sistémico al ingreso, presencia y tipo de ACVA, mialgias, artralgias, infección metastásica).
- C. Variables microbiológicas: resultados de los cultivos de sangre y material quirúrgico o embólico; estudio de sensibilidad de las cepas a la cloxacilina, vancomicina, gentamicina, rifampicina y daptomicina; negativización de los hemocultivos con el tratamiento antibiótico.
- D. Variables ecocardiográficas: localización de la endocarditis, presencia de vegetación, absceso, pseudoaneurisma o fístula y tamaño de los mismos; presencia de dehiscencia protésica, insuficiencia valvular moderada-grave. Progresión de la afectación ecocardiográfica: aparición de nueva vegetación, nueva extensión perianular, nueva insuficiencia valvular moderada-grave.
- E. Variables terapéuticas: combinación de antibióticos empleada, duración del tratamiento antibiótico, duración del antibiótico antes de la cirugía. Indicación

de cirugía urgente, cirugía indicada no realizada, cirugía cardíaca, tipo de intervención (cirugía urgente o electiva), indicación de cirugía, necesidad de reintervención.

- F. Variables de la evolución: nuevo fracaso renal, nuevo episodio febril, nuevo shock séptico, nueva insuficiencia cardíaca, nueva alteración de la conducción, nuevo embolismo sistémico, muerte, muerte intrahospitalaria, exitus relacionado con la endocarditis, causa de muerte.

3. Procedimientos:

- A. **Clínicos:** historia clínica completa, exploración física.
- B. **Pruebas complementarias:** electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma y bioquímica.
- C. **Microbiológicos:** hemocultivos al ingreso, a las 48-72 horas y si la clínica sugiere infección persistente. Cultivo del material embólico, cultivo del material protésico.
- D. **Ecocardiográficos:** Ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico.
- E. **Otros procedimientos:** pruebas diagnósticas en función de los síntomas presentados o la sospecha de complicaciones en la evolución.

4. Definiciones:

- A. **Periodo diagnóstico:** tiempo transcurrido desde la implantación de la prótesis hasta el diagnóstico de la endocarditis. En función de esta variable se clasificó a la endocarditis en tres grupos: endocarditis precoz sobre válvula protésica (EPVP): aquella diagnosticada en las primeras 8 semanas tras la implantación de la prótesis. Endocarditis intermedia sobre válvula protésica (EIVP): entre 9 semanas y un año. Endocarditis tardía sobre válvula protésica (ETVP): más de un año tras la cirugía.
- B. **Origen:** lugar de adquisición de la infección. Nosocomial: >72 horas después del ingreso y hasta 7 días tras el alta. Asociada a cuidados sanitarios y comunitaria según descripciones previas.²⁶
- C. **Retraso diagnóstico:** se consideró retraso cuando el diagnóstico de la endocarditis se realizó más de 15 días después de la primera manifestación clínica
- D. **Factor de riesgo:** aquel procedimiento que puede ser causante de bacteriemia y que tiene lugar antes de la aparición de síntomas. Se consideraron como tales la presencia de infección local, cateterismo cardíaco, catéteres

intravasculares, manipulación dental, manipulación gastrointestinal, manipulación genitourinaria y otras cirugías.

- E. **Enfermedad de base:** cualquier proceso crónico potencialmente causante de inmunodepresión que se reflejara en los antecedentes del paciente. Se consideraron como tales la diabetes, la anemia crónica, la insuficiencia renal crónica (ERC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el alcoholismo, la inmunodepresión y cualquier tumor maligno.
- F. **Tipo y localización de la válvula afectada:** se recogió si la válvula afecta era biológica o metálica y si estaba en localización aórtica, mitral, tricuspídea o pulmonar. Se estableció la localización de la endocarditis en función de la afectación valvular en el ecocardiograma o en del cultivo o hallazgos anatomopatológicos de la válvula si se realizaron.
- G. Se consideró **microorganismo causal** al que se recuperó de los hemocultivos, cultivo de las válvulas, vegetaciones o metástasis sépticas.
- H. **Forma de presentación:** cuadro clínico compuesto por los primeros signos o síntomas que presentó el paciente en la primera consulta de la que conste informe escrito. O los primeros síntomas referidos por el paciente en el momento de la historia clínica. Para aquellos casos de endocarditis precoz que aparecieron sin que se hubiera producido el alta después de la colocación de la prótesis valvular, se consideró forma de presentación los primeros síntomas y signos en la evolución del postoperatorio que fueran compatibles con endocarditis. Se consideraron formas de presentación las siguientes:
- Fiebre: temperatura mayor de 38°C.
 - Forma cardíaca: síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, bloqueos o soplos de nueva aparición.
 - Síndrome constitucional: astenia, anorexia, pérdida de peso
 - Forma neurológica: ictus isquémico o hemorrágico, meningitis, absceso cerebral o cuadro confusional.
 - Forma cutánea: lesiones características de endocarditis infecciosa, como nódulos de Osler, lesiones de Janeway, lesiones necróticas en los pulpejos de los dedos, manchas café con leche, lesiones hemorrágicas (incluidas púrpura, equimosis y petequias si estas últimas aparecen en brotes sucesivos o se localizan en plantas o conjuntivas).
 - Forma pulmonar: neumonía, o cuadro compatible con émbolo séptico que incluya al menos dos de las siguientes: dolor costal, disnea brusca, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial con o sin cavitación.

- Forma reumática: artralgias, mialgias, artritis, lumbalgia, espondilodiscitis.
 - Forma renal: creatinina >2mg/dl, absceso renal, hematuria macroscópica, proteinuria > 1,5 g/dl.
 - Forma abdominal: abdomen agudo, hemorragia intraabdominal.
- I. **Vegetación valvular en el ecocardiograma:** masa ecogénica y móvil adherida al material protésico. Los engrosamientos inespecíficos de las válvulas no fueron interpretadas como vegetación. Para valorar el tamaño se consideró el diámetro máximo y cuando hubo varias vegetaciones la de mayor tamaño.
- J. **Extensión perivalvular/perianular** de la infección: incluye los diagnósticos de absceso, pseudoaneurisma y fístula. Se definió absceso perivalvular en el ecocardiograma como una zona delimitada con densidad del eco reducida y sin flujo en su interior. Si se detectó flujo en su interior se consideró pseudoaneurisma, que generalmente apareció como una bolsa perivalvular sin ecos en su interior y pulsátil. Una fístula se definió como un trayecto comunicante entre dos cámaras cardíacas con color Doppler.
- K. **Bacteriemia persistente:** presencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas de inicio del tratamiento antibiótico correcto y/o presencia de un hemocultivo positivo tras haber tenido al menos un resultado de hemocultivo negativo.
- L. **Complicaciones** cardíacas: presencia al ingreso o en la evolución de IC que precisa tratamiento, alteración de la conducción, absceso intracardiaco, soplo nuevo o aumento del previo; complicaciones neurológicas: hemorragia intracraneal, infarto, absceso, cerebritis o aneurisma micótico; y complicaciones sistémicas: embolismo sistémico o diseminación hematógena confirmada clínica, radiológicamente o por autopsia. ²¹⁰
- M. **Cirugía urgente:** aquella realizada dentro de las 72 horas posteriores a su indicación, por uno de los siguientes motivos: 1) Insuficiencia cardíaca secundaria a endocarditis. 2) Infección no controlada: fiebre y/o hemocultivos persistentemente positivos tras una semana de tratamiento antibiótico correcto estando controlado cualquier foco de infección metastásica; aparición de nuevo shock séptico o persistencia del mismo tras inicio del tratamiento antibiótico; presencia de infección localmente no controlada (absceso, pseudoaneurisma, fístula o crecimiento de la vegetación). 3) Prevención de embolismo: vegetaciones >10mm tras un embolismo único o recurrente pese a tratamiento antibiótico correcto; vegetaciones muy grandes (>30mm) sin embolismos previos.

N. **Cirugía electiva:** intervención quirúrgica realizada de forma programada en presencia de endocarditis activa, en ausencia de indicación de cirugía urgente. Se consideraron indicaciones de cirugía electiva la presencia de disfunción valvular severa sin insuficiencia cardíaca y la endocarditis sobre válvula protésica por *Staphylococcus aureus*.

5. **Análisis estadístico:**

En el análisis descriptivo se calcularon las proporciones para cada variable. Se realizó un análisis de chi cuadrado para comparar las variables categóricas empleando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Empleamos el test de la t de Student para comparación de medias en variables cuantitativas continuas que seguían una distribución normal, o bien el test de la mediana para las que no la seguían. Se calcularon los Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables de evolución. Realizamos un análisis de regresión logística para evaluar las variables asociadas a la mortalidad intrahospitalaria; las variables asociadas a mortalidad con una $p < 0,05$ en el análisis univariable se incluyeron en un análisis multivariable. Evaluamos el ajuste del modelo a través del test de Homer-Lemeshow y la capacidad de discriminación con el cálculo del área bajo la curva ROC. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa windows SPSS 20.0.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Descripción de las características de la endocarditis sobre válvula protésica por *Staphylococcus aureus* según el tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular.

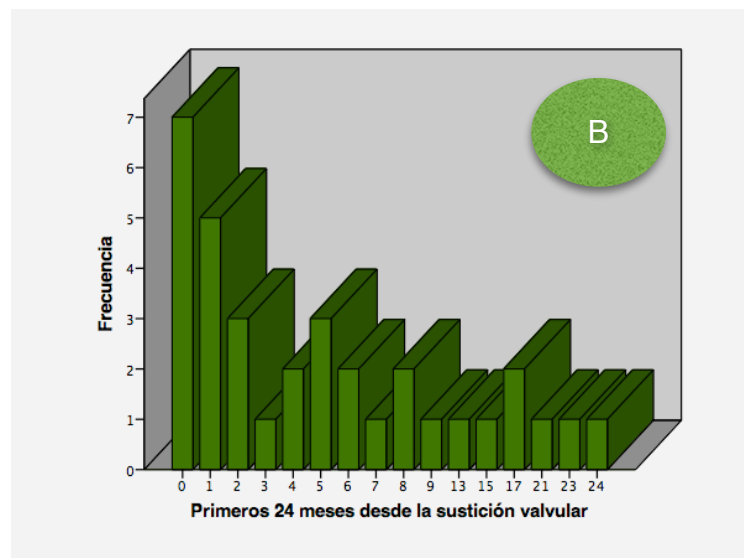
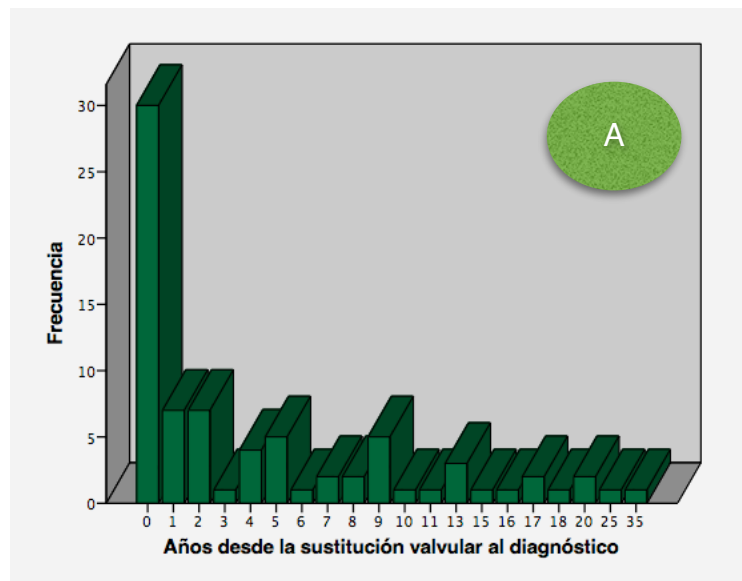


Figura1. Distribución temporal de 78 episodios de endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* A. Distribución de episodios por años desde la cirugía de sustitución valvular. B. Distribución de episodios por meses durante los dos años siguientes a la sustitución valvular.

A. Distribución temporal

De un total de 1377 episodios de endocarditis infecciosa recogidos de forma prospectiva entre enero de 1996 y enero de 2016, 517 (37%) asentaron sobre válvula protésica. Entre ellas se identificaron 78 episodios de endocarditis protésica por *Staphylococcus aureus* (15%), correspondiendo con 78 pacientes. La distribución de casos por años desde el implante valvular se representa en la **figura 1A**, mostrando cómo el número de casos es máximo el primer año tras la cirugía. La distribución de casos por meses durante los dos primeros años se muestra en la **figura 1B**, siendo también más frecuente durante los seis primeros meses tras la intervención. El 16,7% de los episodios (13 casos) se presentó en las primeras 8 semanas tras la cirugía de sustitución valvular (endocarditis precoz sobre válvula protésica o EPVP), el 21,8% (17 casos) entre las 9 semanas y el año (endocarditis intermedia sobre válvula protésica o EIVP) y el 61,5% (48 casos) más de un año después de la cirugía (endocarditis tardía sobre válvula protésica, ETVP). La distribución de casos por periodos está representada en la **figura 2**

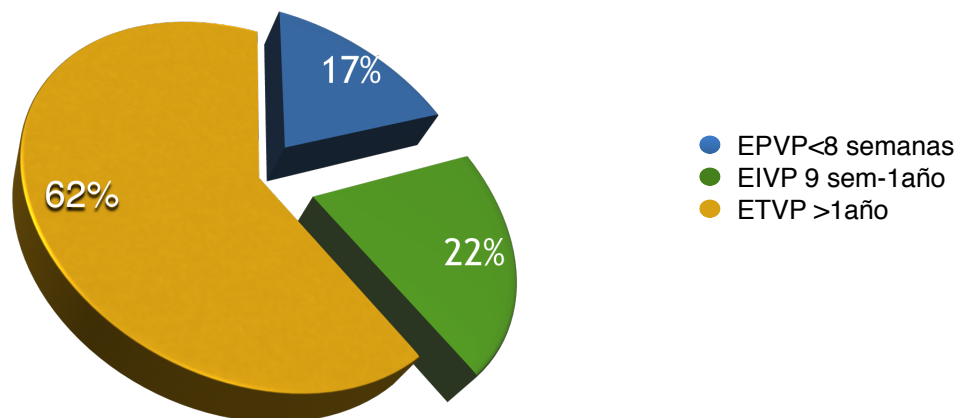


Figura 2. Distribución 78 casos de EVP por SA por periodos desde la sustitución valvular.

B. Características epidemiológicas:

La **tabla 7** resume las características epidemiológicas globales y en función del tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular. La edad media de la muestra fue de 65,48 años (DE 13,43). El 56% fueron varones. El 48% de los pacientes procedía de otros hospitales sin cirugía cardíaca. El 52,5% de los casos se adquirió en relación con los cuidados sanitarios o durante el ingreso. Más de la mitad

de los pacientes presentaba alguna enfermedad subyacente; las más frecuentes fueron la diabetes mellitus (25,6%) y la enfermedad renal crónica (22%). El índice de comorbilidad de Charlson fue mayor de 5 en el 50% de los pacientes.

La mayoría de los pacientes recibía tratamiento anticoagulante previo al diagnóstico de endocarditis. Un paciente era UDVP y otro paciente estaba infectado por el VIH sin ser usuario de drogas por vía parenteral.

El factor de riesgo de la infección fue identificado en el 56,4% los casos; la infección de un catéter vascular fue el foco principal de bacteriemia, seguido de la infección local. La cirugía cardíaca previa fue considerado el único factor de riesgo en el 15,4% de los casos (12 pacientes). La localización más frecuente fue la mitral. La endocarditis asentó principalmente sobre prótesis metálicas (74,4%) y afectó a varias válvulas en el 20,5% de los casos, en el 2,6% la afectación fue de dos válvulas protésicas.

La proporción de casos nosocomiales fue significativamente mayor en las formas precoces (92,3%) que en las intermedias (47%) y las tardías (25%). La presencia de alguna enfermedad subyacente fue menos frecuente en las EPVP, de forma no significativa. La toma previa de antibiótico fue más frecuente en las EIVP que en las EPVP y las ETVP de forma no significativa. La cirugía cardíaca previa fue el factor de riesgo identificado con mayor frecuencia en las EPVP (53,8%, 7 casos) que en las ETVP (4,2%, 2 casos). No pudo identificarse el factor de riesgo en más episodios de EIVP que de EPVP de forma estadísticamente significativa.

Tabla 7 Características epidemiológicas globales y en función del período diagnóstico de 78 episodios de EVP por SA.

| n(%) | TOTAL | EPVP N=13 A | EIVP N=17 B | ETVP N=48 C | p |
|--|--------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Edad mediana (RIQ) | 66 (58,7-77) | 65 (59-76) | 64 (49.5-74.5) | 67.5 (59.7-77) | 0,384 |
| Índice de Charlson mediana (RIQ) | 5 (2-6) | 4.5 (3-5.2) | 5 (2-7) | 5 (2-6) | 0,824 |
| Sexo varón | 41 (56) | 6 (46.2) | 11 (64.7) | 24 (59) | 0,51 |
| • Nosocomial • Asociado a cuidados sanitarios | 32 /41 9 (11.5) | 12 (92.3) BC 1 (7.7) | 8 (47.1) 1 (5.9) | 12 (25) 7 (14.6) | <0,001 |
| Referido de otro hospital | 37 (48.1) | 4 (30.8) | 10 (62.5) | 23 (47.9) | 0,235 |
| Endocarditis previa | 13 (16.7) | 1 (7.7) | 5 (29.4) | 7 (14.6) | 0,236 |
| Enfermedad subyacente | 41 (52.6) | 3 (23.1) | 10 (58.8) | 28 (58.3) | 0,066* |
| • Diabetes | 20 (25.6) | 1 (7.7) | 6 (35.3) | 13 (27.1) | 0,214 |
| • Enfermedad renal | 17 (21.8) | 0 | 4 (23.5) | 13 (27.1) | 0,109 |
| • Anemia crónica | 14 (17.9) | 0 | 3 (17.6) | 11 (22.9) | 0,161 |
| • EPOC | 5 (6.4) | 2 (15.4) | 1 (5.9) | 2 (4.2) | 0,340 |
| • Cáncer | 4 (5.1) | 0 | 1 (5.9) | 4 (5.1) | 0,655 |
| • Inmunodepresión | 4 (5.1) | 0 | 1 (5.9) | 3 (6.3) | 0,655 |
| • Dermopatía | 3 (3.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (4.2) | 0,696 |
| • Alcoholismo | 2 (2.6) | 0 | 0 | 2 (4.2) | 0,527 |
| Anticoagulación previa | 60/71 (84,5) | 8/9 (88,9) | 11/15 (73,3) | 41/47 (87,2) | 0,401 |
| Tratamiento antibiótico previo | 26 (34,2) | 2 (15,4) | 9 (52,9) | 15 (32,6) | 0,093* |
| Factor de riesgo | | | | | |
| • Catéteres | 15 (19,2) | 4 (30,8) | 2 (11,8) | 9 (18,8) | 0,421 |
| • Infección local | 9 (11,5) | 2(15,4) | 1 (5,9) | 6 (12,5) | 0,68 |
| • Manipulación dental | 1 (1,3) | 0 | 0 | 1(2,1) | 0,729 |
| • Otras cirugías | 3 (3,8) | 0 | 0 | 3 (6,3) | 0,377 |
| • Manipulación gastrointestinal | 2 (2,6) | 0 | 0 | 2 (4,2) | 0,527 |
| • Manipulación genitourinaria | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| • No identificado | 34 (43,6) | 0 | 10 (58,8) | 24 (50) | 0,002 |
| Prótesis metálica | 58 (74,4) | 8 (61,5) | 11 (64,7) | 39 (81,2) | 0,297 |
| Prótesis biológica | 18 (23,1) | 4 (30,8) | 6 (35,3) | 8 (16,7) | |
| Metálica+biológica | 2 (2,6) | 1 (7,7) | 0 | 1 (2,1) | |
| Aórtica | | | | | |
| • Metálica | 23 (29,5) | 3 (23,1) | 4 (23,5) | 16 (33,3) | 0,641 |
| • Biológica | 16 (20,5) | 3 (23,1) | 4 (23,5) | 9 (18,8) | 0,887 |
| Mitral | | | | | |
| • Metálica | 41 (52,6) | 6 (46,2) | 8 (47,1) | 27 (56,2) | 0,711 |
| • Biológica | 5 (6,4) | 2 (15,4) | 2 (11,8) | 1 (2,1) | 0,132 |
| Tricuspídea | | | | | |
| • Biológica | 2 (2,6) | 1 (7,7) | 1 (5,9) | 0 | 0,184 |

Comparación de EPVP (A) con EIVP (B), EIVP (B) con ETVP (C) y EPVP con ETVP (C) aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para cada par significativo la clave de la categoría con la proporción de columna menor aparece debajo de la categoría con mayor proporción de columna. Se presenta la p global de la comparación.

C. Clínica:

Globalmente, la forma de presentación más frecuente fue sólo fiebre (35,9%), seguida de fiebre con síntomas cardíacos (24,4%). Un 20% no presentó fiebre en el momento del diagnóstico; en menos de un 17% de los pacientes apareció un soplo de novo, el 15,4% de los pacientes debutó con alteración de la conducción. Un 29,5% de los casos presentaba al ingreso datos de insuficiencia cardíaca moderada-grave, un 17,9% shock séptico, un 23,1% fracaso renal agudo.

Un 21,8% presentó embolismo sistémico: 5 episodios de embolismos fuera del SNC (6,4%): 2 en riñón y bazo, 2 en bazo, 1 en extremidades; y 14 al SNC (16,7%).

Apareció infección metastásica en 3 pacientes: un absceso cerebral, uno esplénico y un episodio de meningitis.

Las complicaciones a nivel del SNC aparecieron al diagnóstico en 15 pacientes (19,2%), 8 de ellos presentaron hemorragia cerebral (57,14%). Un paciente presentó datos compatibles con meningitis y uno de los pacientes con hemorragia cerebral presentó también un absceso cerebral. La presencia de vegetación no incrementó el riesgo de presentar un ACVA [OR ACVA en presencia vs ausencia de vegetación 0,943 (0,281-3,158), $p > 0,999$]. El porcentaje de pacientes anticoagulados entre los que tuvieron un ictus hemorrágico fue numéricamente superior aunque no de forma estadísticamente significativa al de los pacientes no anticoagulados (OR presencia vs ausencia de anticoagulación 1,122, IC 95% 0,119-10,590, $p > 0,999$).

El 22,1% de los episodios se diagnosticó más de 15 días después del comienzo de los síntomas. El retraso diagnóstico se asoció de forma significativa con la presentación sin fiebre (43,8% vs 16,4%; OR 3,967, IC95% 1,197-13,143, $p 0,019$) y con la toma previa de antibióticos (38,5% vs 12,2%; OR 4,479, IC 95% 1,399-14,339, $p 0,008$). Se asoció de forma no estadísticamente significativa con la presentación como fiebre y síndrome constitucional (50% vs 20,5%; OR 3,867, IC 95% 0,503-29,75) e inversamente con el shock séptico al diagnóstico (7,1% vs 25,4%; OR 0,226, IC95% 0,027-1,867, $p 0,21$).

La distribución de las formas de presentación en los distintos períodos diagnósticos, está descrita en la **tabla 8** y **figura 3**. Tanto la presentación únicamente con fiebre como la presentación sin fiebre fueron más frecuentes en el período tardío, mientras que la presentación como síndrome constitucional lo fue en el período intermedio. La presentación con semiología cardiológica fue similar en los tres grupos.

En la **tabla 9** y **figura 4** se muestra la distribución de los signos y síntomas descritos hasta el primer día de ingreso. La presencia de fiebre previa al diagnóstico fue menos frecuente en el período precoz que en el intermedio o el tardío, la presencia

de disnea grados III-IV de la NYHA fue más frecuente en el período precoz y la aparición de nueva insuficiencia renal en el período intermedio, sin alcanzar la significación estadística. El retraso diagnóstico fue inferior en las formas precoces; el retraso superior a dos meses fue significativamente más frecuente en las EIVP que en las ETVP.

Tabla 8. Formas de presentación en 78 episodios de EVP por SA, globalmente y por periodos desde la sustitución valvular.

| N (%) | TOTAL | EPVP N=13 A | EIVP N=17 B | ETVP N=48 C | p |
|----------------------------|-----------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| Sin fiebre | 16 (20.5) | 3 (23.1) | 2 (11.8) | 11 (22.9) | 0.600 |
| Sólo fiebre | 28 (35.9) | 2 (15.4) | 6 (35.3) | 20 (41.7) | 0.215 |
| Fiebre+ cardíacos | 19 (24.4) | 1 (7.7) | 3 (17.6) | 13 (27.1) | 0,733 |
| Fiebre+ neurológicos | 12 (15.4) | 2 (15.4) | 3 (17.6) | 7 (14.6) | 0.956 |
| Fiebre+ cutáneos | 7 (9) | 1 (7.7) | 2 (11.8) | 4 (8.3) | 0.899 |
| Fiebre+ sme constitucional | 4 (5.1) | 1 (7.7) | 3 (17.6) AC | 0 | 0.016 |
| Fiebre+ reumatológicos | 3 (3.8) | 1 (7.7) | 0 | 2 (4.2) | 0.545 |

Comparación de EPVP (A) con EIVP (B), EIVP (B) con ETVP (C) y EPVP (A) con ETVP (C) aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para cada par significativo la clave de la categoría con la proporción de columna menor aparece debajo de la categoría con mayor proporción de columna. Se presenta la p global.

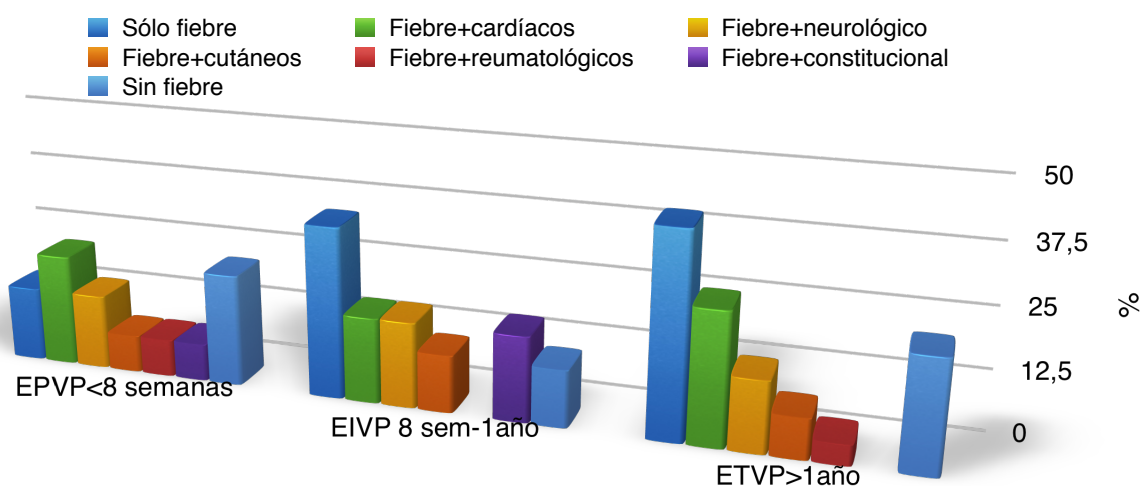


Figura 3. Formas de presentación. Síntomas referidos por el paciente en la primera valoración clínica por períodos diagnósticos.

Tabla 9. Signos y síntomas hasta el primer día de ingreso y retraso diagnóstico en 78 episodios de EVP por SA globalmente por periodos desde la sustitución valvular.

| N (%) | TOTAL | EPVP N=13 A | EIVP N=17 B | ETVP N=48 C | p |
|-----------------------------|------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Fiebre previa | 49 (66,2) | 4 (30,8) BC | 11 (78,6) | 34 (72,3) | 0,011 |
| Disnea | 30 (39) | 6 (46,2) | 7 (41,2) | 17 (36,2) | 0,790 |
| Nuevo soplo | 13 (16,7) | 2 (15,4) | 2 (11,8) | 8 (17) | 0,877 |
| NYHAIII-IV | 23 (29,48) | 7 (53,84) | 3 (17,64) | 13 (27,08) | 0,096* |
| Dolor torácico | 6 (6,7) | 1 (7,7) | 3 (17,6) | 2 (4,2) | 0,201 |
| Tos | 12 (15,4) | 1 (7,7) | 5 (29,4) | 6 (12,5) | 0,177 |
| Dolor abdominal | 6 (6,7) | 1 (7,7) | 1 (5,9) | 4 (8,3) | 0,948 |
| Shock séptico | 14 (17,9) | 3 (23,1) | 4 (23,5) | 7 (14,6) | 0,619 |
| Esplenomegalia | 2 (2,6) | 0 | 0 | 2 (4,2) | 0,527 |
| Nuevo fracaso renal | 18 (23,1) | 1 (7,7) | 7 (41,2) | 10 (20,8) | 0,082* |
| Mialgias | 3 (3,8) | 0 | 0 | 3 (6,2) | 0,377 |
| Artralgias | 5 (6,4) | 0 | 0 | 5 (10,4) | 0,188 |
| Embolismo sistémico | 17 (21,8)* | 3 (23,1) | 3 (17,6) | 11 (22,9) | 0,896 |
| ACVA | 14 (17,9) | 3 (23,1) | 3 (17,6) | 8 (16,7) | 0,866 |
| Alteración de la conducción | 12 (15,4) | 1 (7,7) | 3 (17,6) | 8 (16,7) | 0,408 |
| Infección metastásica | 3 (3,8)^ | 0 | 0 | 3 (6,2) | 0,377 |
| Retraso diagnóstico | | | | | |
| • >15 días | 17 (22,1) | 1 (7,7) | 4 (23,5) | 12 (25) | 0,385 |
| • >1 mes | 10 (12,8) | 1 (7,7) | 4 (23,5) | 5 (10,4) | 0,317 |
| • >2 meses | 7 (9) | 0 | 4 (23,5) C | 3 (6,2) B | 0,047 |

* SNC (14 pacientes, dos de ellos además en riñón y bazo), bazo (2), extremidad inferior y superior (1) ^Meningitis, absceso esplénico, absceso cerebral.

Comparación de EPVP (A) con EIVP (B), EIVP (B) con ETVP (C) y EPVP con ETVP (C) aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para cada par significativo la clave de la categoría con la proporción de columna menor aparece debajo de la categoría con mayor proporción de columna. Se presenta la p global de la comparación.

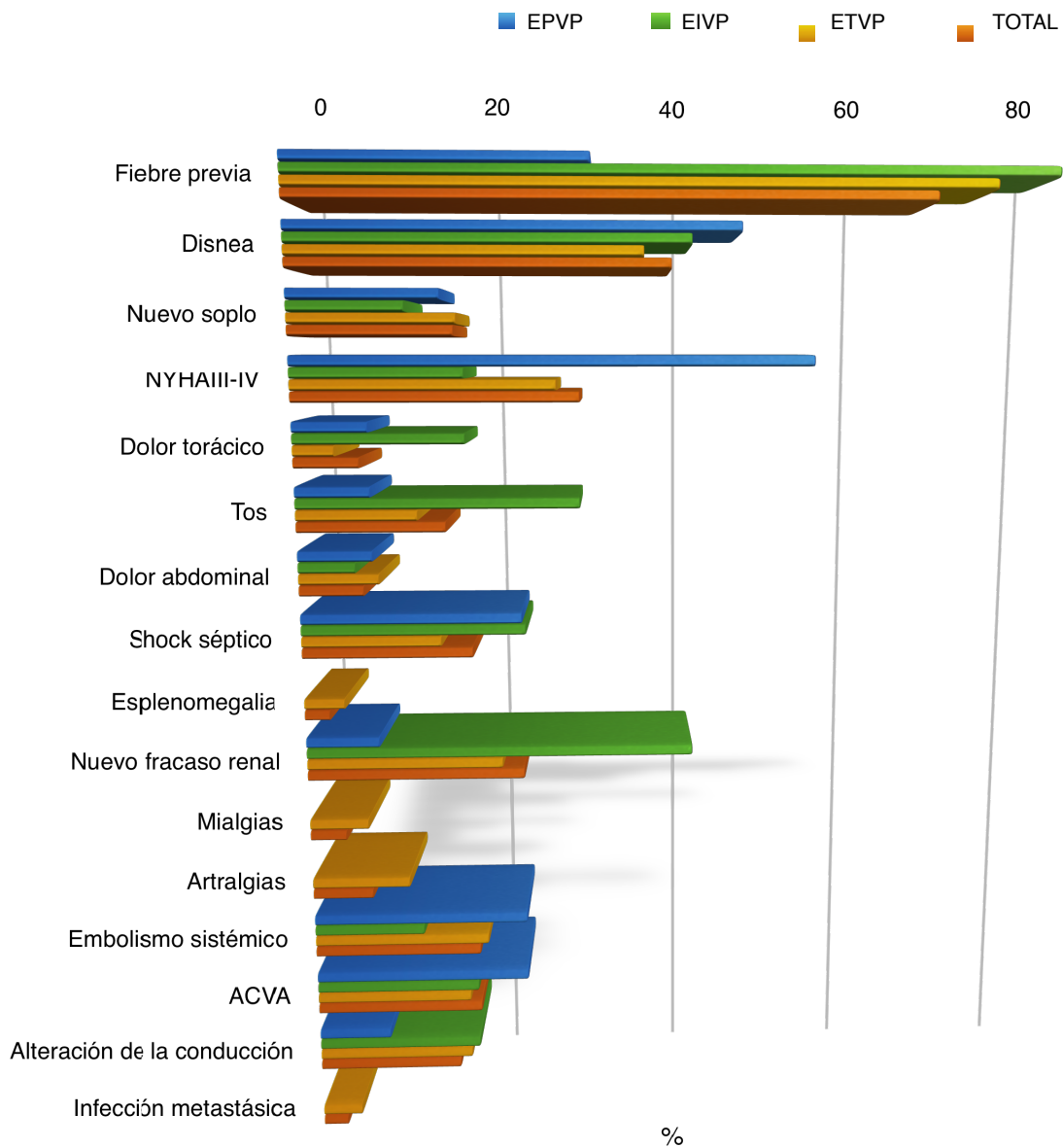


Figura 4. Síntomas al ingreso en 78 episodios de endocarditis protésica por SA globalmente y por períodos diagnósticos desde la cirugía de sustitución valvular.

D. Microbiología

Los hemocultivos fueron positivos al diagnóstico en el 88,2% de los episodios (67/76). De los 7 pacientes con hemocultivos negativos al diagnóstico, el microorganismo causal creció a partir del cultivo valvular en 4 de ellos, en uno de los cuales también crecía en el exudado esternal; en otro creció en el hemocultivo a las 48 horas del diagnóstico y en los dos restantes creció en la orina (en uno de ellos también en líquido pleural). En 55 casos se aisló un *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (74,3%) y en 19 una cepa resistente (26,7%). A las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico se extrajeron hemocultivos de control en 45 de los 78 pacientes, permaneciendo estos positivos en alrededor del 45% de los episodios. La válvula afecta se cultivó en el 39,74% de los casos, 31 pacientes (29 intervenidos y 2 fallecidos) siendo el resultado positivo en el 49% de ellos.

El resultado positivo del cultivo valvular se asoció con la intervención en las primeras 24 horas de evolución (OR de cultivo valvular positivo vs negativo 5,6; IC 95% 0,54-57,94, p 0,16). La toma previa de antibióticos se asoció con el resultado negativo del cultivo valvular (OR cultivo valvular positivo vs negativo 0,167; IC 95% 0,028-0,997, p 0,038). El tiempo medio en días del diagnóstico a la cirugía fue inferior en los episodios con cultivo valvular positivo [4,36 \pm 11,39 vs 11,27 \pm 8,53; diferencia de medias -6,9 (-14,54-0,72); 0,074].

La CMI de vancomicina fue $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ en el 23,3% de los aislamientos (7). Un porcentaje similar de SASM y SARM presentaron estas CMI elevadas.

Comparando las características microbiológicas por periodos, los hemocultivos al diagnóstico fueron positivos de forma significativamente más frecuente en las formas tardías (93,6%, 45/47) que en las precoces (69,2%, 10/13). La presencia de SARM fue más frecuente en las formas precoces que en las tardías. No existieron diferencias en el porcentaje de HC positivos a las 48 horas ni en el porcentaje de cultivo valvular positivo. Los resultados microbiológicos están recogidos en la **tabla 10 y figura 5**.

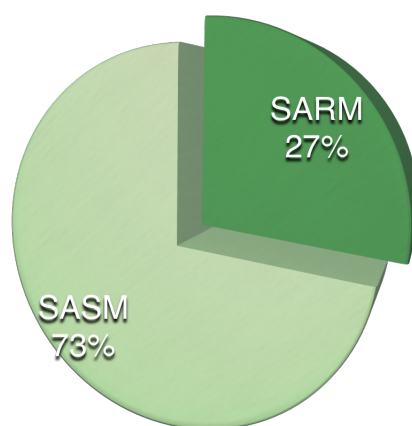


Figura 5. Distribución de 78 episodios de EVP por SA en función de la sensibilidad a la meticilina del microorganismo aislado en los cultivos.

Tabla 10. Estudios microbiológicos. Descripción de los estudios microbiológicos en 78 episodios de EVP por SA, globalmente y por períodos diagnósticos.

| n (%) | TOTAL | EPVP A | EIVP B | ETVP C | p |
|---|--------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|
| Hemocultivos positivos al diagnóstico | 67/76 (88,2) | 10/13 (76,9) C | 16/17 (94,1) | 45/47(95,7) A | 0,07* |
| Hemocultivos positivos a las 48-72 horas | 21/45 (46,7) | 3/6 (50) | 4/9 (44,4) | 14/30(46,7) | 0,978 |
| Cultivo valvular positivo | 15/31 (48,8) | 4/6 (66,7) | 2/6 (33,3) | 9/19 (47,4) | 0,508 |
| CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ | 7/30 (23,3) | 1/4 (25) | 1/7 (14,2) | 5/19 (26,3) | 0,810 |
| SASM | 55/74 (74,3) | 6/11 (54,5) | 11/16 (68,8) | 39/47 (83) | 0,032 |
| • Sensibilidad a gentamicina | 43/45 (95,6) | 4/4 (100) | 7/8 (87,5) | 32/33 (97) | 0,458 |
| • Sensibilidad a rifampicina | 24/24 (100) | 1/1 (100) | 4/4 (100) | 19/19 (100) | - |
| • Sensibilidad a vancomicina | 47/47 (100) | 4/4 (100) | 11/11 (100) | 7/8 (87,5) | - |
| • CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ | 5/29 (17,2) | 1/2 (50) | 0/5 (0) | 4/22 (18,8) | 0,278 |
| SARM | 19/74 (26,7) | 6/11 (54,4) C | 5/16 (31,2) | 8/47 (17) A | 0,032 |
| • Sensibilidad a gentamicina | 12/18 (66,7) | 4/5 (80) | 2/5 (40) | 6/8 (75) | 0,325 |
| • Sensibilidad a rifampicina | 4/6 (80) | 2/3 (66,7) | 1/1(100) | 1/1 (100) | 0,659 |
| • Sensibilidad a vancomicina | 17/18 (94,4) | 5/5 (100) | 5/5 (100) | 7/8 (87,5) | 0,516 |
| • CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ | 3/70 (30) | 1/4 (25) | 1/4 (25) | 1/2 (50) | 0,788 |

Comparación de EPVP (A) con EIVP (B), EIVP (B) con ETVP (C) y EPVP con ETVP (C) aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para cada par significativo la clave de la categoría con la proporción de columna menor aparece debajo de la categoría con mayor proporción de columna. Se presenta la p global de la comparación.

E. Ecocardiografía:

Se objetivaron vegetaciones en el ecocardiograma al diagnóstico en 54 casos (69,2%), de los 24 pacientes restantes el ecocardiograma evidenció una nueva insuficiencia moderada-grave en 2 casos, dehiscencia valvular en 5 más, y extensión perianular en otros 5. Globalmente el 84,6% de los pacientes presentó al diagnóstico hallazgos ecocardiográficos de endocarditis. Se dispone de las medidas de la vegetación en 41 pacientes. El tamaño medio de la vegetación fue de 15,71 mm (+/- 11,55), rango 6-70mm. La **tabla 11** y **figura 6** describen los hallazgos ecocardiográficos al diagnóstico. No existieron diferencias significativas por periodos.

Tabla 11. Características ecocardiográficas de 78 episodios de EVP por SA, globalmente y por periodos diagnóstico desde la cirugía de sustitución valvular.

| N (%) | TOTAL | EPVP N=13 | EIVP N=17 | ETVP N=48 | p |
|--|--------------|--------------|----------------|----------------|-------|
| Endocarditis en dos o más localizaciones | 16 (20.5) | 3 (23.1) | 4 (23.5) | 9 (18.8) | 0,887 |
| Presencia de vegetación | 54 (69,2) | 8 (61,5) | 14 (82.4) | 32 (66,7) | 0.39 |
| Extensión perianular | 17 (21,8) | 2 (15,4) | 5 (29,4) | 10 (20,8) | 0,36 |
| • Absceso | 14 (17,9) | 1 (7,7) | 5 (29,4) | 8 (16,7) | 0,28 |
| • Pseudoaneurisma | 7 (9) | 1 (7,7) | 3 (17,6) | 3 (6,2) | 0,52 |
| • Fístula | 2 (2,6) | 0 | 0 | 2 (4,2) | 0,36 |
| Dehiscencia protésica | 16 (20.5) | 3 (23,1) | 1 (5,9) | 12 (25) | 0,301 |
| Insuficiencia valvular moderada/grave | 17 (21.8) | 2 (15.4) | 6 (35.3) | 10 (20,8) | 0,368 |
| Tamaño de la vegetación mediana (RIC) | 13 (10-17,5) | 15 (9-17,5) | 13,5 (11-17,5) | 11,5 (9,75-20) | 0,978 |
| Vegetación >10mm | 31 (75,6%) | 4 (80) | 8 (80) | 19 (73,1) | 0,884 |

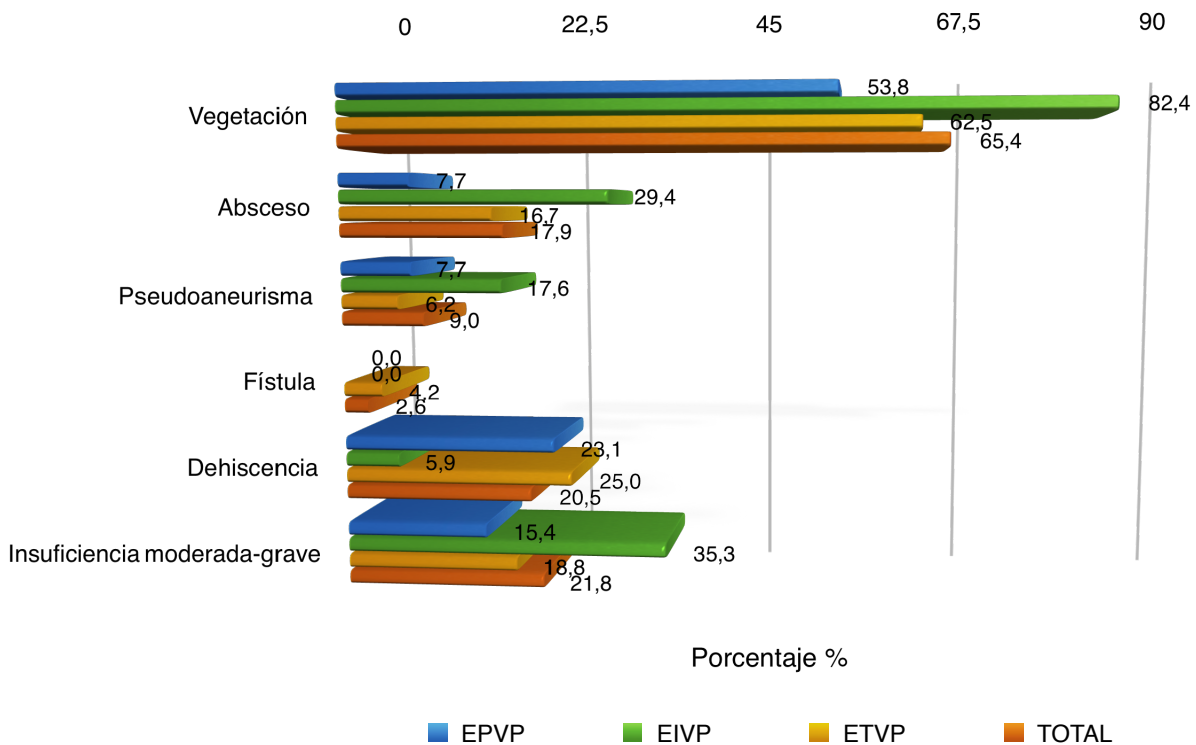


Figura 6. Características ecocardiográficas al diagnóstico en 78 episodios de EVP por SA, globalmente y por periodos diagnósticos desde la cirugía de sustitución valvular.

F. Otras pruebas de imagen:

En 30 episodios se realizó TAC cerebral (43,5%) que fue patológico en el 24,6% de los casos (17 episodios). En 6 pacientes se realizó RM cerebral (8,7%) siendo patológica en 4 de ellos. Se realizó arteriografía en 3 pacientes sin mostrar hallazgos en ninguno de los tres casos. Los hallazgos de las pruebas de imagen se resumen en las **tablas 12 y 13**.

En una paciente se encontró en TAC cerebral un aneurisma micótico de la arteria cerebral media no asociado a hemorragia; la paciente era una mujer de 31 años, UDVP, que debutó con fiebre y confusión sin otra focalidad neurológica, que presentaba en el ecocardiograma diagnóstico un absceso y un pseudoaneurisma además de insuficiencia valvular severa. Había tenido una endocarditis previa que requirió sustitución valvular por una prótesis aórtica metálica, fue derivada de otro hospital y falleció en shock séptico a los 6 días de inicio de tratamiento antibiótico sin ser intervenida.

Tabla 12. Localización de las lesiones cerebrales vasculares en 14 episodios de EVP por SA que presentaron ACVA al ingreso.

| Localización SNC (14 episodios) | n (%) |
|---------------------------------|-----------|
| Frontal | 5 (38,5%) |
| Varios territorios | 5 (35,7%) |
| Hemisférico | 2 (16,7%) |
| Vermis cerebeloso | 1 (8,3) |
| Tronco | 2 (16,7) |
| Occipital | 2 (16,7) |
| Temporal | 1 (8,3) |

Tabla 13. Hallazgos en las pruebas de imagen cerebral en 14 episodios de EVP por SA que presentaron ACVA al ingreso, 8 episodios con ACVA en la evolución y en 4 pacientes asintomáticos.

| | ACVA | TAC | RM | Arteriografía |
|-------------|-------------|--|--------------------------------|------------------|
| Paciente 1 | Isquémico | Infarto occipital bilateral | NR | NR |
| Paciente 2 | Isquémico | Sin alteraciones | Infarto hemisférico y cerebelo | Sin alteraciones |
| Paciente 3 | Isquémico | ND | NR | NR |
| Paciente 4 | Hemorrágico | ND | NR | NR |
| Paciente 5 | Hemorrágico | Hemorragia parietal izquierda | NR | NR |
| Paciente 6 | Isquémico | Sin hallazgos agudos | NR | NR |
| Paciente 7 | Hemorrágico | Hemorragia parietotemporal derecha | NR | NR |
| Paciente 8 | Hemorrágico | Hemorragia en lóbulo frontal | NR | NR |
| Paciente 9 | Hemorrágico | Hemorragia en lóbulo frontal y tronco | NR | NR |
| Paciente 10 | Hemorrágico | HSA, hematoma frontoparietal, absceso cerebral | NR | Sin alteraciones |
| Paciente 11 | Hemorrágico | Afectación de varios territorios | NR | NR |
| Paciente 12 | Hemorrágico | Hemorragia en vermis cerebeloso. Infarto crónico en caudado. | NR | NR |
| Paciente 13 | Isquémico | Infartos isquémicos en territorios frontal, parietal y temporal. | NR | NR |
| Paciente 14 | Isquémico | ND | NR | NR |

Aparición en la evolución

| | ACVA | TAC | RM | Arteriografía |
|-------------|-------------|---|--|------------------|
| Paciente 15 | Isquémico | Sin hallazgos agudos | Infartos cerebrales múltiples | NR |
| Paciente 16 | Isquémico | lesión corticosubcortical frontal derecha | lesiones isquémicas frontal y parietoccipital derecha. Abscesos en centro semioval derecho | NR |
| Paciente 17 | Isquémico | Sin alteraciones | NR | NR |
| Paciente 18 | Hemorrágico | HSA en surco frontal izquierdo | Hemorragia talámica izquierda | Sin alteraciones |
| Paciente 19 | Isquémico | Sin alteraciones | NR | NR |
| Paciente 20 | Isquémico | NR | Infartos ACP izquierda | NR |
| Paciente 21 | Isquémico | Infarto isquémico frontoparietal derecho | NR | NR |
| Paciente 22 | Isquémico | ND | NR | NR |

Otras alteraciones radiológicas

| | Tipo de lesión | TAC | RM | Arteriografía |
|-------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|
| Paciente 23 | Meningitis | Meningitis | NR | NR |
| Paciente 24 | Mielinolisis central pontina | Mielinolisis central pontina | Mielinolisis central pontina | NR |
| Paciente 25 | Asintomático | Isquemia subcortical | NR | NR |
| Paciente 26 | Asintomático | Aneurisma ACM | NR | NR |

ND No disponible. NR no realizado

G. Tratamiento médico:

Más del 60% de los pacientes de nuestra serie recibió una pauta con asociación de tres antibióticos incluyendo un aminoglucósido y rifampicina, un 28% dos antibióticos (18% asociado sólo a aminoglucósido y 10% sólo con rifampicina). 22 casos (42,4%) de EVP por SASM fueron tratados con la pauta recomendada (cloxacilina, rifampicina y gentamicina). 30 episodios (57,7%) fueron tratados con otras combinaciones; las combinaciones más frecuentes fueron las de betalactámicos con daptomicina (9 episodios,17,3%; 2 de ellos tratados también con rifampicina, 4 con rifampicina y gentamicina y uno sólo con gentamicina), vancomicina con rifampicina y gentamicina (6 episodios,11,53%), betalactámico con vancomicina (5 episodios,

16,66%; 3 de ellos combinados con gentamicina y uno de ellos con gentamicina y rifampicina). El 57,9% de los episodios causados por SARM fueron tratados con la pauta recomendada (vancomicina, rifampicina y gentamicina). El 42,1% restante fue tratado con otras combinaciones: daptomicina con rifampicina (1), daptomicina con amikacina y rifampicina (1), meropenem y linezolid (1), teicoplanina con rifampicina y gentamicina (1), imipenem con rifampicina y gentamicina (1) y teicoplanina con rifampicina (1). Los datos sobre el tratamiento médico están resumidos en las **Tabla 14** y representados en la **figura 7**.

Para evaluar la posibilidad de que un exitus más precoz justificara la ausencia de desescalada en el empleo de una pauta empírica estudiamos el tiempo del diagnóstico al exitus; este fue significativamente superior en los episodios causados por SARM que se trataron con la pauta recomendada que los que se trataron con pautas alternativas [tiempo medio en días 166,29 ± 221 vs 28 ± 40; diferencia de medias 138,23 (9,66-266,8), p 0,037].

Tabla 14. Tratamiento médico. Combinación de antibiótico empleada y duración del mismo en 78 episodios de EVP por SARM y SARM globalmente y por períodos diagnósticos desde la sustitución valvular.

| n (%) | TOTAL | EPVP | EIVP | ETVP | p |
|---|--------------------|----------------|---------------|--------------|-------|
| Tratamiento SARM (N=52) | | | | | |
| • Cloxacilina+Rifampicina +Gentamicina | 22/52 (42,3) | 1/5 (20) | 4/11 (36,4) | 17/36 (47,2) | 0,464 |
| • Otras combinaciones | 30/52 (57,7) | 4/5 (80) | 7/11 (63,6) | 19/36 (52,8) | |
| Tratamiento SARM (N=19) | | | | | |
| • Vancomicina+Rifampicina +Gentamicina | 11/19 (57,9) | 5/6 (83,3) | 2/5 (40) | 4/8 (50) | 0,293 |
| • Otras combinaciones | 8/19 (42,1) | 1/6 (16,7) | 3/5 (60) | 4/8 (50) | |
| Duración del antibiótico me (RIC) | 29,5 (12,25-45) | 28 (13,2-57,7) | 42 (8-53) | 28 (13-42) | 0,600 |
| Días de antibiótico antes de la cirugía me (RIC) | 8 (3,75-14,25) | 9 (0-16) | 11 (6,5-13,5) | 7 (3-15) | 0,821 |
| Días de antibiótico en los supervivientes me (RIC) | 42 (34,5-56) | 37 (21-62) | 48 (42-57) | 42 (30-55) | 0,530 |
| Estancia hospitalaria en los supervivientes | 50,5 (39,25-64,75) | 51 (27-83) | 48 (28-60) | 51 (43-70) | 0,508 |

No se encontraron diferencias significativas en el empleo de la pauta recomendada, en la estancia hospitalaria, la duración de los antibióticos ni el tiempo de antibiótico hasta la cirugía por períodos diagnósticos. **Tabla 14**.

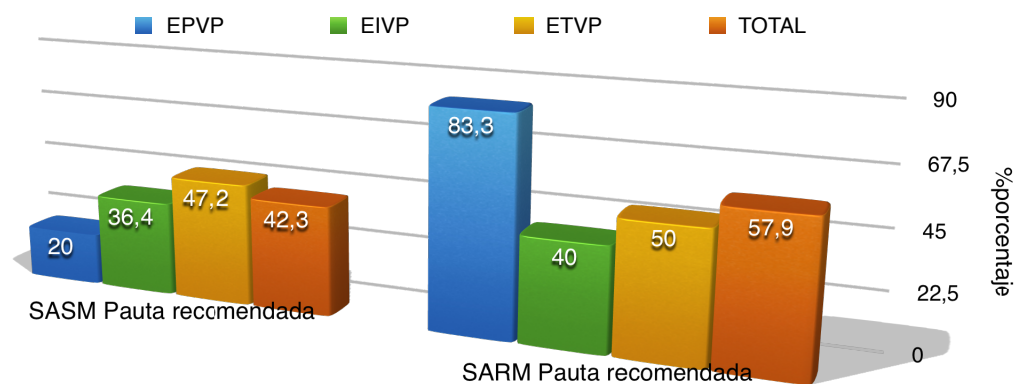


Figura 7. Empleo de la combinación de antibióticos recomendada en 78 episodios de EVP por SASM y SARM, globalmente y por períodos diagnósticos desde la cirugía de sustitución valvular.

H. Evolución

● Evolución clínica antes de la cirugía

Las complicaciones que tuvieron lugar en la evolución hasta la cirugía y que no estaban presentes al diagnóstico se recogen en las **tablas 15-17** y **figura 8**. La persistencia de hemocultivos positivos o la bacteriemia de brecha apareció en 21/44 episodios (47,7%). La bacteriemia persistente fue más frecuente entre los pacientes no intervenidos [OR intervenidos (7/22, 31,8%) vs no intervenidos (14/22, 63,6%) 0,26 (0,076-0,93; p 0,035)].

La complicación clínica más frecuente durante la evolución fue la insuficiencia renal que apareció en el 35,9% de los pacientes (28 casos) y el shock séptico que acaeció al 24,4% de los pacientes (19). Apareció un nuevo episodio febril en el 29,5% (23 casos). 8 pacientes (10,3%) presentaron un nuevo bloqueo auriculoventricular durante el curso clínico de la endocarditis. 13 pacientes (16,6%) presentaron un fenómeno embólico nuevo durante la evolución. 8 pacientes presentaron embolias exclusivamente en el SNC (10,25%), 5 (22,7%) presentaron episodios recurrentes a este nivel. 5 pacientes presentaron embolismos en varios territorios (1 intestinal; 1 piel y SNC; 1 extremidades y SNC, 1 hígado, bazo, pulmón y piel; 1 bazo y SNC) (6,41%). Sólo se encontró aneurisma micótico en un episodio al diagnóstico, no asociado a sintomatología. Los fenómenos embólicos al SNC tuvieron lugar mayoritariamente en

las dos primeras semanas de tratamiento antibiótico (18/22 episodios, 81,8%). **Figura 9.**

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de bacteriemia persistente por periodos diagnósticos. Durante la evolución antes de la cirugía, la alteración de la conducción de nueva aparición fue significativamente más frecuente en el período precoz que en el tardío (OR 6,9 IC 95% 1,016-46,85). La aparición durante la evolución de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y bloqueo auriculoventricular fueron más frecuentes en el período intermedio que en el tardío. La reaparición de la fiebre y el shock séptico fueron más frecuentes en el período precoz que en el tardío.

Analizando conjuntamente la presencia de estas complicaciones al ingreso y su desarrollo durante la evolución antes de la cirugía no existen diferencias significativas entre los tres periodos a excepción de una menor frecuencia de insuficiencia renal en el periodo precoz respecto al intermedio (38,5 vs 64,7%; OR 0,34; IC 95% 0,076-1,52; p 0,15). Tablas en **Anexo 2.**

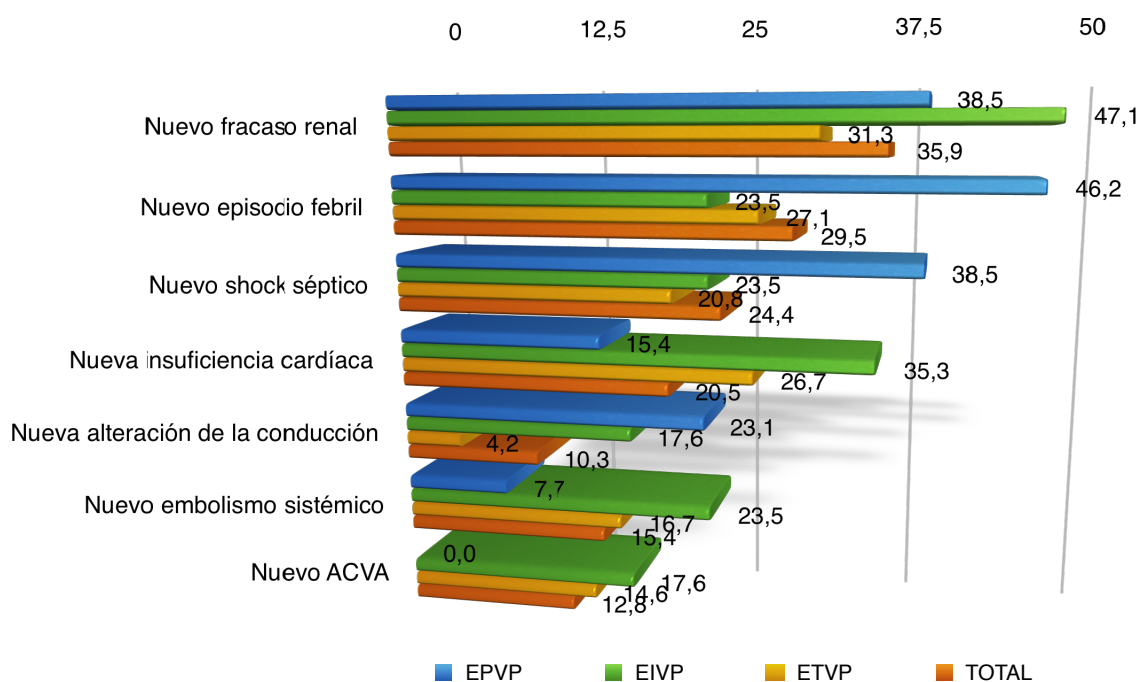


Figura 8. Evolución clínica de 78 episodios de EVP por SA antes de la cirugía, globalmente y por periodos diagnósticos desde la cirugía de sustitución valvular.

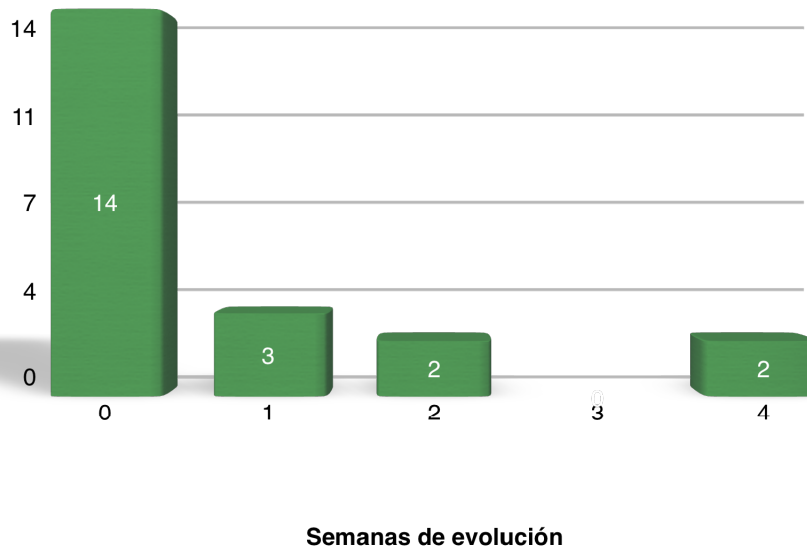


Figura 9. Número de pacientes con ACVA en cada semana de evolución desde el diagnóstico de la EVP por SA.

● Evolución ecocardiográfica antes de la cirugía

Apareció una nueva vegetación en 11 de los 24 episodios que no la presentaban al diagnóstico (14,1%). En 10 episodios (12,8%) se desarrolló insuficiencia valvular moderada-severa. De igual manera progresó la extensión perianular en el 17,9% de los episodios (14 pacientes).

El crecimiento de la vegetación fue menos frecuente en las formas intermedias que en las precoces y tardías. La aparición de nueva vegetación, nueva extensión perianular o nueva insuficiencia valvular moderada-severa fueron más frecuentes en las formas precoces que en las intermedias y menos frecuentes en las intermedias que en las tardías. La aparición de nueva extensión fue más frecuente en las precoces que en las tardías. Aunque analizando globalmente las complicaciones presentadas al ingreso junto con la evolución antes de la cirugía no hay diferencias significativas por períodos. Tablas en **Anexo 2**. La frecuencia de complicaciones por períodos con susOR e IC al 95% están resumidas en las **tablas 15-17** y representadas en la **figura**

10.

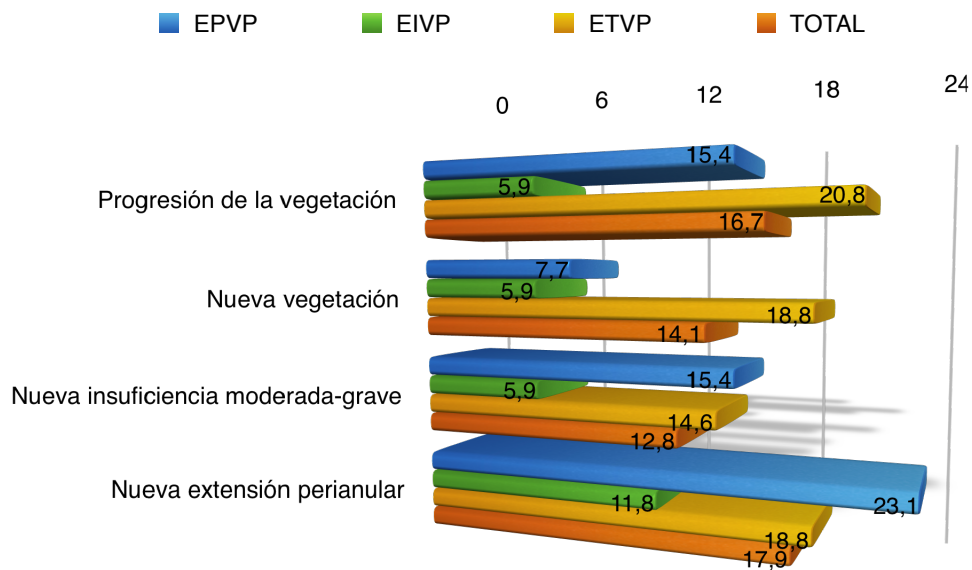


Figura 10. Evolución de la afectación en el ecocardiograma antes de la cirugía en 78 episodios de EVP por SA globalmente y por períodos diagnósticos desde la cirugía de sustitución valvular. Porcentaje de pacientes con la condición señalada.

I. Tratamiento quirúrgico

El 74,4% (58 pacientes) tenía indicación de cirugía urgente según las actuales guías, es decir, una indicación distinta de ser EVP por SA. Se intervino a 26 de ellos; el 15,5% en las 72 horas siguientes a la indicación (9 pacientes) y el 29,3% más de 72 horas después. 32 pacientes con indicación de cirugía urgente no fueron intervenidos (55,1%).

De los pacientes sin indicación de cirugía urgente se intervino a un 45% (9 pacientes) y los 11 restantes no se operaron (55%).

Globalmente, se intervino a 35 pacientes (44,9%). 9 fueron intervenidos con carácter urgente (25,71%) y 26 de forma electiva (74,28%). De los pacientes intervenidos con urgencia, 3 se operaron en las primeras 24 horas y 6 entre 24 y 72 horas desde la indicación. La distribución de los pacientes según la indicación o no de cirugía y su realización, está representada en la **figura 11**.

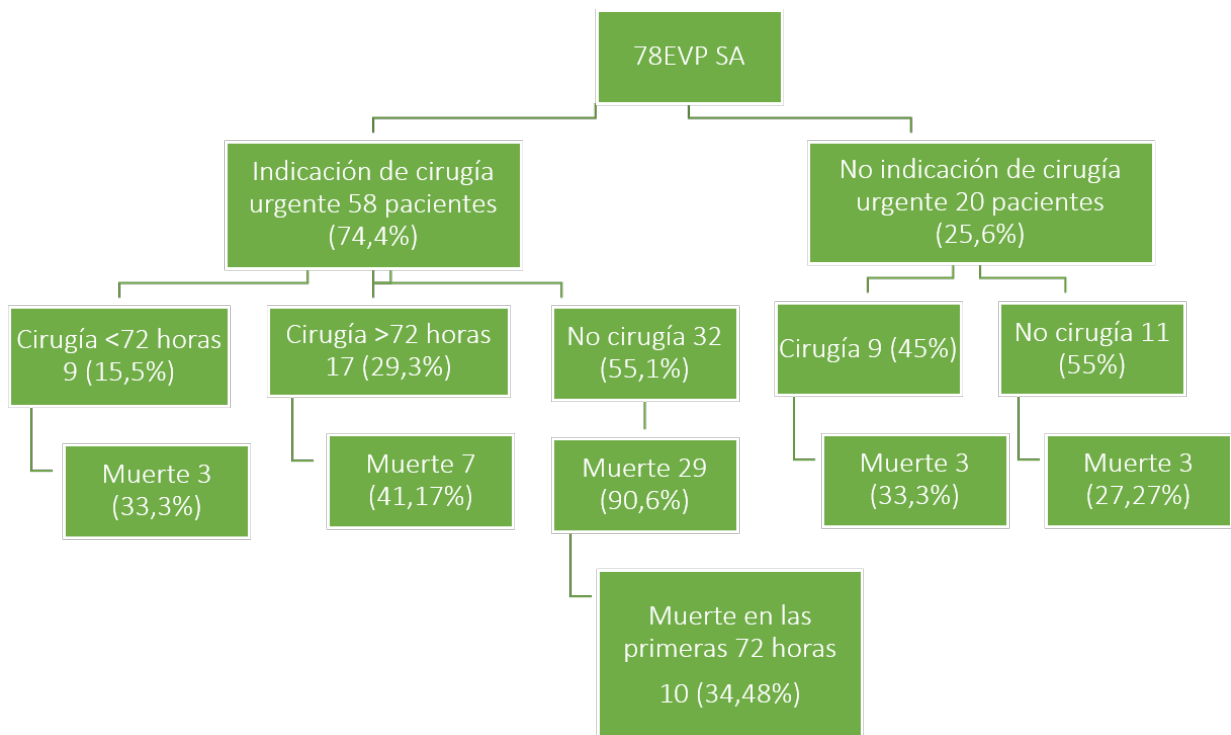


Figura 11. Distribución de los 78 episodios de EVP por SA en función de la indicación de cirugía urgente, el tiempo desde la indicación a la cirugía y el exitus.

Globalmente la indicación más frecuente de cirugía cardíaca urgente fue la extensión perianular no controlada (16 casos, 45,7%) seguida de la infección persistente (13 casos, 37,1%). La mayoría de los pacientes fue intervenido con más de una indicación. El tipo de cirugía y la indicación están representados en la **figura 12**.

De los 43 pacientes no intervenidos falleció el 75%, un 91% de los pacientes no intervenidos en el grupo con indicación de cirugía urgente y un 27% de los no intervenidos en el grupo sin indicación urgente. De los pacientes intervenidos sin indicación de cirugía urgente el 33% falleció.

La cirugía se realizó con carácter urgente más frecuentemente en los episodios de EPVP (57,6%) que en los de EIVP (0%) y que en los episodios tardíos (22,7%, OR 4,53 IC 95%0,75-27,38, $p=0,158$) La cirugía urgente fue

descartada con menor frecuencia en los pacientes con indicación dentro del grupo de EPVP y en este grupo la cirugía se realizó dentro de las primeras 24 horas con mayor frecuencia que en las formas intermedias y que en las tardías. Ningún paciente con indicación de cirugía urgente fue intervenido en las primeras 72 horas desde la indicación en el grupo de EIVP.

La indicación varió en función del período diagnóstico siendo en la EPVP la insuficiencia cardíaca la principal indicación (57,1% vs 18,2 en la ETVP, OR 6 IC 95% 0,945-38,078, $p=0,032$) y la persistencia de la infección en la EIVP (50%). Precisaron una segunda intervención con mayor frecuencia los pacientes con EIVP que los del grupo de ETVP (16,7% vs 9,1%; OR 2 IC95% 0,15-26,73, $p=0,53$).

De los 22 pacientes con eventos cerebrales en la evolución de la endocarditis 12 (54,54%) fueron intervenidos (4 con ictus hemorrágico y 8 con ictus isquémico). **Figura 13.** La mayoría fueron operados menos de 14 días después del evento cerebrovascular. **Figura 14.** El 37,5% de los pacientes con ictus isquémico y el 75% de los pacientes con ictus hemorrágico intervenidos fallecieron, frente al 80% y el 100% de los no intervenidos en cada grupo respectivamente.

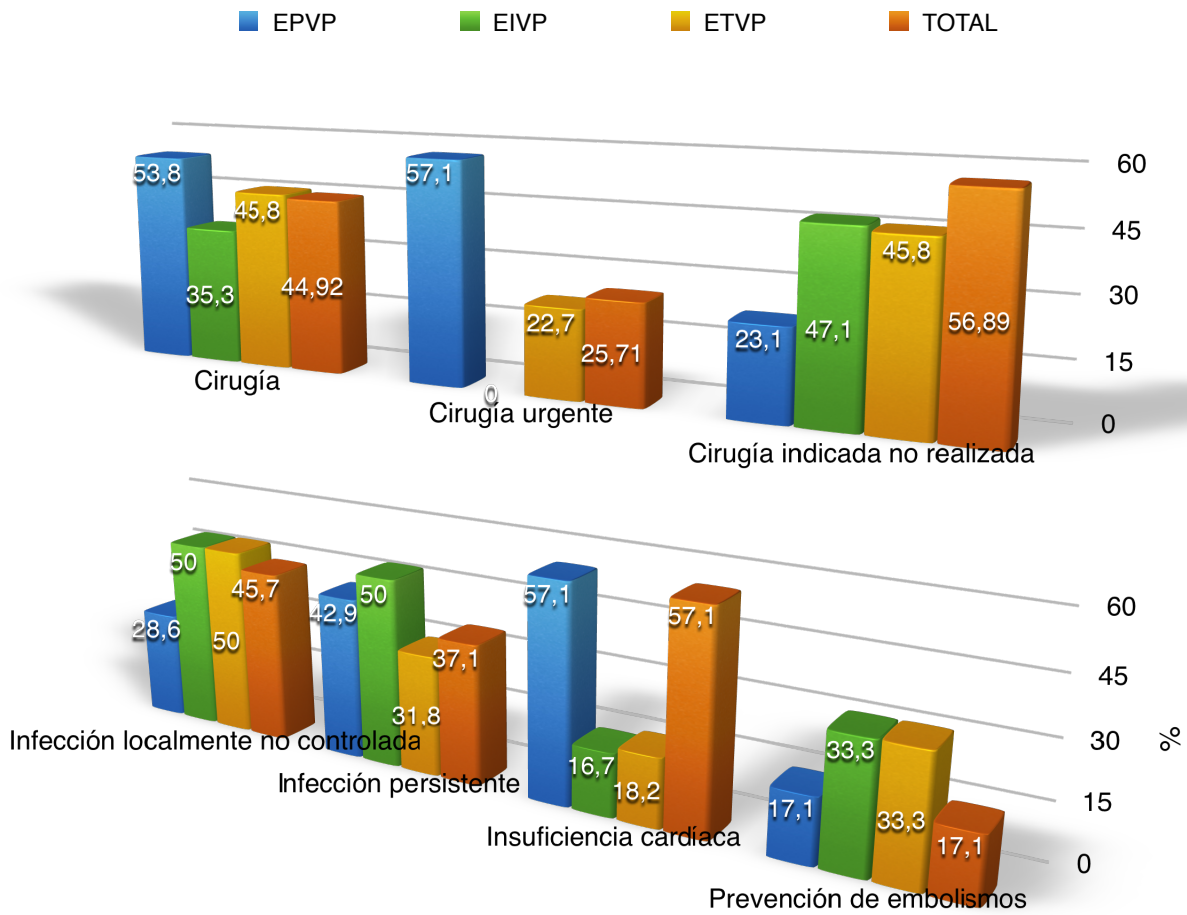


Figura 12. Tratamiento quirúrgico en 78 episodios de endocarditis sobre válvula protésica por *Staphylococcus aureus* globalmente y por período diagnóstico. **A.** Clasificación según el tratamiento quirúrgico recibido. **B.** Indicaciones de cirugía según período diagnóstico

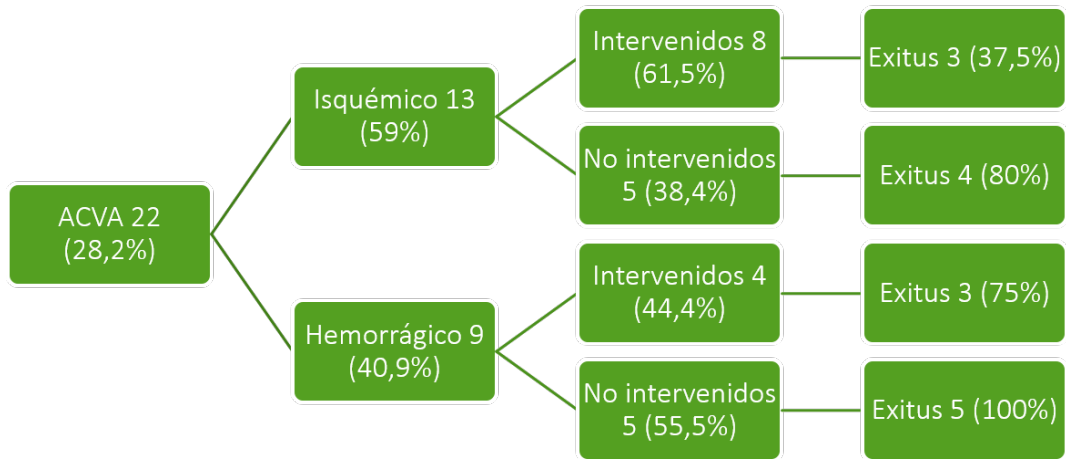


Figura 13. Relación de los 22 pacientes con EVP por SA con ACVA isquémico o hemorrágico según la realización o no de cirugía y su evolución.

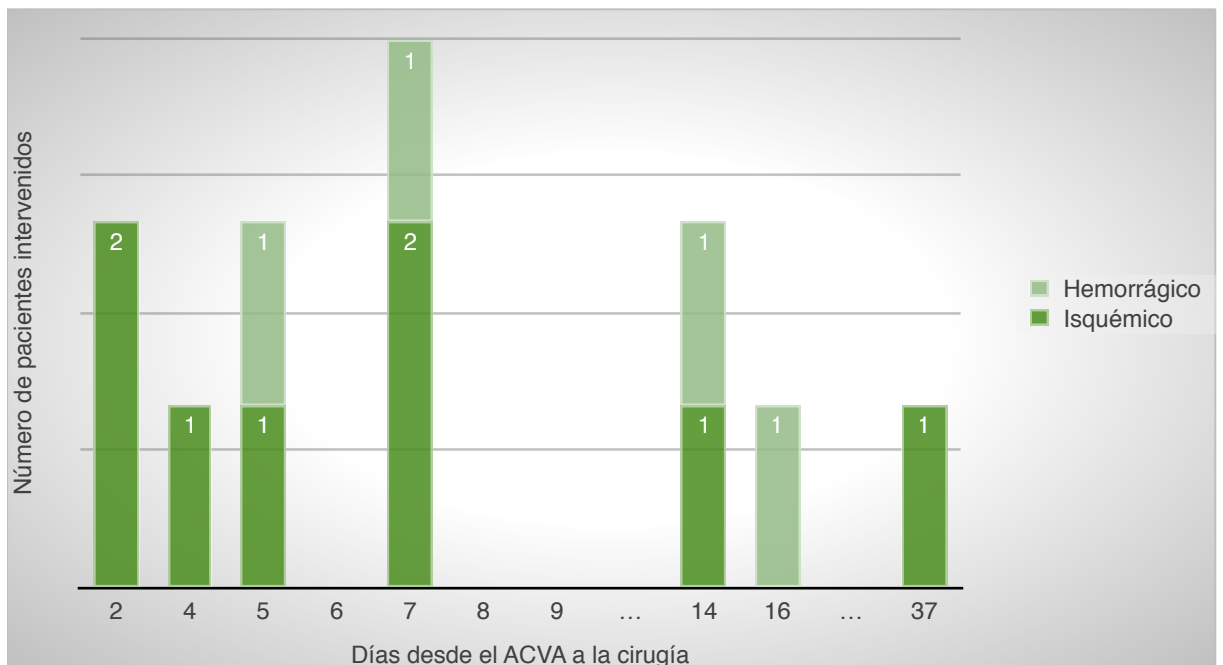


Figura 14. Número de pacientes con ACVA isquémicos o hemorrágicos intervenidos y tiempo transcurrido desde el evento vascular cerebral a la intervención (días).

J. Mortalidad

Los datos de mortalidad están resumidos en las tablas 15-17. 43 pacientes fallecieron durante el ingreso (55,1%). La mortalidad al año de seguimiento fue del 61%. 5 pacientes fallecieron entre el alta y el año posterior al diagnóstico (3 en los primeros 3 meses). 2 de ellos habían sido intervenidos (1 muere por insuficiencia cardíaca, el otro por causa desconocida) y en los otros tres no se realizó la intervención, falleciendo uno de ellos por shock séptico relacionado con la endocarditis; de los otros dos pacientes la causa de exitus no estuvo disponible. Se perdió el seguimiento de 2 pacientes, ambos estaban vivos al final del episodio. Globalmente la principal causa del deceso fue el shock séptico (21 casos, 41,2%) seguido de la insuficiencia cardíaca (14 casos, 27,5%). Analizando las causas de muerte entre los pacientes intervenidos y los que no se operaron encontramos que porcentualmente menos pacientes en el grupo de intervención fallecieron de shock séptico (31,2 vs 45,7%, p 0,375) o ACVA (0 vs 8,6%, p 0,543) y más pacientes fallecieron por fallo de bomba (12,5% vs 0, p 0,09), shock hipovolémico (12,5 vs 2,9%, p 0,22) y fallo multiorgánico (31,2 vs 20%, p 0,481).

Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, el porcentaje de pacientes que falleció en el grupo de EPVP fue inferior que en los grupos de EIVP y ETVP (38,5% vs 60,4% y 55,1% respectivamente). La muerte por fallo multiorgánico fue más frecuente en el grupo de EPVP que en el de ETVP (OR 25 IC95% 2,196-284,6) y en el EIVP que en ETVP (OR 5 IC95% 0,926-26,99), mientras que la muerte por insuficiencia cardíaca fue más frecuente en el período tardío (36,4%) que en precoz (16,7% o el intermedio 8,3%). La distribución de las causas de muerte según el tiempo transcurrido desde la sustitución valvular está representada en la **figura 15**.

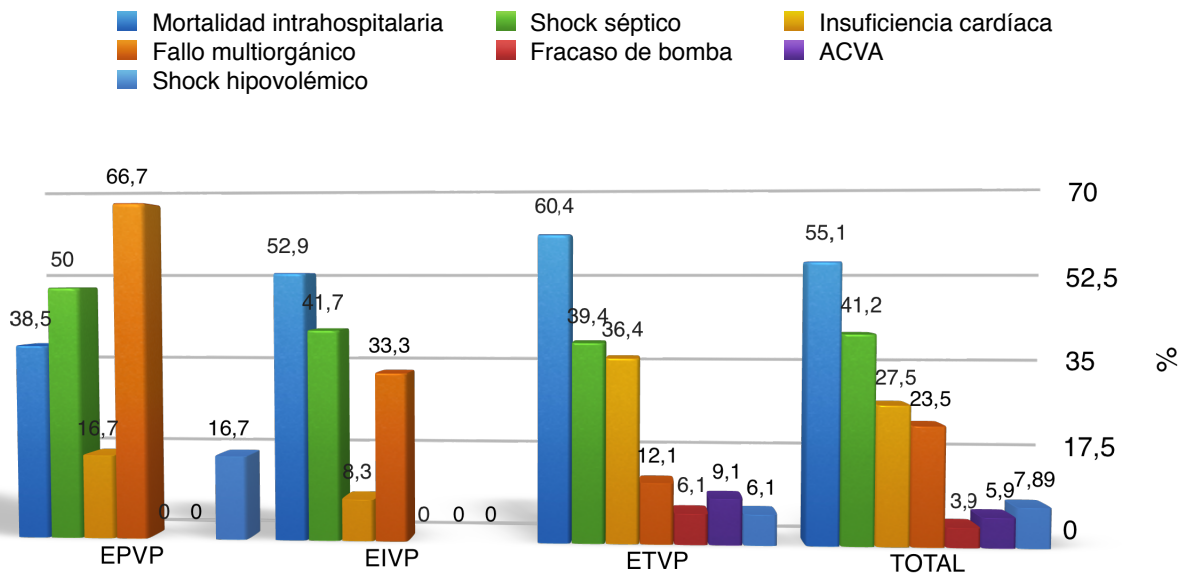


Figura 15. Distribución de las causas de muerte en 78 episodios de endocarditis protésica por SA, globalmente y por períodos diagnósticos desde la cirugía de sustitución valvular.

Tabla 15. Evolución. complicaciones clínicas y ecocardiográficas en la evolución, tratamiento quirúrgico y exitus en 13 episodios de EPVP vs. 17 episodios de EIVP por SA.

| | EPVP (N=13) | EIVP (N=17) | OR | IC 95% | p |
|---|-------------|-------------|-------|--------------|--------|
| Bacteriemia persistente o de brecha | 3/5 (60) | 5/9 (55,6) | 1,2 | 0,13-11,05 | 0,872 |
| Complicaciones clínicas antes de la cirugía | | | | | |
| • Nuevo embolismo sistémico | 1/13 (7,7) | 4/17 (23,5) | 0,271 | 0,026-2,777 | 0,355 |
| • Nuevo episodio febril | 6/13 (46,2) | 4/17 (23,5) | 2,786 | 0,583-13,305 | 0,193* |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 2/13 (15,4) | 6/17 (35,3) | 0,333 | 0,055-2,027 | 0,407 |
| • Nueva insuficiencia renal | 5/13 (38,5) | 8/17 (47,1) | 0,703 | 0,162-3,052 | 0,628 |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 5/13 (38,5) | 4/17 (23,5) | 2,031 | 0,417-9,886 | 0,376 |
| • Nueva alteración de la conducción | 3/13 (23,1) | 3/17 (17,6) | 1,4 | 0,233-8,421 | >0,999 |
| • Nuevo ACVA | 0 | 3/17 (17,6) | - | 0,192-3,406 | >0,999 |
| Complicaciones ecocardiográficas en la evolución | | | | | |
| • Progresión de la vegetación | 2/13 (15,4) | 1/17 (5,9) | 2,9 | 0,23-36,163 | 0,565 |
| • Nueva vegetación | 1/13 (7,7) | 1/17 (5,9) | 1,33 | 0,076-23,54 | >0,999 |
| • Nueva extensión perianular | 3/13 (23,1) | 2/17 (11,8) | 2,25 | 0,31-15,97 | 0,628 |
| • Nueva insuficiencia moderada-grave | 2/13 (15,4) | 1/17 (5,9) | 2,9 | 0,234-36,164 | 0,565 |
| Cirugía indicada no realizada | 3/13 (23,1) | 8/17 (47,1) | 0,338 | 0,068-1,678 | 0,177* |
| Cirugía | 7/13 (53,8) | 6/17 (35,3) | 2,139 | 0,489-9,358 | 0,310 |
| • 24 horas | 2/7 (28,6) | 0 | - | - | - |
| • 24-72 horas | 2/7 (28,6) | 0 | 1,2 | 0,059-24,472 | >0,999 |
| • 72hs-7días | 0 | 3/6 (50) | - | - | - |
| Cirugía urgente | 4/7 (57,1) | 0 | 6 | 0,422-85,24 | 0,266 |
| Indicación cirugía: | | | | | |
| • Insuficiencia cardíaca | 4/13 (57,1) | 1/6 (16,7) | 6,667 | 0,487-91,331 | 0,266 |
| • Infección no controlada localmente* | 2/7 (28,6) | 3/6 (50) | 0,4 | 0,04-3,95 | 0,592 |
| • Infección persistente+ | 3/7 (42,9) | 3/6 (50) | 0,75 | 0,084-6,710 | >0,999 |
| • Prevención de embolismos^ | 1/7 (14,3) | 2/6 (33,3) | 0,333 | 0,022-5,027 | 0,559 |
| Reintervención | 1/7 (14,3) | 1/7 (16,7) | 0,833 | 0,041-16,994 | >0,999 |
| Complicaciones clínicas después de la cirugía | | | | | |
| • Nuevo episodio febril | 5/7 (71,4) | 4/6 (66,7) | 1,25 | 0,118-13,24 | >0,999 |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 4/7 (57,1) | 1/6 (16,7) | 6,667 | 0,487-91,331 | 0,266 |
| • Nueva insuficiencia renal | 2/7 (28,6) | 5/6 (83,3) | 0,08 | 0,005-1,192 | 0,103* |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 0 | 2/6 (33,3) | - | - | 0,192 |
| • Nueva alteración de la conducción | 1/7 (14,3) | 2/6 (33,3) | 0,333 | 0,022-5,027 | 0,559 |
| Exitus | | | | | |
| • Muerte intrahospitalaria | 5/13 (38,5) | 9/17 (52,9) | 0,556 | 0,128-2,412 | 0,431 |
| • Exitus relacionando con la endocarditis | 5/5 (100) | 7/9 (77,8) | 1,286 | 0,907-1,823 | 0,505 |
| • Muerte de origen cardíaco | 2/5 (40) | 3/9 (33,3) | 1,333 | 0,139-12,81 | >0,999 |
| Causa de muerte | | | | | |
| • Shock séptico | 2/5 (40) | 4/9 (44,4) | 0,833 | 0,09-7,675 | >0,999 |
| • Insuficiencia cardíaca | 1/5 (20) | 1/9 (11,1) | 2 | 0,098-41,00 | >0,999 |
| • Fracaso de bomba | 0 | 0 | - | - | - |
| • ACVA | 0 | 0 | - | - | - |
| • Shock hemorrágico | 1/5 (20) | 0 | 0,8 | 0,516-1,24 | 0,357 |
| • Fallo multiorgánico | 4/5 (80) | 4/9 (44,4) | 5 | 0,388-64,38 | 0,301 |
| • Otra causa | 0 | 2/9 (22,2)* | 1,286 | 0,907-1,823 | 0,505 |
| • Desconocido | 0 | 0 | - | - | - |

*Otra: hemoptisis masiva (1), broncoaspiración (1)

Tabla 16. Evolución. Complicaciones clínicas y ecocardiográficas en la evolución, tratamiento quirúrgico y exitus en 13 episodios de EPVP vs. 48 episodios de ETVP por SA.

| | EPVP (N=13) | ETVP (N=48) | OR | IC 95% | p |
|---|----------------|----------------|-------|--------------------|--------------|
| Bacteriemia persistente o de brecha | 3/5 (60) | 13/30 (43,3) | 1,96 | 0,28-13,506 | 0,642 |
| Complicaciones antes de la cirugía | | | | | |
| • Nuevo embolismo sistémico | 1/13 (7,7) | 8/48 (16,7) | 0,417 | 0,047-3,674 | 0,418 |
| • Nuevo episodio febril | 6/13 (46,2) | 13/48 (27,1) | 2,38 | 0,653-8,157 | 0,188* |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 2/13 (15,4) | 8/48 (16,7) | 0,909 | 0,168-4,912 | 0,912 |
| • Nueva insuficiencia renal | 5/13 (38,5) | 15/48 (31,3) | 1,375 | 0,385-4,912 | 0,623 |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 5/13 (38,5) | 10/48 (20,8) | 2,375 | 0,637-8,861 | 0,19* |
| • Nueva alteración de la conducción | 3/13 (23,1) | 2/48 (4,2) | 6,9 | 1,016-46,85 | 0,06 |
| • Nuevo ACVA | 0 | 7/48 (14,6) | - | - | 0,318 |
| Complicaciones ecocardiográficas en la evolución | | | | | |
| • Progresión de la vegetación | 2/13 (15,4) | 10/48 (20,8) | 0,691 | 0,131-3,63 | 0,661 |
| • Nueva vegetación | 1/13 (7,7) | 9/48 (18,8) | 0,361 | 0,041-3,147 | 0,339 |
| • Nueva extensión perianular | 3/13 (23,1) | 9/48 (18,8) | 1,3 | 0,296-5,71 | 0,728 |
| • Nueva insuficiencia moderada-grave | 2/13 (15,4) | 7/48 (14,6) | 1,065 | 0,193-5,868 | 0,942 |
| Cirugía indicada no realizada | 3/13 (23,1) | 21/48 (43,8) | 0,386 | 0,094-1,581 | 0,176* |
| Cirugía | | | | | |
| • 24 horas | 7/13 (53,8) | 22/48 (45,8) | 1,379 | 0,403-4,71 | 0,608 |
| • 24-72 horas | 2/7 (28,6) | 3/22 (13,6) | 2,53 | 0,329-19,531 | 0,569 |
| • 72hs-7días | 2/7 (28,6) | 4/22 (18,2) | 1,8 | 0,252-12,848 | 0,612 |
| | 0 | 5/22 (22,7) | - | - | - |
| Cirugía urgente | 4/7 (57,1) | 5/22 (22,7) | 4,53 | 0,75-27,38 | 0,158* |
| Indicación cirugía: | | | | | |
| • Insuficiencia cardíaca | 4/7 (57,1) | 4/22(18,2) | 6 | 0,945-38,078 | 0,045 |
| • Infección no controlada localmente* | 2/7 (28,6) | 11/22 (50) | 0,4 | 0,063-2,50 | 0,410 |
| • Infección persistente+ | 3/7 (42,9) | 7/22 (31,8) | 1,6 | 0,281-9,204 | 0,665 |
| • Prevención de embolismos^ | 1/7 (14,3) | 3/22 (13,6) | 1,056 | 0,092-12,137 | 0,692 |
| Reintervención | 1/7 (14,3) | 2/22 (9,1) | 1,667 | 0,128-21,73 | >0,999 |
| Complicaciones clínicas después de la cirugía | | | | | |
| • Nuevo episodio febril | 5/7 (71,4) | 9/22 (40,9) | 3,611 | 0,57-22,897 | 0,215* |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 4/7 (57,1) | 8/22 (36,4) | 2,333 | 0,401-13,171 | 0,403 |
| • Nueva insuficiencia renal | 2/7 (28,6) | 6/22 (27,3) | 1,067 | 0,161-7,056 | >0,999 |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 0 | 5/22 (22,7) | - | - | 0,296 |
| • Nueva alteración de la conducción | 1/7 (14,3) | 6/22 (27,3) | 0,444 | 0,044-4,503 | 0,646 |
| Exitus | | | | | |
| • Muerte intrahospitalaria | 5/13 (38,5) | 29/48 (60,4) | 0,409 | 0,116-1,441 | 0,157* |
| • Exitus relacionando con la endocarditis | 5/5 (100) | 27/29 (93,2) | 1,074 | 0,973-1,186 | >0,999 |
| • Muerte cardíaca | 2/5 (40) | 18/29 (62,1) | 0,407 | 0,059-2,835 | 0,627 |
| Causa de muerte | | | | | |
| • Shock séptico | 2/5 (40) | 13/29 (44,8) | 0,821 | 0,119-5,670 | >0,999 |
| • Insuficiencia cardíaca | 1/5 (20) | 11/29 (37,9) | 0,409 | 0,04-4,147 | 0,635 |
| • Fracaso de bomba | 0 | 2/29 (6,9) | 1,074 | 0,973-1,186 | >0,999 |
| • ACVA | 0 | 3/29(10,3) | 1,115 | 0,986-1,262 | >0,999 |
| • Shock hemorrágico | 1/5 (20) | 2/29 (6,9) | 3,375 | 0,246-46,36 | 0,389 |
| • Fallo multiorgánico | 4/5 (80) | 4/29(13,8) | 25 | 2,196-284,6 | 0,007 |
| • Otra causa | 0 | 1/29 (3,6)* | 1,037 | 0,966-1,114 | >0,999 |
| • Desconocido | 0 | 0 | - | - | - |

*Otra: atelectasia masiva de un pulmón.

Tabla 17. Evolución. Complicaciones clínicas y ecocardiográficas en la evolución, tratamiento quirúrgico y exitus en 17 episodios de EIVP vs. 48 episodios de ETVP.

| | EIVP (N=17) | ETVP (N=48) | OR | IC 95% | p |
|---|----------------|----------------|--------------|---------------------|--------------|
| Bacteriemia persistente o de brecha | 5/9 (55,6) | 13/30 (43,3) | 1,63 | 0,36-7,32 | 0,706 |
| Complicaciones clínicas antes de la cirugía | | | | | |
| • Nuevo embolismo sistémico | 4/17 (23,5) | 8/48 (16,7) | 1,538 | 0,397-5,956 | 0,717 |
| • Nuevo episodio febril | 4/17 (23,5) | 13/48 (27,1) | 0,828 | 0,228-3,006 | 0,774 |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 6/17 (35,3) | 8/48 (16,7) | 2,727 | 0,78-9,51 | 0,108* |
| • Nueva insuficiencia renal | 8/17 (47,1) | 15/48 (31,2) | 1,956 | 0,631-6,601 | 0,241 |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 4/17 (23,5) | 10/48 (20,8) | 0,81 | 0,312-4,375 | 0,816 |
| • Nueva alteración de la conducción | 3/17 (17,6) | 2/48 (4,2) | 4,929 | 0,747-32,51 | 0,107* |
| • Nuevo ACVA | 3/17 (17,6) | 7/48 (14,6) | 1,25 | 0,285-5,527 | 0,713 |
| Complicaciones ecocardiográficas en la evolución | | | | | |
| • Progresión de la vegetación | 1/17 (5,9) | 10/48 (20,8) | 0,238 | 0,028-2,013 | 0,158* |
| • Nueva vegetación | 1/17 (5,9) | 9/48 (18,8) | 0,271 | 0,032-2,317 | 0,206 |
| • Nueva extensión perianular | 2/17 (11,8) | 9/48 (18,8) | 0,578 | 0,112-2,990 | 0,509 |
| • Nueva insuficiencia moderada-grave | 1/17 (5,9) | 7/48 (14,6) | 0,366 | 0,042-3,217 | 0,348 |
| Cirugía indicada no realizada | 8/17 (47,1) | 21/48 (43,8) | 1,143 | 0,37-3,46 | 0,814 |
| Cirugía | 6/17 (35,3) | 22/48 (45,8) | 0,645 | 0,205-2,026 | 0,451 |
| • 24 horas | 0 | 3/22 (13,6) | 1,15 | 0,98-1,367 | >0,999 |
| • 24-72 horas | 0 | 4/22 (18,2) | - | - | 0,549 |
| • 72hs-7días | 3/6 (50) | 5/22 (22,7) | 3,4 | 0,51-22,406 | 0,19 |
| Cirugía urgente | 0 | 5/22 (22,7) | 1,294 | 1,032-1,623 | 0,553 |
| Indicación cirugía: | | | | | |
| • Insuficiencia cardíaca | 1/6 (16,7) | 4/22 (18,2) | 0,9 | 0,081-9,970 | >0,999 |
| • Infección no controlada localmente* | 3/6 (50) | 11/22 (50) | 1 | 0,164-6,082 | 0,676 |
| • Infección persistente+ | 3/6 (50) | 7/22 (31,8) | 2,143 | 0,342-13,420 | 0,634 |
| • Prevención de embolismos^ | 2/6 (33,3) | 3/22 (13,6) | 3,167 | 0,392-25,576 | 0,285 |
| Reintervención | 1/7 (16,7) | 2/22 (9,1) | 2 | 0,15-26,73 | 0,53 |
| Complicaciones clínicas después de la cirugía | | | | | |
| • Nuevo embolismo sistémico | 4/6 (66,7) | 9/22 (40,9) | 2,899 | 0,433-19,281 | 0,372 |
| • Nuevo episodio febril | 1/6 (16,7) | 8/22 (36,4) | 0,35 | 0,035-3,548 | 0,630 |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 5/6 (83,3) | 6/22 (27,3) | 13,33 | 1,28-138,845 | 0,022 |
| • Nueva insuficiencia renal | 2/6 (33,3) | 5/22 (22,7) | 1,7 | 0,237-12,173 | 0,622 |
| • Nuevo episodio de shock séptico | | | | | |
| • Nueva alteración de la conducción | 2/6 (33,3) | 6/22 (27,3) | 1,33 | 0,192-9,273 | >0,999 |
| Exitus | | | | | |
| • Muerte intrahospitalaria | 9/17 (52,9) | 29/48 (60,4) | 0,737 | 0,242-2,246 | 0,591 |
| • Exitus relacionando con la endocarditis | 7/9 (77,8) | 27/29 (93,2) | 0,259 | 0,031-2,179 | 0,233 |
| • Muerte cardíaca | 3/9 (33,3) | 18/29 (62,1) | 0,306 | 0,063-1,477 | 0,249 |
| Causa de muerte | | | | | |
| • Shock séptico | 4/9 (44,4) | 13/29 (44,8) | 0,985 | 0,219-4,434 | >0,999 |
| • Insuficiencia cardíaca | 1/9 (11,1) | 11/29 (37,9) | 0,205 | 0,022-1,865 | 0,13* |
| • Fracaso de bomba | 0 | 2/29 (6,9) | 1,074 | 0,973-1,186 | >0,999 |
| • ACVA | 0 | 3/29(10,3) | 1,115 | 0,986-1,262 | >0,999 |
| • Shock hemorrágico | 0 | 2/29 (6,9) | 1,074 | 0,973-1,186 | >0,999 |
| • Fallo multiorgánico | 4/9 (44,4) | 4/29(13,8) | 5 | 0,926-26,99 | 0,049 |
| • Otra causa | 2/9 (22,2) | 1/29 (3,6)* | 7,714 | 0,608-97,846 | 0,141 |
| • Desconocido | 0 | 0 | - | - | - |

2. Factores epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos y terapéuticos condicionantes del pronóstico de la EVP por SA.

A. Mortalidad intrahospitalaria:

43 pacientes fallecieron durante el ingreso (55,1%). El 50% de los exitus se produjeron dentro de los primeros 10 días de ingreso y el 80% dentro de los primeros 20 días de evolución. La curva de supervivencia durante el ingreso está representada en la **figura 16**. 5 pacientes más fallecieron en el año posterior al alta; la mortalidad al año de seguimiento fue del 61,5% (48 casos), se perdió el seguimiento de dos pacientes. La curva de supervivencia global en meses está representada en la **figura 17**.

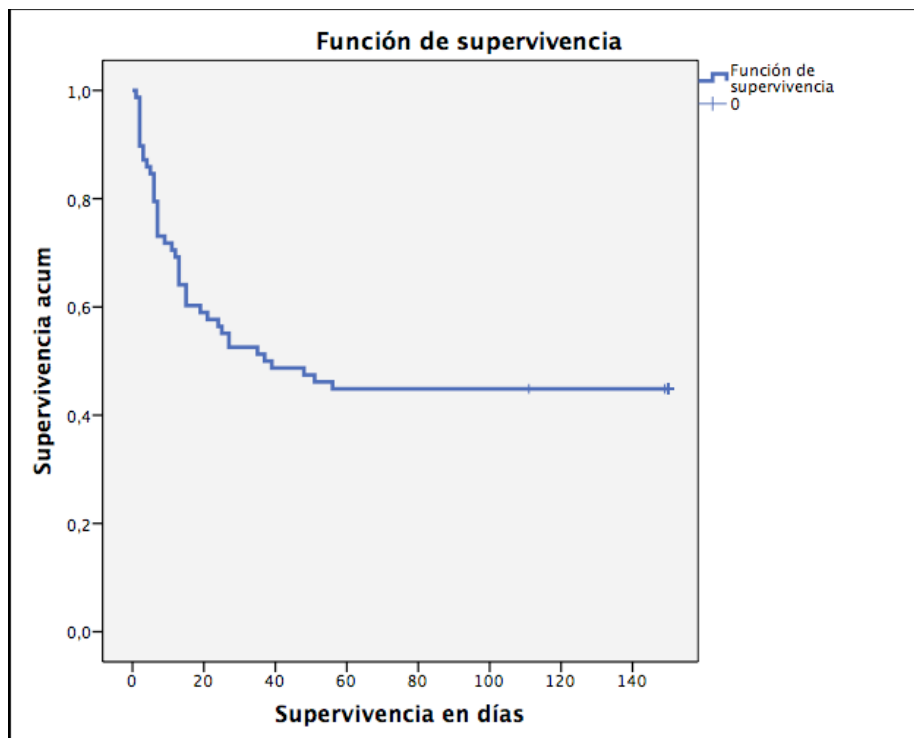


Figura 16. Curva de supervivencia. Días desde el diagnóstico al exitus en los 43 pacientes fallecidos durante el ingreso.

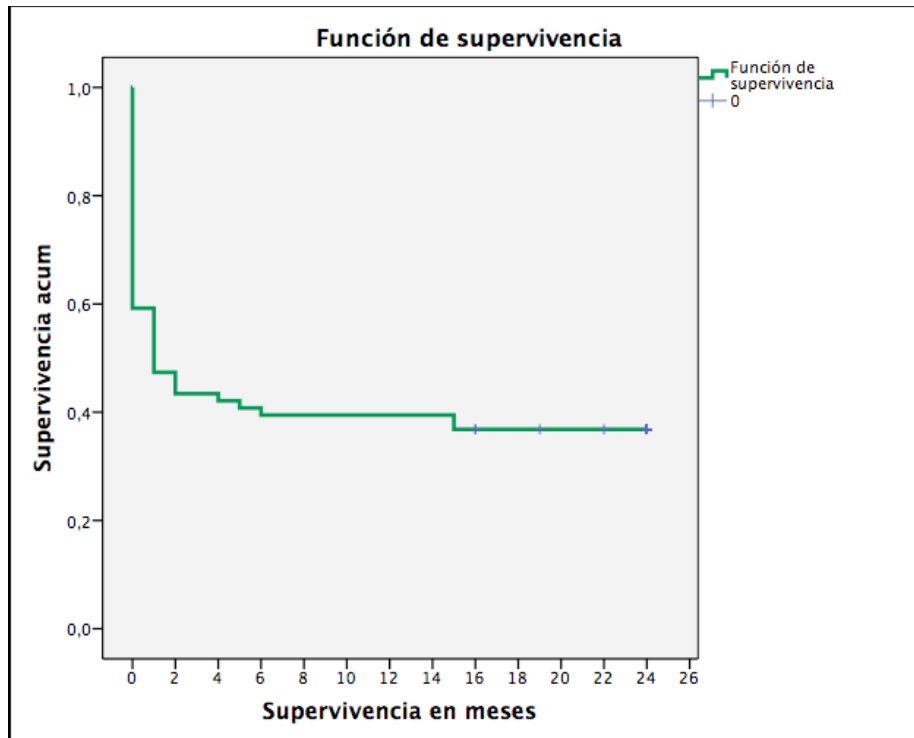


Figura 17. Curva de supervivencia en meses desde el diagnóstico al exitus a los dos años de seguimiento.

Las variables relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria en el análisis univariable con un nivel de significación $p < 0,2$ están recogidas en la **tabla 18**. En el análisis univariable se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la mortalidad intrahospitalaria y la puntuación en el índice de Charlson mayor de 5, la presencia de anemia crónica como enfermedad de base, la presentación sin fiebre y la presencia al diagnóstico de insuficiencia renal, shock séptico o hemorragia cerebral, la existencia en algún momento de la evolución de complicaciones cardíacas, la positividad del cultivo valvular, la bacteriemia persistente o de brecha, la aparición de shock séptico o de nuevo fracaso renal en la evolución y la no realización de cirugía en

presencia de indicación distinta de EVP por SA. La realización de cirugía de sustitución valvular fue un factor protector.

Incluimos en el análisis multivariable el índice de Charlson mayor de 5, la presentación sin fiebre, la presencia de insuficiencia renal y shock séptico al diagnóstico, la presencia de complicaciones cardíacas, la bacteriemia persistente y la realización de cirugía de sustitución valvular. Además se incluyó la endocarditis no precoz por considerarla clínicamente relevante. Fueron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria la presencia de complicaciones cardíacas y la bacteriemia persistente, siendo la realización de cirugía un factor protector. El modelo de regresión logística resultante tiene un poder de discriminación de 0,82 (0,70-0,84), con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 74%. La curva ROC del modelo está representada en la **figura 18**.

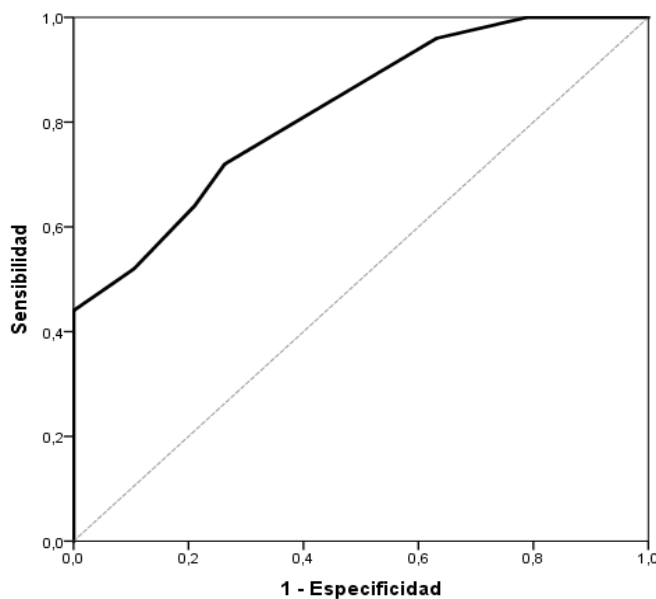


Figura 18. Capacidad de discriminación del modelo de regresión logística para la mortalidad durante el ingreso por EVP por SA. El área bajo la curva es de 0,82.

Tabla 18. Factores de riesgo de mortalidad durante el ingreso por la EVP por SA.

| Análisis de regresión logística | | | | | |
|---|---|---|---|------------------------------------|------------------------|
| Mortalidad durante la hospitalización Factores de riesgo | n°pacientes que mueren/n° con la característica indicada (%) | OR Univariable (IC 95%) | p | OR Multivariable (IC 95%) | p |
| Índice de Charlson • >5 • <5 | 23/33 (69,7) 14/34 (41,2) | 3,28 (1,19-9,01) | 0,027[^] | — | — |
| Referido de otro hospital • Sí • No | 16/37 (43,2) 26/40 (65) | 0,41 (0,16-1,06) | 0,055 | — | — |
| Periodo diagnóstico • EIVP o ETVP • EPVP | 38/65 (58,5) 5/13 (38,5) | 2,25 (0,66-7,63) | 0,229 [^] | — | — |
| Enfermedad subyacente • Enfermedad renal Presente Ausente • Anemia crónica Presente Ausente | 12/17 (70,6) 31/61 (50,8) 11/14 (78,6) 32/64 (50) | 2,32 (0,73-7,39) 3,66(0,93-14,39) | 0,147 0,052 | — — | — — |
| Fiebre en la presentación • Ausente • Presente | 13/16 (81,2) 30/62 (48,4) | 4,62 (1,19-17,84) | 0,018[^] | — | — |
| Fiebre sin otros síntomas en la presentación • Sí • No | 12/28 (42,9) 31/50 (62) | 0,46(0,17-1,17) | 0,103 | — | — |
| Insuficiencia renal al diagnóstico • Sí • No | 15/18 (83,3) 28/60 (46,7) | 5,71(1,49-21,8) | 0,006[^] | — | — |
| Shock séptico al diagnóstico • Sí • No | 12/14 (85,7) 31/64 (48,4) | 6,38 (1,32-30,8) | 0,011[^] | — | — |
| Hemorragia cerebral al diagnóstico • Sí • No | 7/8 (87,5) 36/70 (51,4) | 6,61 (0,77-56,59) | 0,052 | — | — |
| Complicaciones cardíacas • Sí • No Complicaciones neurológicas • Sí • No Complicaciones sistémicas • Sí • No | 38/62 (61,3) 5/16 (31,2) 16/25 (64) 27/53 (50,9) 11/24 (45,8) 32/54 (59,3) | 3,48(1,07-11,27) 1,71 (0,64-4,55) 0,58 (0,22-1,53) | 0,031[^] 0,27 0,271 | 12,4 (1,75-87,61) — — | 0,012 — — |
| Retraso diagnóstico • >15 días • <15 días | 7/17 (41,2) 36/60 (60) | 0,46 (0,15-1,39) | 0,168 | — | — |

| Análisis de regresión logística | | | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|
| Mortalidad durante la hospitalización Factores de riesgo | nºpacientes que mueren/nº con la característica indicada (%) | OR Univariable (IC 95%) | p | OR Multivariable (IC 95%) | p |
| Resultado del cultivo valvular • Positivo • Negativo | 8/15 (53,3) 1/16 (6,2) | 17,14 (1,78-164,9) | 0,006 | — | — |
| Insuficiencia valvular moderada-grave al diagnóstico • Sí • No | 13/18 (72,2) 30/60 (50) | 2,6 (0,82-8,2) | 0,096 | — | — |
| Vegetación en el ecocardiograma diagnóstico • Sí • No | 27/54 (50) 16/24 (66,7) | 0,5 (0,18-1,36) | 0,172 | — | — |
| EI en dos o más localizaciones • Sí • No | 12/16 (75) 31/62 (50) | 3 (0,87-10,32) | 0,073 | — | — |
| Bacteriemia persistente • Sí • No | 16/21 (76,2) 9/23 (39,1) | 4,97 (1,34-18,4) | 0,017[^] | 4,41 (1-21,29) | 0,055 |
| Nuevo episodio de fiebre antes de la cirugía • Sí • No | 16/23 (69,6) 27/55 (49,1) | 2,37(0,84-6,66) | 0,097 | — | — |
| Nuevo episodio de shock séptico antes de la cirugía • Sí • No | 15/19 (78,9) 28/59 (47,5) | 4,15 (1,23-14) | 0,016 | — | — |
| Nuevo fracaso renal • Sí • No | 21/28 (75) 22/50 (44) | 3,81 (1,37-10,6) | 0,008 | — | — |
| Empleo de daptomicina • Sí • No | 8/10 (80) 34/64 (53,1) | 3,52 (0,69-17,93) | 0,11 | — | — |
| Cirugía • Sí • No | 12/35 (34,3) 31/43 (72,1) | 0,20 (0,07-0,53) | 0,001[^] | 0,17 (0,03-0,97) | 0,047 |
| Cirugía indicada no realizada • Sí • No | 28/32 (87,5) 15/46 (32,6) | 14,47 (4,29-48,78) | <0,001 | — | — |

[^]Variables introducidas en el análisis multivariable. Test de Hosmer-Lemeshow p=0,551. Área bajo la curva ROC del modelo 0,82.

B. Cirugía indicada no realizada:

32 pacientes con indicación de cirugía urgente no fueron intervenidos (55,1%). La mayoría tenía indicación de cirugía urgente al ingreso: 12 episodios presentaban shock séptico (37,5%), 20 episodios insuficiencia cardiaca (62,5%) y 12 extensión perianular (37,5%). En la evolución apareció un nuevo episodio de shock séptico en 6 pacientes (18,75%) y bacteriemia persistente en 10 casos (31,25%).

Aplicamos el score de riesgo de desarrollo de shock séptico propuesto por Olmos et al. El riesgo al diagnóstico de desarrollo de shock séptico entre los pacientes que no fueron intervenidos pese a tener indicación fue significativamente superior al del resto de pacientes [media 25,6% (DE15,88) vs 14,74% (DE13,62), diferencia de medias 10,86; p 0,005].

No se recogió expresamente la causa de no intervención. 6 pacientes fallecieron antes de poder ser intervenidos (18,75%). 2 pacientes no fueron intervenidos por buena evolución con tratamiento médico exclusivo, ambos tenían como indicación la extensión perianular y ambos sobrevivieron al alta. 24 pacientes no fueron intervenidos por alto riesgo (75%). 7 pacientes habían tenido un evento embólico al SNC (21,87%), 5 episodios fueron ictus hemorrágicos y dos isquémicos; una paciente presentó una trombopenia inducida por heparina con hemorragia a varios niveles; en 4 pacientes la cirugía habría supuesto la tercera o cuarta intervención con circulación extracorpórea.

La causa de exitus fue, en 13 casos (46,4%), el shock séptico o fallo multiorgánico; en 9 casos insuficiencia cardiaca (32,14%) y en 3 casos un ACVA (10,71%). Los motivos para el rechazo de la cirugía (exitus o alto riesgo quirúrgico), las complicaciones presentes al diagnóstico, la evolución y causa de exitus en su caso están recogidas en el **Anexo 3**.

Las variables relacionadas con la cirugía no realizada en presencia de indicación diferente de EVP por SA en el análisis univariable con $p < 0,2$ están recogidas en la **tabla 20** con sus OR y sus intervalos de confianza al 95%. Se encontró asociación estadísticamente significativa con la edad mayor de 70

años, la presencia de enfermedad subyacente, la presencia de anemia crónica como enfermedad de base, la presencia de insuficiencia renal al diagnóstico, la presentación como fiebre y síntomas neurológicos y la presencia de un nuevo soplo. El desarrollo de insuficiencia valvular moderada-severa en la evolución fue un factor protector. Debido al escaso número de eventos no se realizó análisis multivariable.

Tabla 19. Análisis univariable de los factores asociados con la no realización de cirugía en presencia de indicación

| Cirugía indicada no realizada Factores de riesgo | nºpacientes que mueren/nº con la característica indicada (%) | OR Univariable (IC 95%) | p |
|--|--|---|----------------------|
| Edad • >70 años • <70 años | 17/31 (54,8) 15/47 (31,9) | 2,59 (1,01-6,6) | 0,04 |
| Índice de Charlson • >5 • <5 | 17/33 (51,5) 11/34 (32,4) | 2,22 (0,82-5,98) 0,112 | 0,11 |
| Periodo diagnóstico • EPVP • EIVP o ETVP | 3/13 (23,1) 29/65 (44,6) | 2,68 (0,67-10,67) | 0,15 |
| Enfermedad subyacente • Sí • No • Diabetes Presente Ausente • Anemia crónica Presente Ausente | 22/41 (53,7) 10/37 (27) 12/20 (60) 20/58 (34,5) 10/14 (71,4) 22/64 (34,4) | 3,12 (1,20-8,08) 2,64 (0,93-7,49) | 0,01 0,073 |
| Insuficiencia renal al diagnóstico • Sí • No | 12/18 (66,7) 20/60 (33,3) | 4 (1,3-12,22) | 0,01 |
| Fiebre y síntomas neurológicos en la presentación • Sí • No | 8/12 (66,7) 24/66 (36,4) | 3,5 (0,95-12,853) | 0,05 |
| Fiebre y manifestaciones cutáneas en la presentación • Sí • No | 5/7 (71,4) 27/71 (38) | 4,07 (0,73-22,48) | 0,116 |
| Fiebre y disnea III-IV en la presentación • Sí • No | 11/19 (57,9) 21/59 (35,6) | 2,48 (0,866-7,147) | 0,086 |
| Nuevo soplo • Sí • No | 30/65 (46,2) 2/13 (15,4) | 4,71 (0,96-22,97) | 0,04 |
| BAV al ingreso • Sí • No | 1/8 (12,5) 29/66 (43,9) | 0,18 (0,02-1,56) | 0,087 |
| Insuficiencia valvular moderada-grave al diagnóstico • Sí • No | 10/18 (55,6) 22/60 (36,7) | 2,15 (0,74-6,28) | 0,15 |
| Extensión perianular en la evolución • Sí • No | 3/14 (21,4) 29/64 (45,3) | 0,32 (0,08-1,29) | 0,1 |
| Insuficiencia moderada-severa en la evolución • Sí • No | 1/10 (10) 31/68 (45,6) | 0,13 (0,01-1,105) | 0,03 |

3. Resultados terapéuticos con los nuevos antibióticos.

Desde el año 2009 15 episodios de endocarditis protésica por *Staphylococcus aureus* recibieron al menos una dosis de daptomicina (19,23% del total). Los episodios tratados con daptomicina se encuentran descritos en el **anexo 4**. La proporción de casos ha aumentado progresivamente en el tiempo como puede verse en la **figura 19**. Se empleó como terapia de rescate en 2 pacientes (pacientes 3 y 7), como continuación del tratamiento de forma ambulatoria en un paciente (paciente 12), en un paciente se empleó como tratamiento empírico que se retiró a las 24 horas tras conocer el estudio de sensibilidad (paciente 9) y en otro paciente se empleó tras tres dosis de vancomicina (paciente 13). En los 10 restantes se administró desde el inicio. La daptomicina fue utilizada en monoterapia en un paciente y en otros dos casos fue empleada inicialmente en monoterapia y posteriormente en asociación. Las combinaciones administradas están representadas en la **figura 20**. La dosis utilizada fue de 10 mg/kg en 13 pacientes, en los otros dos casos se emplearon dosis de 6 y 8 mg/kg/día respectivamente.

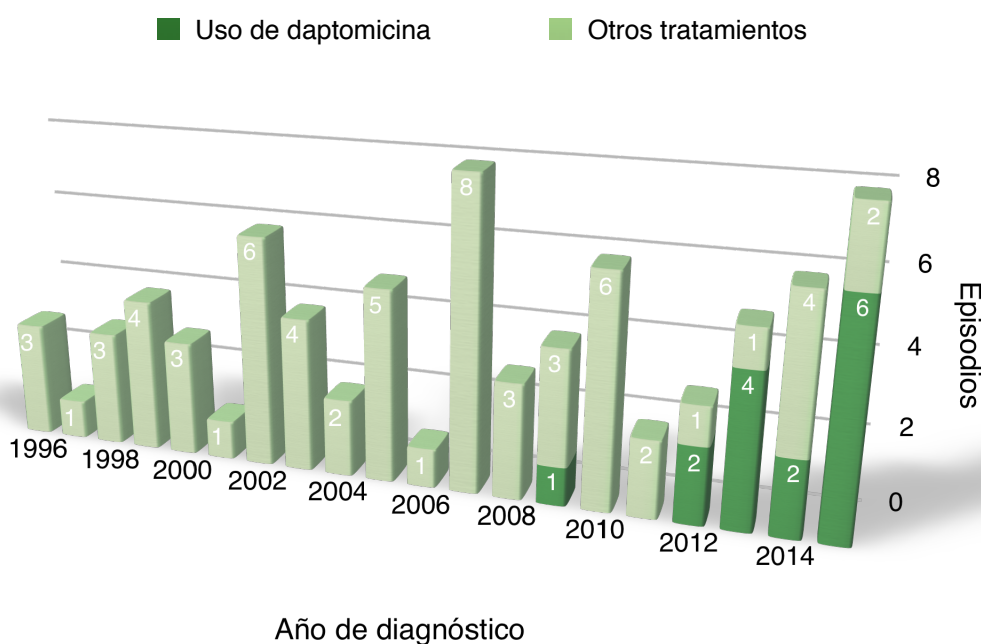


Figura 19. Episodios de EVP por SA tratados con daptomicina por año.

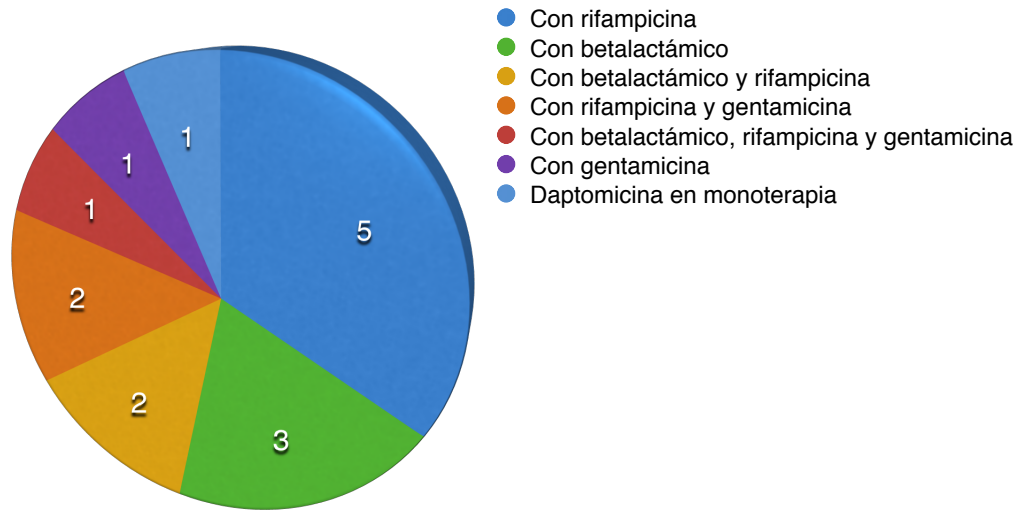


Figura 20. Combinación de antibióticos empleada en los 15 episodios de EVP por SA tratados con daptomicina

No se registraron efectos adversos de daptomicina en ningún paciente. 3 pacientes con afectación embólica del sistema nervioso central fueron tratados con daptomicina (un ictus hemorrágico y dos isquémicos) sin que se registraran nuevas complicaciones neurológicas, progresión de la afectación, desarrollo de abscesos o muerte por esta causa en ninguno de ellos.

En dos pacientes se registró la aparición de extensión perianular durante el tratamiento con daptomicina. Uno de ellos fue intervenido y evolucionó favorablemente, en el otro se descartó la intervención por alto riesgo y falleció por insuficiencia cardíaca. Apareció shock séptico de novo en tres pacientes que no lo presentaban al diagnóstico durante el tratamiento con daptomicina, ninguno de ellos fue intervenido y los tres fallecieron.

Los cinco pacientes supervivientes fueron operados y tratados con antibióticos en combinación (3 con gentamicina y rifampicina, dos con rifampicina y uno con imipenem); ninguno tenía al diagnóstico extensión perianular ni complicaciones infecciosas metastásicas y sólo uno de ellos debutó con un ACVA.

10 de los 15 pacientes fallecieron (66,6%). Dos de ellos habían sido operados de forma urgente, uno de forma electiva y en el resto la cirugía no fue realizada por alto riesgo. De los dos pacientes intervenidos uno falleció por shock séptico y había

recibido daptomicina como tratamiento empírico durante 24 horas siendo sustituido por cloxacilina tras conocer el estudio de sensibilidad; y el otro por imposibilidad para salir de bomba. Los datos sobre el tratamiento quirúrgico y la muerte están representados en la **figura 21**.

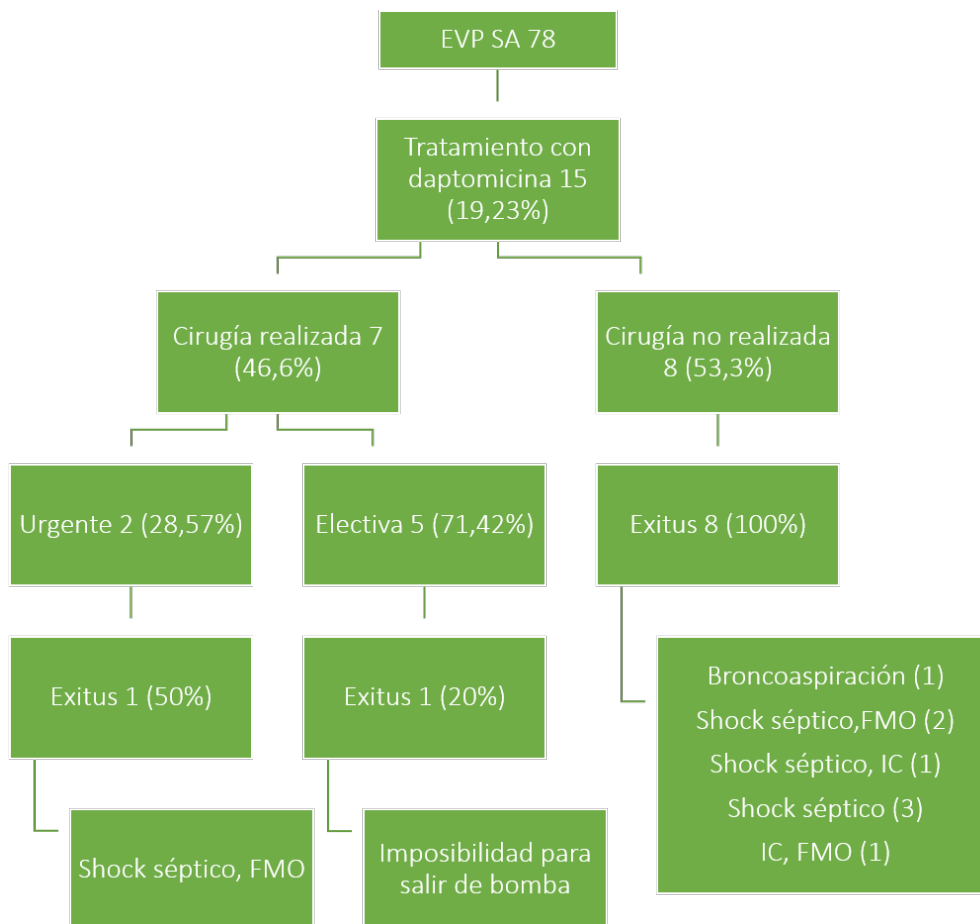


Figura 21. Distribución del tratamiento quirúrgico, mortalidad y causa de exitus en 15 episodios de EVP por SA que recibieron al menos una dosis de daptomicina.

En dos pacientes se empleó la daptomicina de rescate; el primero (paciente 3) por fiebre persistente, nueva embolia, IC y aparición de absceso paravalvular habiendo recibido previamente dos pautas: vancomicina+gentamicina+rifampicina 5 días y posteriormente cloxacilina+gentamicina+rifampicina 9 días; fue intervenido de forma electiva y sobrevivió. El segundo caso (paciente 7) fue una recaída de

endocarditis sobre válvula mitral nativa previa por SASM que requirió cirugía con implantación de prótesis biológica y que había recibido 14 días de cloxacilina tras lo cual reaparece la fiebre y aparece focalidad neurológica confirmándose la presencia de endocarditis con embolismos cerebrales múltiples; recibió tratamiento combinado con daptomicina e imipenem pero se descartó la cirugía por complicaciones neurológicas y falleció por neumonía aspirativa.

En el análisis comparativo incluimos únicamente los pacientes tratados con daptomicina desde el inicio (10 pacientes). Las características basales de los episodios tratados con daptomicina comparadas con las de los pacientes tratados con otros antibióticos están recogidas en la **tabla 20**. La edad media y el índice de Charlson medio de los pacientes tratados con daptomicina fueron significativamente mayores. No se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexos, el origen de la infección, el porcentaje de pacientes referidos ni el factor desencadenante. La presencia de alguna enfermedad subyacente y de enfermedad renal crónica fueron más frecuentes en el grupo de daptomicina. Fue más frecuente la afectación de válvulas mitrales biológicas en el grupo de daptomicina.

Al ingreso fueron más frecuentes en el grupo de daptomicina la nueva insuficiencia renal, el coma y la insuficiencia cardiaca grados III-IV (esta última no significativa). La presentación como fiebre sin otros síntomas fue más frecuente en el grupo de daptomicina. No existieron diferencias en la frecuencia de ACVA ni de infección metastásica al diagnóstico entre ambos grupos. Los datos clínicos en la presentación están recogidos en la **tabla 21**.

Tabla 20. Características basales de 10 episodios de EVP por SA tratados con daptomicina comparadas con 64 episodios tratados con otros antibióticos.

| | TOTAL N=74 | Tratados con daptomicina N=10 | Otros tratamientos N=64 | p |
|---|---------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Edad media (DE) | 65,5 (13) | 73,4 (7,6) | 64,42 (13,68) | 0,048 |
| Índice de Charlson me (RIC) | 4,2 (2,1) | 5,6 (2,17) | 4,11 (2,06) | 0,038 |
| Sexo varón n (%) | 38 (51,4) | 6 (60) | 32 (50) | 0,556 |
| • Nosocomial n (%) | 34 (45,9) | 4 (40) | 30(46,9) | 0,739 |
| • Asociado a cuidados sanitarios | 9 (12,9) | 2 (20) | 7 (10,9) | |
| Referido de otro centro n (%) | 33 (45,2) | 4 (40) | 29 (46) | 0,722 |
| Endocarditis previa n (%) | 11 (14,9) | 0 | 11 (17,2) | 0,155* |
| Endocarditis no precoz (>8 semanas tras la cirugía) | 61 (82,4) | 10 (100) | 51 (79,7) | 0,116* |
| Enfermedad subyacente n(%) | 39 (52,7) | 8 (80) | 31 (48,8) | 0,063* |
| • Diabetes | 19 (25,7) | 3 (30) | 16 (25) | 0,71 |
| • Enfermedad renal | 17 (23) | 6 (60) | 11 (17,2) | 0,003 |
| • Anemia crónica | 14 (18,9) | 3 (30) | 11 (17,2) | 0,336 |
| • EPOC | 5 (6,8) | 0 | 5 (7,8) | >0,99 |
| • Cáncer | 4 (5,4) | 0 | 4 (6,2) | >0,99 |
| • Inmunodepresión | 4 (5,4) | 1 (10) | 3 (4,7) | 0,448 |
| • Dermopatía | 2 (2,7) | 1 (10) | 1 (1,6) | 0,254 |
| • Alcoholismo | 2 (2,7) | 1 (10) | 1 (1,6) | 0,254 |
| Anticoagulación previa n (%) | 54 (88,5) | 8 (80) | 46 (90,2) | 0,322 |
| Antibiótico previo n (%) | 23 (31,3) | 3 (30) | 20 (32,3) | 0,887 |
| Factor de riesgo n (%) | | | | |
| • Catéteres | 15 (20,3) | 3 (30) | 12 (18,8) | 0,411 |
| • Infección local | 9 (12,2) | 1 (10) | 8 (12,5) | 0,822 |
| • Manipulación dental | 1 (1,4) | 0 | 1 (1,6) | >0,99 |
| • Otras cirugías | 3 (4,1) | 1 (10) | 2 (3,1) | 0,357 |
| • Manipulación gastrointestinal | 2 (2,7) | 0 | 2 (3,1) | >0,99 |
| • Manipulación genitourinaria | 0 | 0 | 0 | - |
| • No identificado | 30 (40,5) | 4 (40) | 26 (40,6) | 0,97 |
| Prótesis metálica | 58 (74,4) | 8 (72,7) | 50 (74,6) | 0,450 |
| Prótesis biológica | 18 (23,1) | 2 (18,2) | 16 (23,9) | |
| Prótesis metálica+biológica | 2 (2,6) | 1 (9,1) | 1 (1,5) | |
| Aórtica | | | | |
| • Metálica | 22 (29,7) | 4 (40) | 18 (28,1) | 0,445 |
| • Biológica | 14 (18,9) | 3 (30) | 11(17,2) | 0,336 |
| Mitral | | | | |
| • Metálica | 40 (54,1) | 4 (40) | 36 (56,2) | 0,338 |
| • Biológica | 4 (5,4) | 2(20) | 2 (3,1) | 0,086* |
| Tricusípdea Biológica | 2 (2,7) | 0 | 2 (3,1) | >0,99 |

Tabla 21. Formas de presentación clínica y síntomas al ingreso de 10 episodios de EVP por SA tratados con daptomicina comparados con 64 episodios tratados con otros antibióticos.

| N (%) | TOTAL N=74 | Daptomicina N=10 | Otros tratamientos N=64 | p |
|------------------------------------|---------------|---------------------|-------------------------------|--------------|
| Formas de presentación | | | | |
| • sin fiebre | 15 (20,3) | 2 (20) | 12 (20,3) | 0,982 |
| • Sólo fiebre | 25(33,8)) | 6 (60) | 19 (29,7) | 0,059 |
| • Fiebre+cardíacos | 19(25,7) | 4 (40) | 15 (23,4) | 0,265 |
| • Fiebre+neurológicos | 12(16,2) | 2 (20) | 10 (15,6) | 0,727 |
| • Fiebre+cutáneos | 7(9,5) | 1 (10) | 6 (9,4) | 0,95 |
| • Fiebre+sme constitucional | 4 (5,4) | 0 | 4 (6,2) | >0,99 |
| • Fiebre+reumatológicos | 3 (4,1) | 0 | 3 (4,7) | >0,99 |
| Disnea | 29 (39,7) | 6 (60) | 23 (36,5) | 0,158* |
| Nuevo soplo | 12 (16,4) | 0 | 12 (19) | 0,131* |
| NYHAIII-IV | 23 (34,3) | 4 (66,7) | 19 (31,1) | 0,171* |
| Dolor torácico | 6 (8,1) | 0 | 6 (9,4) | 0,312 |
| Coma | 3 (4,1) | 2 (10) | 1 (1,6) | 0,051 |
| Tos | 12 (16,2) | 0 | 12 (18,8) | 0,137* |
| Dolor abdominal | 6 (8,1) | 0 | 6 (9,4) | 0,312 |
| Shock séptico | 13 (17,6) | 3 (30) | 10 (15,6) | 0,267 |
| Esplenomegalia | 2 (2,7) | 0 | 2 (3,1) | >0,99 |
| Nuevo fracaso renal | 18 (23,1) | 5 (50) | 13 (20,3) | 0,042 |
| Mialgias | 2 (2,7) | 0 | 2 (3,1) | >0,99 |
| Artralgias | 4 (5,4) | 1 (10) | 3 (4,7) | 0,448 |
| Embolismo sistémico | 17 (23) | 2 (20) | 15 (23,8) | 0,810 |
| ACVA | 14 (18,9) | 2 (20) | 12 (18,8) | 0,925 |
| Alteración de la conducción | 12 (16,2) | 2 (20) | 10 (15,6) | 0,727 |
| Infección metastásica | 3 (4,1) | 1 (10) | 2 (3,1) | 0,357 |
| Retraso diagnóstico | 16 (21,9) | 1(10) | 15 (23,8) | 0,327 |

Al ingreso se realizaron hemocultivos en el 100% de los pacientes tratados con daptomicina y el 96,8% de los tratados con antibióticos convencionales. A las 48-72 horas se extrajeron hemocultivos en 5 (50%) de los pacientes tratados con daptomicina frente a 37 (57,8%) de los tratados con otros antibióticos. Se cultivó la válvula en 3 (75%) de los pacientes intervenidos en el grupo de daptomicina y en 24 (85,7%) del grupo de otros tratamientos. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de hemocultivos positivos al ingreso o a las 48-72 horas ni en la positividad

del cultivo valvular. 3 y 15 episodios de EVP por SARM fueron tratados con daptomicina y otros tratamientos respectivamente. No se encontraron diferencias en las cepas con CMI de vancomicina $>1,5 \mu\text{g/ml}$. Los resultados microbiológicos están recogidos en la **tabla 22**.

La presencia endocarditis en dos o más localizaciones fue más frecuente en el grupo de daptomicina, mientras que la existencia de dehiscencia protésica apareció con mayor frecuencia al diagnóstico en el grupo de otros tratamientos. El tamaño medio de la vegetación al diagnóstico no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. Las manifestaciones ecocardiográficas al diagnóstico están recogidas en la **tabla 22**.

Tabla 22. Afectación ecocardiográfica al diagnóstico y resultados microbiológicos de 10 episodios de EVP por SA tratados con daptomicina comparados con 64 episodios tratados con otros antibióticos.

| N (%) | TOTAL N=74 | Daptomicina N=10 | Otros tratamientos N=64 | p |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------------|--------------|
| Resultados microbiológicos | | | | |
| • Hemocultivos positivos al diagnóstico | 67/72 (93) | 10/10 (100) | 57/62 (91,9) | 0,308 |
| • Hemocultivos positivos a las 48-72 horas | 18/42 | 3/5 (60) | 15/37 (40,5) | 0,409 |
| • Cultivo valvular positivo | 15/29 (51,7) | 2/5 (40) | 13/24 (54,2) | 0,651 |
| SASM | | | | |
| • Sensibilidad a gentamicina | 42/43(97,7) | 7/ 7(100) | 35/36 (97,2) | >0,99 |
| • Sensibilidad a rifampicina | 23/23 100 | 6/6 (100) | 17/17 (100) | - |
| • Sensibilidad a vancomicina | 45/45 (100) | 7/7 (100) | 38/38 (100) | - |
| • CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ | 23/28 (83,14) | 5/6 (83,3) | 18/22 (81,8) | >0,99 |
| SARM | | | | |
| • Sensibilidad a gentamicina | 18/70 (25,7) | 3/10 (30) | 15/60 (25) | 0,738 |
| • Sensibilidad a rifampicina | 11/18 (64,7) | 2/3 (66,7) | 9/14 (64,3) | >0,99 |
| • Sensibilidad a vancomicina | 4/5 (80) | - | 4/5 (80) | - |
| • CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ | 16/17 (94,1) | 2/3 (66,7) | 14/14 (100) | 0,176* |
| | 6/9 (66,66) | 1/2 (50) | 5/7 (71,4) | >0,99 |
| Endocarditis en dos o más localizaciones | 15 (20,3) | 6 (60) | 9 (14,1) | 0,001 |
| Presencia de vegetación | 51 (68,9) | 6 (60) | 45 (70,3) | 0,512 |
| Extensión perianular | 15 (20,3) | 2(11,8) | 15 (23,4) | 0,810 |
| • Absceso | 14 (17,9) | 2 (20) | 10 (15,6) | 0,727 |
| • Pseudoaneurisma | 7 (14,1) | 0 | 7 (10,9) | 0,272 |
| • Fístula | 2 (2,7) | 0 | 2 (3,1) | >0,99 |
| Dehiscencia protésica | 16(22,5) | 0 | 16/61(26,2) | 0,06 |
| Insuficiencia valvular moderada/grave | 17 (21,8) | 2 (20) | 15 (23,4) | 0,81 |
| Tamaño de la vegetación en mm media (\pmDE) | 15,71 \pm 11,55 | 15,85 \pm 12,57 | 14,2 (\pm 4,32) | 0,775 |

Las variables relacionadas con el tratamiento y la evolución están recogidas en

la **tablas 23 y 24**. La asociación de aminoglucósido fue más frecuente en el grupo de otros tratamientos y el cambio de tratamiento, bien por ajuste del espectro, bien por toxicidad, bien por necesidad de añadir un nuevo fármaco, fue también superior en este grupo. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de bacteriemia persistente o de brecha entre los dos grupos de tratamiento. En la evolución durante el ingreso apareció un nuevo embolismo sistémico con mayor frecuencia en el grupo de otros tratamientos, no se encontraron otras diferencias en la evolución clínica entre los dos grupos. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de aparición de nueva vegetación en pacientes sin vegetación previa, en la progresión de la vegetación, en la aparición de nueva insuficiencia valvular; apareció una nueva extensión perianular en más pacientes del grupo de daptomicina.

5 pacientes (50%) en el grupo de daptomicina y 27 (42,2%) en el de otros tratamientos no fueron intervenidos en presencia de indicación de cirugía urgente. En el 100% de los pacientes que no se intervinieron en el grupo de daptomicina la cirugía se descartó por elevado riesgo quirúrgico; en el grupo de otros tratamientos este porcentaje fue del 77%. Ningún paciente en el grupo de daptomicina frente a 6 (22,2%) en el de otros tratamientos, fallecieron antes de poder acceder a la cirugía. 1/5 (20%) en el grupo de daptomicina y 4/27 (14,81%) en el de otros tratamientos presentaban un ictus hemorrágico que contraindicaba la intervención. Entre las indicaciones de cirugía presentes al diagnóstico en estos pacientes que no se intervinieron, 3 (60%) en el grupo de daptomicina frente a 17 (62,96%) en el de otros tratamientos presentaban IC; 3 (60%) frente a 9 (33,3%) datos de shock séptico; 2 (40%) frente a 10 (37%) extensión perianular.

Los pacientes del grupo de daptomicina se intervinieron de forma urgente con mayor frecuencia y la indicación de cirugía por infección persistente fue más frecuente en este grupo. Un paciente en el grupo de daptomicina (1/4, 25%) y 5 en el grupo de otros tratamientos (5/28, 17,85%) se encontraban en situación de shock séptico en el momento de la intervención [OR 1,5 (0,13-17,96) $p > 0,99$].

Entre los pacientes intervenidos apareció tras la cirugía un nuevo episodio febril con menor frecuencia en el grupo de daptomicina y un nuevo episodio de insuficiencia renal con mayor frecuencia. El porcentaje de muerte intrahospitalaria fue mayor en el grupo de daptomicina y entre las causas de exitus, la muerte por shock séptico, fracaso de bomba y fallo multiorgánico fueron también más frecuentes en este grupo.

La mortalidad en los pacientes intervenidos fue del 50% en el grupo de daptomicina (2/4) y del 35,7% en el grupo de otros tratamientos (10/28) mientras que

la mortalidad de los no intervenidos fue del 100% en el grupo de daptomicina (6/6) vs. 66,7% en el grupo de otros tratamientos (24/36); diferencias no significativas.

La duración del tratamiento antibiótico antes de la cirugía fue significativamente superior en el grupo de daptomicina. No se encontraron diferencias significativas en la duración del antibiótico en los supervivientes ni en la estancia media de estos. **Tabla 24.**

Dos pacientes fueron tratados con linezolid; sus características están descritas en el **Anexo 4** (pacientes 16 y 17). Ambas fueron endocarditis tardías sobre prótesis aórtica biológica por SASM. El primer paciente debutó durante un ingreso prolongado como alteración de la conducción, desarrollando rápidamente datos de shock séptico e insuficiencia cardíaca. En el ecocardiograma diagnóstico se observó insuficiencia aórtica severa, una fístula auriculoventricular y rotura valvular. Falleció a las 48 horas del inicio de la antibioterapia. La segunda paciente debutó con ACVA hemorrágico en el seno de lesión ocupante de espacio cerebral que se biopsió; en el cultivo de la biopsia creció SASM. Presentaba datos de shock séptico y falleció a las 72 horas del inicio de los síntomas. En ambos casos se empleó en combinación (con un carbapenémico y con un aminoglucósido respectivamente), ninguno de los dos fue intervenido y en ambos la causa de exitus fue el shock séptico.

Tabla 23. Tratamiento médico, evolución clínica, cirugía y mortalidad en 10 episodios de EVP por SA tratadas con daptomicina comparada con 64 episodios tratados con otros antibióticos.

| | Daptomicina | Otros tratamientos | OR (IC95%) p |
|---|-------------|--------------------|----------------------------------|
| Tratamiento médico | | | |
| • Asociación con aminoglucósido | 4 (40) | 54 (90) | 13,5(2,95-61,7) <0,001 |
| • Asociación con rifampicina | 3 (30) | 14 (23,3) | 1,4 (0,32-6,17) 0,64 |
| Cambio de tratamiento | 1 (10) | 15 (25) | 0,32 (0,03-2,791) 0,28* |
| Persistencia Hc positivos | 3/6 (50) | 16/35 (45,7) | 1,18 (0,21-6,71) 0,846 |
| Evolución durante el ingreso | | | |
| • Nuevo embolismo sistémico | 0 | 10 (15,6) | 0,179* |
| • Nuevo ACV | 0 | 7 (10,9) | 0,272 |
| • Nuevo episodio febril | 4 (40) | 29 (45,3) | 0,805 (0,2-3,12) 0,753 |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 4 (40) | 22 (34,4) | 1,2 (0,325-4,99) 0,729 |
| • Nueva insuficiencia renal | 4 (40) | 32 (50) | 0,667 (0,17-2,58) 0,55 |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 3 (30) | 21 (32,8) | 0,87 (0,206-3,74) 0,86 |
| • Nueva alteración de la conducción | 2 (20) | 12 (18,8) | 1,08 (0,2-5,76) 0,925 |
| Complicaciones ecocardiográficas en la evolución | | | |
| • Aparición de vegetación nueva | 1 (10) | 9 (14,1) | 0,67 (0,07-6,02) 0,72 |
| • Insuficiencia valvular moderada-grave | 1 (10) | 8 (12,5) | 0,77 (0,08-6,98) 0,82 |
| • Extensión perianular | 3 (30) | 10 (15,6) | 2,31 (0,51-10,42) 0,26* |
| • Progresión de la vegetación | 1 (10) | 11 (17,2) | 0,53 (0,06-4,66) 0,56 |
| Cirugía indicada no realizada | 5 (50) | 27 (42,2) | 1,37 (0,361-5,2) 0,73 |
| Cirugía | 4 (40) | 28 (43,8) | 0,85 (0,22-3,33) 0,82 |
| Cirugía urgente | 2 (50) | 7 (25) | 3 (0,35-25,46) 0,557* |
| Cirugía 1ª 24 horas | 0 | 5 (17,9) | >0,99 |
| Cirugía >24<72hs | 2 (50) | 4 (14,3) | 6 (0,64-55,6) 0,15* |
| Indicación cirugía: | | | |
| • Insuficiencia cardíaca | 0 | 9 (32,1) | 1,47 (1,142-1,9)0,303 |
| • Infección no controlada localmente | 1 (25) | 13 (46,4) | 0,38 (0,03-4,16) 0,613 |
| • Infección persistente | 3 (75) | 11 (39) | 4,63 (0,42-50,4) 0,29* |
| • Prevención de embolismos | 0 | 5 (17,9) | p>0,99 |
| Reintervención | 0 | 4 (14,3) | >0,99 |
| Evolución posquirúrgica | | | |
| • Nuevo episodio febril | 1 (25) | 15 (53,6) | 0,28 (0,02-3,12)0,6* |
| • Nueva insuficiencia cardíaca | 2 (50) | 11 (39,3) | 1,54 (0,18-12,6)>0,99 |
| • Nueva insuficiencia renal | 2 (50) | 9 (32,1) | 2,11 (0,25-17,48)0,59* |
| • Nuevo episodio de shock séptico | 1 (25) | 5 (17,9) | 1,5 (0,13-17,96) >0,99 |
| • Nueva alteración de la conducción | 1 (25) | 8 (28) | 0,83 (0,07-9,25) >0,99 |
| Exitus | 8 (80) | 34 (53,1) | 3,52 (0,69-17,93)0,11* |
| Causa de muerte | | | |
| • Shock séptico | 6 (75) | 13 (38,2) | 4,84 (0,84-27,7) 0,11* |
| • Insuficiencia cardíaca | 2 (25) | 11 (32,4) | 0,697 (0,12-4,02) 0,68 |
| • Fracaso de bomba | 1 (12,5) | 1(2,9) | 4,71(0,26-84,76) 0,34* |
| • ACVA | 0 | 3 (8,8) | - |
| • Shock hemorrágico | 0 | 3 (8,8) | - |
| • Fallo multiorgánico | 4 (50) | 8 (23,5) | 3,25 (0,65-16,04)0,13* |
| • Otra causa | 0 | 2 (5,9)^ | - |

^Atelectasia masiva pulmón derecho. Hemoptisis, insuficiencia respiratoria.

Tabla 24. Variables cuantitativas. Duración del tratamiento antibiótico en 10 episodios de EVP por SA tratados con daptomicina frente a 64 episodios de EVP por SA tratados con otros

antibióticos.

| media ±DE | Daptomicina | Otros tratamientos | Diferencia de medias | p |
|---|--------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Días de antibiótico en los supervivientes | 45,5 ± 21,9 | 43,75 ± 14,19 | 1,75 | 0,871 |
| Días de antibiótico antes de la cirugía | 15 ± 11,9 | 8,4 ± 6,77 | 6,76 | 0,05 |
| Estancia en los supervivientes | 63,5 ± 19,09 | 57,24 ± 34,17 | 6,25 | 0,802 |
| Tiempo al exitus | 9,5 ± 5,18 | 16 ± 15,69 | -6,5 | 0,054 |

Tabla 25. Evolución clínica y complicaciones entre los episodios de EVP por SASM y SARM tratados con daptomicina vs. los tratados con otros antibióticos.

| | SASM | | | SARM | | |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------|-------|-------------------|---------------------------|-------|
| | Daptomicina (N=7) | Otros tratamientos (N=45) | p | Daptomicina (N=3) | Otros tratamientos (N=15) | p |
| Bacteriemia persistente | 1 (25) | 7 (21,9) | 0,88 | 1 (50) | 4 (40) | >0,9 |
| Cambio de tratamiento | 1 (14,3) | 12 (28,6) | 0,42 | 0 | 3 (21,4) | >0,9 |
| Evolución clínica | | | | | | |
| Nueva alteración de la conducción | 1 (14,3) | 8 (17,8) | 0,82 | 1 (33,3) | 3 (20) | >0,9 |
| Nueva embolia sistémica | 0 | 8 (17,8) | 0,22 | 0 | 2 (13,3) | >0,9 |
| Nueva embolia a SNC | 0 | 6 (13,3) | 0,304 | 0 | 1 (6,7) | >0,9 |
| nueva insuficiencia renal | 3 (42,9) | 22 (48,9) | >0,9 | 1 (33,3) | 9 (60) | 0,55 |
| Nuevo shock séptico | 1 (14,3) | 17 (37,8) | 0,39 | 2 (66,7) | 4 (26,7) | 0,24 |
| Nuevo episodio febril | 3 (42,9) | 18 (40) | >0,9 | 1 (33,3) | 8 (53,3) | >0,9 |
| Nuevo episodio de IC | 2 (28,6) | 14 (31,1) | >0,9 | 2 (66,7) | 7 (46,7) | >0,9 |
| Evolución ecocardiográfica | | | | | | |
| Nueva vegetación | 1 (14,3) | 8 (17,8) | 0,82 | 0 | 1 (6,7) | >0,9 |
| Nueva extensión | 1 (14,3) | 8 (17,8) | 0,82 | 2 (66,7) | 1 (6,7) | 0,05* |
| Insuficiencia moderada-severa | 1 (14,3) | 5 (11,1) | 0,8 | 0 | 3 (20) | >0,9 |
| Progresión vegetación | 1 (14,3) | 9 (20) | 0,72 | 0 | 2 (13,3) | >0,9 |
| Cirugía | | | | | | |
| Cirugía indicada no realizada | 3 (42,9) | 21 (46,7) | >0,9 | 1 (33,3) | 5 (33,3) | >0,9 |
| Cirugía electiva | 3 (42,9) | 19 (42,2) | >0,9 | 2 (66,7) | 8 (53,3) | >0,9 |
| | 1 (33,3) | 18 (79,2) | 0,09* | 1 (100) | 2 (40) | >0,9 |
| Reintervención | 0 | 4 (19) | >0,9 | 0 | 0 | - |
| Muerte | 5 (71,4) | 22 (48,9) | 0,26 | 3 (100) | 10 (66,7) | 0,52 |

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Características generales de la EVP por SA

En nuestra muestra hubo un mayor porcentaje de EVP que en otras series ¹⁰⁻¹⁸ y sin embargo fue menor la frecuencia de EVP por SA (15% vs 23% en una serie de EVP reciente). ¹ Desde el punto de vista epidemiológico nuestro estudio coincide con otros trabajos en los siguientes aspectos: la mayor incidencia de episodios de EVP por SA en los primeros 6 meses tras la cirugía; ^{1,8} la edad media de los pacientes y cierta preferencia por el sexo masculino; ^{2,3,49} la elevada comorbilidad y creciente asociación con los cuidados sanitarios; ^{1,18,23,24} la frecuente asociación con la bacteriemia originada en un catéter y la afectación más frecuente de prótesis metálicas. ^{3,8,9} Encontramos, sin embargo, diferencias en algunas características: el escaso porcentaje de pacientes UDVP, ¹⁸⁸ la anecdótica presencia de pacientes con infección por el VIH ⁴⁷ y la afectación más frecuente de prótesis mitrales en lugar de la localización aórtica, más prevalente en todas las series ^{2,49} a excepción de la de Fernández-Guerrero et al. ⁴⁷ La afectación de varias válvulas es muy superior a la encontrada en otras series de EVP globales ¹ o causadas exclusivamente por SA. ^{3,49}

La mitad de los pacientes fueron referidos de otros centros sin cirugía cardíaca, lo cual puede asociarse a un sesgo de referencia e influir en la mortalidad. ^{2,49,188} Destaca que el desencadenante no pudo ser identificado en cerca de la mitad de los episodios y esto podría indicar que es la propia cirugía cardíaca el origen de parte de estas infecciones.

La forma más frecuente de presentación fue la fiebre sin otros síntomas seguida de la clínica cardiológica. Es destacable sin embargo que hasta un 20% de los pacientes no presentaron fiebre al debut de la endocarditis, en contra de lo establecido en la literatura. ⁴ Aunque no lo hemos investigado, este hallazgo podría estar en relación con la utilización de fármacos que pueden influir en la respuesta febril, como los corticosteroides y opiáceos. ²¹¹ Si bien es sabido que la EVP genera un nuevo soplo de regurgitación con menor frecuencia que la EVN, este fue un hallazgo muy poco frecuente al diagnóstico en nuestros pacientes (17% frente al 55% en Fernández Guerrero et al.); ⁴⁷ quizá la mejora de las técnicas diagnósticas han contribuido a un diagnóstico más precoz. Fueron frecuentes las formas complicadas de presentación: insuficiencia cardíaca moderada-grave, ACVA y shock séptico (30, 22,8 y 17% respectivamente) en concordancia con otros estudios. ^{2,49}

La EI causada por SA se asocia a mayores tasas de complicaciones intracraneales. ^{4,48,187} El porcentaje de pacientes con complicaciones a nivel del SNC fue similar al descrito en otros trabajos; 32 vs 27-35% durante toda la evolución ^{2,3,4,49,212} y 18 vs 15,5% al diagnóstico, ² y se objetiva una baja frecuencia de abscesos cerebrales con respecto a las series más antiguas. ² Llama la atención la baja frecuencia de aneurismas micóticos, aunque sólo se hizo prueba de imagen cerebral al 40% de los pacientes y no se realizó arteriografía en todos los eventos hemorrágicos. Al igual que en una descripción de episodios de endocarditis recogidos en Dinamarca durante una década, la presencia de vegetaciones no se asoció con una frecuencia mayor de complicaciones intracraneales. ²¹² Se ha sugerido un papel de la anticoagulación en la elevada frecuencia de eventos hemorrágicos. ⁴⁷ En nuestro trabajo el ictus hemorrágico fue numéricamente superior en los pacientes anticoagulados, aunque no de forma estadísticamente significativa.

La mayoría de eventos embólicos fuera del SNC aparecieron al diagnóstico; afectaron a una frecuencia similar a la descrita previamente (6% vs 3%). ² La infección metastásica al diagnóstico fue excepcional al igual que en otras series (4% vs 9%). ² En otros trabajos se analiza la aparición de estas complicaciones durante toda la evolución; describen un 21% de embolismos sistémicos y un 5-15% de abscesos viscerales. ^{3, 47}

Se ha descrito una cifra cercana al 100% de hemocultivos positivos en episodios de EVP por SA; ⁵⁵ sin embargo nuestro porcentaje es inferior y quizá se deba a que más de un tercio de los pacientes había recibido antibiótico en los quince días que precedieron al diagnóstico o a que se realizó un diagnóstico más precoz, ya que en todos los pacientes se había realizado ETE, que no estaba disponible antes de los años 90. Aunque pudiera existir el sesgo de que se extrajeran con mayor frecuencia hemocultivos de control a los pacientes más graves, la frecuencia de hemocultivos a las 48-72 horas es elevada, quizás en consonancia con la presencia de material protésico endovascular. Nuestra frecuencia de SARM es más cercana a la del ICE (32,2%);⁴⁹ en otras series publicadas es mucho más baja (ningún caso en la de Sohail et al.,³ 2 en la de John et al.,² 8 en la de Fernández Guerrero et al.⁴⁷) y esto probablemente dependa de la antigüedad de la serie o de la prevalencia de SARM en el área. Son muy escasos los datos concernientes a la sensibilidad a los distintos antimicrobianos en estas publicaciones. ^{2,3,47,49,188}

La presencia de vegetación en el ecocardiograma al diagnóstico fue baja, sin embargo evaluando la afectación paravalvular, la frecuencia de alteraciones ecocardiográficas diagnósticas de endocarditis fue superior al 80% (cifra similar a la de

otros trabajos).⁴⁷ En la evolución se objetivó una nueva vegetación, nueva extensión perianular o insuficiencia valvular grave en 12 de los 14 pacientes sin manifestaciones ecocardiográficas al diagnóstico, de forma que cerca del 100% de los pacientes presentó hallazgos ecocardiográficos de endocarditis en algún momento. En las series de EVP por SA no hay detalles sobre las manifestaciones ecocardiográficas que llevan al diagnóstico, sin embargo en un trabajo del ICE con 61 pacientes, sólo un 47,5% presentó vegetación en el ecocardiograma y en cambio un 29% presentó abscesos intracardíacos al diagnóstico.¹⁸⁸ Estos hallazgos se explican por la fisiopatología de la endocarditis protésica, que a menudo se inicia en la interfase entre anillo y prótesis, y ponen de relevancia la tendencia de la EVP por SA de producir destrucción perianular extensa.^{2,44,47} Se ha descrito previamente que en la EI por SA el tamaño de las vegetaciones es pequeño, sin diferenciar entre las formas nativas y las protésicas,^{44,47} sin embargo encontramos vegetaciones mayores de 10mm en el 75% de los episodios.

Es destacable que menos de la mitad de nuestros episodios se trataron con la pauta recomendada en las guías.^{53,76} Hay pocos datos publicados sobre el tratamiento antibiótico recibido por los pacientes con EVP por SA. En otras series, entre el 70 y el 73% de los pacientes recibieron un aminoglucósido añadido a un inhibidor de la síntesis de la pared y entre un 21 y un 33%, además, rifampicina.^{2,3} En nuestra serie un porcentaje no desdeñable de pacientes con endocarditis por SARM fueron tratados con combinaciones que incluían vancomicina; probablemente en parte porque fallecieron antes de conocer el estudio de sensibilidad o por la existencia de alergia a betalactámicos. Si bien en nuestro trabajo no está recogido este dato, en la serie de Sohail et al. encuentran un 3,64% y un 1,8% de episodios en cada una de esas situaciones respectivamente.³ La combinación de betalactámicos y daptomicina asociados o no a gentamicina y/o rifampicina se empleó en el 17% de los episodios de endocarditis por SARM, pauta basada en la actividad sinérgica in vitro de estas combinaciones.^{84,85,167} En EVP por SA no hay datos para estas pautas en parte porque los estudios son previos a la comercialización de la daptomicina.^{2,3} Hasta un 22% de las cepas aisladas de SARM exhibieron una CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ lo cual se ha relacionado con fracaso del tratamiento, bacteriemia persistente⁹⁹⁻¹⁰⁶ y con una mayor mortalidad intrahospitalaria.^{89,103} Tuvimos limitaciones para interpretar los resultados del tratamiento antibiótico empleado en estos casos ya que sólo dispusimos de las CMI de 38 de los 78 episodios.¹⁰⁸

La mediana de duración del antibiótico en los supervivientes es similar la reflejada en otros trabajos.² La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la cirugía fue similar a

la descrita por los investigadores del *ICE*, 8 días (rango 0-79) ¹⁸⁸ e inferior a la de John et al., 19 días. ²

Apareció bacteriemia persistente en cerca de la mitad de los pacientes y fue más frecuente en los pacientes no intervenidos, lo cual está en relación con la ausencia de control del foco. En Fernández-Guerrero et al. describen una frecuencia de bacteriemia persistente del 33% de las EVP por SA (6/18), si bien en su definición de bacteriemia persistente sólo incluyen a presencia de HC positivos 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico activo in vitro. Otras series describen la frecuencia de bacteriemia persistente en EVN y EVP conjuntamente. ¹³⁵

Fueron frecuentes las complicaciones en la evolución, especialmente la insuficiencia renal, la reaparición de la fiebre y el shock séptico. Hubo una alta tasa de embolismos (16%), principalmente al SNC (6,4%). La frecuencia de embolias recurrentes al SNC es similar en John et al. ² y del mismo modo que en nuestro trabajo, la mayoría tienen lugar en las dos primeras semanas de tratamiento antibiótico. ²

Encontramos una elevada frecuencia de progresión de la afectación ecocardiográfica, que justifica la recomendación de repetir el ecocardiograma durante el tratamiento antibiótico, sobre todo si la cirugía no se realiza en los primeros días de la evolución. No existen datos en las series publicadas sobre la evolución de los hallazgos del ecocardiograma antes de la cirugía.

Uno de los puntos más controvertidos en el tratamiento de la EVP por SA es la indicación de cirugía. Se ha recomendado intervenir precozmente a todos los pacientes en base a estudios antiguos y sobre la teoría de que la intervención temprana en la evolución reduciría el riesgo de fenómenos embólicos y mortalidad. ^{2,184-187} Sin embargo, estudios más recientes evaluando los posibles sesgos de las publicaciones anteriores y series con un mayor número de pacientes encuentran que es posible tratar a un grupo seleccionado de pacientes (aquellos sin complicaciones cardíacas) únicamente con abordaje médico. ^{3,49,62,188} De cualquier manera estos últimos trabajos mencionados no están exentos de limitaciones; todos son retrospectivos y proceden de centros de referencia de cirugía cardíaca. ^{3,49,62,188} El trabajo de la clínica Mayo se trata de un estudio en un único centro; recoge pacientes desde los años 80 en los que el ETE no estaba disponible, de los 55 episodios descritos no hubo ninguno causado por SARM, no se recogen las indicaciones de cirugía ni las causas de muerte y de los 35 pacientes supervivientes en ambos brazos de tratamiento, se perdió el seguimiento de 13. ³ En la serie del *ICE* el subgrupo de pacientes sin complicaciones cardíacas que fue intervenido en los 60 días siguientes

al diagnóstico la mortalidad fue del 85,7% (6 de 7 pacientes), si bien no recogen ni las indicaciones de la cirugía, ni el tipo de intervención (urgente o electiva) realizada, ni la causa de exitus de estos pacientes, factores que hacen que estos datos sean ininterpretables. ¹⁸⁸ En el estudio de Hill et al., ⁶² un estudio observacional en un único centro terciario y de referencia para cirugía cardíaca, seleccionaron a un subgrupo de pacientes con EVP con todo tipo de microorganismos sin complicaciones mayores (IC grados III-IV, presencia de shock séptico o cardiogénico o con absceso perivalvular) y se les trató de forma conservadora, únicamente con antibioterapia sin cirugía. Se trató a 5 de los 23 episodios de EVP por SA de esta forma (21%) y el 100% sobrevivieron. En nuestro trabajo en 20 pacientes no existió otra indicación de cirugía que la propia EVP por SA; 9 de ellos fueron manejados de forma conservadora y el 70% sobrevivió; si bien no recogimos si el manejo fue deliberadamente conservador o si fueron excluidos de la cirugía por alto riesgo. De los 11 pacientes intervenidos falleció un porcentaje similar y sólo uno murió por complicaciones de la cirugía. Podemos concluir, por tanto, que en un pequeño grupo de pacientes sin complicaciones el tratamiento antibiótico exclusivo fue una alternativa segura y eficaz. ⁶²

Las indicaciones de cirugía más frecuentes en la EVP por SA son la insuficiencia cardíaca, la presencia de dehiscencia protésica y los abscesos intramiocárdicos. ⁴⁷ En nuestra experiencia se recogen las indicaciones de cirugía y el motivo de no intervención en pacientes con indicación (rechazo del paciente, alto riesgo o exitus) lo cual ayuda a interpretar la evolución de cada caso de forma más precisa y a entender globalmente los resultados. La mayoría de nuestros pacientes fueron operados con más de una indicación; la indicación más frecuente fue la infección no controlada tanto local como sistémica. Se ha descrito que los pacientes con eventos neurológicos son intervenidos con menor frecuencia. ² Sin embargo, en un trabajo dirigido a establecer el impacto de la cirugía precoz en la endocarditis en el seno de un ictus isquémico, encontraron que la cirugía cardíaca en los primeros 7 días tras el ictus fue más frecuente cuando la etiología fue el SA (48% de los pacientes fueron intervenidos entre 1 y 7 días después del inicio de la clínica neurológica). ¹⁹⁴ Encontramos datos similares en nuestra experiencia, donde más de la mitad de los pacientes con ACVA fueron intervenidos y más del 65% se operó en los 7 días siguientes al evento cerebrovascular, incluyendo al 50% de los episodios hemorrágicos. Sin embargo continúa siendo una incógnita cuál es el momento idóneo para la intervención; las guías recomiendan retrasarlo entre 2 y 4 semanas según el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico), ^{53,76} no obstante, tanto los investigadores del ICE como el grupo de Gaca et al. no encuentran diferencias significativas en la

evolución (mortalidad intrahospitalaria o al año) cuando los pacientes con ictus isquémico son intervenidos en los siete días siguientes a la presentación.^{190,194} En nuestra experiencia, si bien la mortalidad de los pacientes con ictus hemorrágico intervenidos fue elevada, aún lo fue más la mortalidad de los pacientes con ictus tanto isquémicos como hemorrágicos que no se operaron. Como limitaciones de estos estudios, no se recogen datos sobre la localización o extensión del ictus ni sobre la presencia de otras indicaciones de cirugía urgente en el momento de la intervención.

194

La mortalidad global fue elevada y similar a la serie más reciente,⁴⁹ confirmando el mal pronóstico de la EVP por SA; la tasa de exitus durante el ingreso en otras publicaciones oscila entre el 37 y el 48%.^{2,3,47,188} No hay datos en otras descripciones sobre las causas de la muerte, lo cual no permite establecer el impacto real de las complicaciones posquirúrgicas en el exitus. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas en las causas de exitus entre los pacientes intervenidos y los que no lo fueron, probablemente debido al pequeño tamaño muestral, sin embargo porcentualmente menos pacientes en el grupo de intervención fallecieron de shock séptico o ACVA y más pacientes fallecieron por fallo de bomba, shock hipovolémico y fallo multiorgánico, lo que apoyaría una intervención quirúrgica precoz para evitar el desarrollo de estas complicaciones en la evolución.

Conclusiones:

La incidencia de EVP por SA fue máxima en los primeros 6 meses tras la cirugía de sustitución valvular. Afectó a pacientes de edad avanzada, con elevada comorbilidad y con contacto con los cuidados sanitarios; la presencia de UDVP fue excepcional. Fueron frecuentes las formas complicadas de presentación: insuficiencia cardíaca moderada-grave, ACVA y shock séptico, mientras que la presencia de un nuevo soplo de regurgitación fue excepcional. La ausencia de fiebre al diagnóstico fue frecuente. La infección metastásica fue excepcional y los fenómenos embólicos frecuentes y habitualmente presentes al diagnóstico. La mayoría de fenómenos embólicos en el SNC aparecieron en las primeras dos semanas de tratamiento antibiótico y no se relacionaron con la presencia de vegetación en el ecocardiograma diagnóstico. La presencia de SARM fue notable. La conformidad del tratamiento con las guías de práctica clínica fue baja, fundamentalmente a expensas de los

episodios causados por cepas sensibles. Apareció bacteriemia persistente en la mitad de los episodios y se relacionó con la ausencia de tratamiento quirúrgico. La elevada frecuencia de progresión ecocardiográfica justifica la repetición del ecocardiograma durante el tratamiento antibiótico. En los pacientes con EVP por SA no complicada, el tratamiento conservador fue una alternativa segura y eficaz. La mayoría de los pacientes fueron intervenidos con más de una indicación. La indicación más frecuente fue la infección no controlada. Se intervino a más de la mitad de los pacientes con ACVA, la mayoría en la primera semana tras el evento. La mortalidad global fue elevada.

2. Descripción de las características de los episodios de EVP por SA según el tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular.

La EVP en ocasiones está presente al alta del paciente tras la cirugía de sustitución valvular y puede no ser diagnosticada hasta pasadas varias semanas o meses.¹² Se ha propuesto que un mayor tiempo de evolución antes del diagnóstico conllevaría una mayor extensión perianular y complicaciones clínicas derivadas de esta. San Martín et al. postulan que este retraso en la identificación se debe a la ausencia de descripciones del cuadro clínico que acompaña a cada periodo diagnóstico.⁴ Definen una nueva entidad, la endocarditis intermedia y postulan que es en realidad una infección adquirida en el posoperatorio inmediato que tarda en ser diagnosticada debido a unas manifestaciones menos llamativas que las formas más precoces. Encuentran que estas formas intermedias son las de peor pronóstico ya que asocian importante extensión perianular y alteraciones de la conducción, mayor necesidad de cirugía y mayor mortalidad.⁴ Es lógico pensar que las diferencias en función del tiempo transcurrido desde la implantación de la prótesis se debieran, al menos en parte, al distinto perfil microbiológico de cada periodo y que, al analizar sólo las EVP por SA, sean otros factores los que definan el comportamiento de estas infecciones. Como ya comentamos, quisimos valorar si la clasificación en tres periodos mostraría datos diferenciales en la EVP por SA que ayudaran a una sospecha clínica más precoz. Encontramos que los episodios de EPVP fueron con más frecuencia de adquisición nosocomial y afectaron a pacientes con menos comorbilidad. El factor de riesgo de la infección fue identificado en todos los casos y la propia cirugía cardíaca

fue el más común de ellos. La EIVP afectó más a jóvenes y a varones, casi la mitad de las infecciones se consideraron adquiridas en la comunidad, sin embargo el factor desencadenante no fue identificado en cerca del 60% de los episodios, lo cual hace pensar que probablemente se adquirieron durante la propia cirugía de sustitución valvular y no fueron diagnosticadas hasta el segundo periodo. Las ETVP afectaron a pacientes mayores, con más comorbilidad que en las formas precoces; la adquisición fue principalmente comunitaria, aunque el porcentaje adquirido en relación a cuidados sanitarios no nosocomial fue el mayor de los tres periodos, siendo la bacteriemia asociada a catéter el principal factor de riesgo. La toma previa de antibióticos antes del diagnóstico, excluyendo la profilaxis de la cirugía, fue mayor en las formas intermedias y esto podría indicar que los síntomas referentes a la endocarditis se interpretaron como infecciones a otros niveles y se trataron como tal.

En cuanto a la forma de presentación, en la EPVP lo más frecuente fue la IC grave (III-IV de la NYHA) y la presentación sólo con fiebre. La alteración de la conducción al diagnóstico fue numéricamente menos frecuente que en los otros periodos. Desde el punto de vista clínico la EIVP se diferencia por debutar con más frecuencia con síndrome constitucional, presentar al ingreso una menor proporción de IC grados III-IV y un mayor porcentaje de fracaso renal y por tener un mayor retraso diagnóstico que las EPVP llegando a ser superior a dos meses en más del 20% de los casos. Probablemente la conjunción de un inóculo pequeño y una mayor capacidad defensiva del hospedador puedan hacer que la infección adquirida durante la cirugía pueda manifestarse más tarde. La presencia de un porcentaje más elevado de insuficiencia renal podría ser compatible con una infección más prolongada y la formación de inmunocomplejos. Sería interesante estudiar en estas formas los factores de virulencia de las cepas que pudieran estar condicionando la distinta evolución. Por tanto, la presencia de un cuadro constitucional o el deterioro de la función renal en un paciente con una prótesis valvular implantada menos de un año antes debería hacernos descartar la presencia de EVP incluyendo la EVP por SA. El diagnóstico en las ETVP se realiza también con considerable retraso respecto a las EPVP, quizá en este hecho influya el menor grado de sospecha de los profesionales que atienden a estos pacientes, dado que la implantación de la prótesis había tenido lugar más de un año antes del inicio de la sintomatología.

En casi la totalidad de los episodios tardíos los hemocultivos al diagnóstico fueron positivos; el porcentaje fue significativamente inferior en las EPVP e inferior, aunque no de forma significativa, en las EIVP; en ambos casos es posible que se deba en parte a la toma de antibióticos previa. La frecuencia de SARM fue mayor en las formas precoces como corresponde a la adquisición mayoritariamente nosocomial de estos episodios.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones ecocardiográficas al diagnóstico entre los tres periodos, si bien existen diferencias numéricas; la presencia de dehiscencia protésica es mayor en las formas precoces que en las intermedias, probablemente debido a que la infección asienta en un tejido friable, aún no cicatrizado tras la cirugía reciente. Sin embargo también es más frecuente en las tardías que en las intermedias y esto quizá dependa del volumen del inóculo, elevado en casos de bacteriemias procedentes de catéter; otra posibilidad es que la EI tenga preferencia por asentarse sobre una válvula ya dehiscente, siendo en este caso la dehiscencia un factor de riesgo de EVP; sería necesario un mayor tamaño muestral para corroborar la significación real de estos hallazgos.

No existen grandes diferencias en el tratamiento médico entre los distintos periodos diagnósticos, es destacable únicamente que la conformidad con las guías de práctica clínica es máxima en las EPVP por SARM y mínima en las EPVP por SASM. Comprobamos que, en los episodios causados por SASM en los que se empleaban pautas alternativas, el tiempo al exitus fue más corto, lo cual sugiere un porcentaje mayor de exitus antes de conocer el estudio de sensibilidad. El tiempo de antibiótico antes de la cirugía fue más corto en las EPVP que en las EIVP pero de forma no significativa, acorde con un mayor porcentaje de cirugía urgente en este periodo y la estancia media global fue superior en las formas precoces, reflejando probablemente que el diagnóstico de la endocarditis se realizara en muchos casos durante el ingreso en que se implantó la prótesis valvular, o bien la mayor supervivencia en este grupo.

Los datos de sepsis aparecen relativamente retrasados con respecto a la insuficiencia cardíaca en la EPVP, encontrando por tanto una mayor frecuencia de nuevos episodios de shock séptico en la evolución respecto a los otros episodios. Las

formas intermedias desarrollan más episodios de fracaso renal e insuficiencia cardíaca que las formas tardías; en estas formas la IC aparece con menor frecuencia en el momento del diagnóstico y más tardíamente en la evolución. Por otra parte, la alteración de la conducción fue menos frecuente en las ETVP que en los otros periodos; esto podría depender de la fisiopatología de la infección que asienta en la interfase entre el anillo y la prótesis en las formas más precoces mientras que afecta a las valvas en las formas más tardías.

En los episodios de EPVP se descartó la cirugía menos a menudo que en los otros periodos y se realizó en las primeras 72 horas con mayor frecuencia siendo la insuficiencia cardíaca la indicación más habitual (60%). Esto se debe probablemente al debut más agudo con preponderancia de las formas de insuficiencia cardíaca aguda grave, hecho descrito también por otros autores.⁴⁷ Los episodios de EIVP se intervinieron de forma menos precoz. La indicación más frecuente de cirugía en EIVP y ETVP es la infección localmente no controlada, siendo la mitad de los pacientes intervenidos por este motivo. El mayor tiempo de evolución hasta el diagnóstico, o diferencias en la virulencia de las cepas causales, pueden ser los responsables de la mayor extensión local de la infección respecto a las formas precoces.

En cuanto a la evolución posquirúrgica, no hay diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, las formas intermedias son las que parecen tener una evolución más desfavorable, con mayor frecuencia de episodios de shock séptico e insuficiencia renal; tal vez, que la cirugía en este periodo se realizara por ausencia de control local de la infección pueda explicar en parte estos hallazgos. El mayor retraso en el diagnóstico y la realización más tardía de la cirugía también pueden estar contribuyendo en el desarrollo de estas complicaciones.

La muerte fue menos frecuente en los episodios diagnosticados menos de 8 semanas después de la cirugía de reemplazo valvular; esta diferencia, aunque no es estadísticamente significativa, sí es numéricamente importante. En las series de EVP en las que el punto de corte entre EPVP y ETVP se sitúa en 1 año, se describe mayor mortalidad de la EPVP.^{212,213} Sin embargo estas diferencias no son significativas en los estudios dirigidos exclusivamente a la EVP por SA.^{2,3} En otras series se ha descrito la mejor evolución de los pacientes intervenidos por insuficiencia cardíaca que la de aquellos operados por otra indicación;⁴⁷ esto podría ser el principal factor condicionante del mejor

pronóstico de la EPVP, si bien es probable que el diagnóstico más precoz, la mayor frecuencia de cirugía y la menor presencia de comorbilidades en este período estén condicionando una evolución más favorable.

Conclusiones:

Existen diferencias epidemiológicas, clínicas y evolutivas en la EVP por SA según el tiempo transcurrido desde la cirugía de sustitución valvular. Las EPVP se adquieren durante o inmediatamente tras la cirugía, se presentan más a menudo con insuficiencia cardíaca grave, son diagnosticadas más precozmente, se producen con mayor frecuencia por SARM, son intervenidas de forma temprana y en general por insuficiencia cardíaca y el pronóstico es mejor que el de los otros periodos, lo cual abogaría por una cirugía precoz en el transcurso de la infección.

Las EIVP se diagnostican en pacientes más jóvenes, presentan manifestaciones que hacen pensar en una evolución más subaguda y una adquisición durante la cirugía que pasó desapercibida, se diagnostican más tarde y se operan con mayor dilación desde el diagnóstico.

La ETVP se presenta en pacientes de mayor edad y comorbilidad, frecuentemente es secundaria a los cuidados sanitarios y se diagnostica con importante retraso.

La mayor mortalidad de las EIVP y las ETVP podría estar condicionada por una enfermedad más evolucionada al diagnóstico, como indica que el tiempo desde el comienzo de los síntomas fuera superior a la EPVP y que la principal indicación quirúrgica fuera la infección no controlada, pero también por una menor frecuencia de intervención en pacientes con indicación y una cirugía más tardía en el curso de la infección, por lo que habría que considerar operar precozmente a estos pacientes.

3. Factores epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos y terapéuticos condicionantes del pronóstico de la EVP por SA.

A. Mortalidad

Una muestra más del fulminante curso de la EVP por SA es el patrón de mortalidad durante la evolución, con el máximo de decesos y complicaciones en los primeros días tras el diagnóstico en nuestra experiencia. John et al. encuentran que 5 de 11 pacientes (45,45%) fallecieron en las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico.² Hay pocos datos publicados sobre la mortalidad después del alta, más allá de la frecuencia de exitus dentro del primer año. En nuestra serie la mortalidad sigue siendo más elevada en los primeros meses que siguen al diagnóstico. Los factores asociados a la mortalidad varían en la literatura. Cada aumento de un año de edad se ha asociado a un incremento de 1,03 veces del riesgo de exitus,⁴⁹ en Sohail et al. los pacientes que fallecieron tenían una edad mediana de 70,5 años vs. 57 años en los supervivientes (p 0,014),³ la edad mayor a 65 años y especialmente la mayor de 75 años se asoció con la mortalidad intrahospitalaria en una serie de EVP por todos los microorganismos.¹ Sin embargo no se encontró asociación significativa entre la edad y la mortalidad en las otras series publicadas² y tampoco en nuestra casuística. El índice de comorbilidad de Charlson por encima de 5 puntos se asoció con la mortalidad en nuestro estudio; esta relación no se ha estudiado en las otras series de EVP publicadas.¹⁻³ Encontramos tendencia a una menor mortalidad intrahospitalaria en aquellos pacientes que fueron referidos de otros hospitales, lo cual puede atribuirse a un sesgo de selección de los pacientes candidatos a la intervención quirúrgica, permaneciendo en los hospitales de origen los pacientes más graves o aquellos con criterios de inoperabilidad, aunque esta relación no alcanza la significación estadística.

La endocarditis no precoz (>8 semanas tras la cirugía) se asoció a un incremento no significativo de la mortalidad durante el ingreso. En otras series se describe una tendencia no significativa a mayor mortalidad en las EPVP por SA tomando como punto de corte el 1 año desde la implantación de la prótesis.³ Una posible explicación es que el exceso de mortalidad encontrado en otras series en el primer año tras la cirugía, se debiera principalmente a los episodios que hemos llamado “intermedios”, es decir, a los que tienen lugar entre las 9 semanas y el año de diagnóstico; otra posibilidad es que se deba a la antigüedad de las series, englobando episodios previos al desarrollo de la ecocardiografía moderna. La presencia de comorbilidades se ha asociado en algunos trabajos con la mortalidad intrahospitalaria;^{208,215} en nuestra casuística la presencia de determinadas enfermedades de base como la anemia crónica o la enfermedad renal se asociaron con un aumento en la mortalidad en el análisis univariable. Un factor de riesgo clásico para la mortalidad en las infecciones y en concreto en la endocarditis infecciosa es la presencia de diabetes mellitus;²¹⁵⁻²²¹ sin embargo, en nuestra experiencia, no encontramos asociación con la

mortalidad. El tipo de válvula afecta no se relacionó con la mortalidad, sin embargo Sohail et al. encontraron una mortalidad mayor en las prótesis biológicas (73% vs 26% en las metálicas).³

La presentación sin fiebre se asoció en el análisis univariable con la mortalidad; esto no se ha descrito en otras series; encontramos que la ausencia de este signo de alarma se asoció con un mayor retraso diagnóstico. La presencia de shock séptico en el momento del diagnóstico incrementaba por seis el riesgo de muerte en nuestros pacientes. En otros trabajos la presencia de shock séptico⁶² o sepsis grave^{208,222,223} se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de complicaciones cardíacas en algún momento del curso clínico y la mortalidad, hallazgo descrito previamente en la literatura.^{2,210} Analizando de forma individual la presencia de insuficiencia cardíaca grados III-IV de la NYHA se encontró también esta asociación tanto en nuestra experiencia como en otras publicaciones.^{1,47,49,208} Chirouze et al. encontraron que la presencia de IC en clase funcional III-IV incrementaba en más de dos veces el riesgo de muerte al año del diagnóstico (HR 2,06; IC 95% 1,29-3,3; p =,002).⁴⁹ La presencia de complicaciones neurológicas en nuestra experiencia no se asoció con la mortalidad intrahospitalaria; en cambio, en John et al. se asoció a un incremento de la mortalidad en el análisis univariable (64% vs 32% en presencia vs ausencia de complicaciones neurológicas), aunque no demostró ser un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariable.² En la serie del ICE, sin embargo, la presencia de complicaciones neurológicas analizada como variable tiempo dependiente, se asoció de forma independiente con la mortalidad durante el ingreso y al año del diagnóstico,^{1,49} al igual que en el trabajo de Fernández-Guerrero et al.⁴⁷ y que en una serie de EVN y EVP por SA en la que las complicaciones neurológicas se asociaron de forma independiente tanto con la mortalidad intrahospitalaria como con la mortalidad global.²⁰⁸ Sin embargo, la presencia de hemorragia cerebral al diagnóstico, sí se asoció en el análisis univariable con la mortalidad, quizá porque el resto de manifestaciones neurológicas no precluyeron el tratamiento quirúrgico y por tanto, tuvieron menor impacto en la mortalidad. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte en presencia de embolismo sistémico, al contrario de lo objetivado en una serie de EVN y EVP por todos los microorganismos.²¹⁵ Fernández-guerrero et al concluyen que el desarrollo de dos o tres complicaciones está asociado a un incremento en la mortalidad.⁴⁷ Al igual que en el trabajo de San Martín et al., el retraso diagnóstico no parece aumentar el riesgo de muerte en nuestra casuística, más bien al contrario, se asocia a una reducción no significativa del riesgo

de muerte reflejando probablemente una menor expresividad clínica en los pacientes que se diagnostican con mayor dilación desde el inicio de los síntomas y por ello probablemente una menor gravedad. ⁴

No encontramos que la resistencia a la meticilina o la CMI para vancomicina $>1,5 \mu\text{g/ml}$ fueran factores ligados a la mortalidad; sin embargo el cambio en los puntos de corte de sensibilidad y el cambio en la metodología para la determinación de la CMI de vancomicina en los años en los que se recogieron los datos, hacen que este dato no sea interpretable. Los episodios con cultivo valvular positivo se asociaron con una mayor mortalidad en el análisis no ajustado. En estos pacientes la cirugía se realizó más frecuentemente en las primeras 24 horas, reduciendo por tanto el tiempo de exposición previa a antibióticos, lo que habría condicionado la ausencia de esterilización valvular y sugeriría una mayor gravedad de estos episodios.

Encontramos una relación no estadísticamente significativa entre la presencia de insuficiencia valvular moderada o grave en el ecocardiograma diagnóstico, la endocarditis en dos o más localizaciones y la muerte durante el ingreso. La persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas de haber iniciado un tratamiento antibiótico correcto o la reaparición de la bacteriemia tras haber negativizado los hemocultivos se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad en el análisis univariable. En la EI, la implicación del SA es un factor de riesgo para bacteriemia persistente ²⁴ y la asociación de esta con la mortalidad ha sido frecuentemente descrita por otros autores; en la serie más amplia de EVP por todos los microorganismos, los investigadores del ICE encuentran una fuerte relación entre la mortalidad intrahospitalaria y la persistencia de la bacteriemia (OR 4,29; IC95%, 1,99-9,22; $p<0,001$) ¹ y de igual forma en López et al. la bacteriemia persistente duplicaba el riesgo de morir durante el ingreso en los episodios de endocarditis. ²²⁵

Las manifestaciones clínicas cuya aparición en la evolución se asoció con mortalidad fueron el empeoramiento de la función renal y el nuevo episodio de shock séptico. La enfermedad renal y el shock séptico se encuentran relacionadas de forma estrecha. De hecho el fracaso renal es un factor asociado de forma independiente con mal pronóstico en el shock séptico de cualquier origen. ²²⁶ La sepsis grave condiciona vasodilatación periférica con hipotensión, vasoconstricción esplácnica e hipovolemia relativa; otros mecanismos patogénicos implicados en la aparición de fracaso renal en la EVP son el uso de fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, los fenómenos inmunes con depósito de inmunocomplejos y las embolias renales. La presencia de fracaso renal es un factor pronóstico clásico en la endocarditis infecciosa. ^{171,225} En nuestra serie, al igual que en Fernández-guerrero et al., se encontró relación en el

análisis univariable, pero no se demostró que fuera un factor ligado de forma independiente con la mortalidad.⁴⁹ El shock séptico es uno de los factores asociados a peor pronóstico en la EI y uno de los factores ligados a su desarrollo es la EI por SA.²²⁷ En nuestro trabajo la aparición de un nuevo episodio de shock séptico multiplicó por cuatro el riesgo de morir durante la hospitalización en el análisis univariable. Encontramos beneficio de la cirugía precoz en el curso de la EVP por SA, lo cual concuerda con gran parte de la experiencia publicada.^{2,47,184-186, 228} Como hemos comentado con anterioridad, algunos investigadores circunscriben este beneficio únicamente a la existencia de endocarditis complicada,^{3,49,62} sugiriendo la posibilidad de manejar a los pacientes con EI no complicada únicamente con tratamiento médico sin detrimento en la supervivencia. Los pacientes con mejor pronóstico en la serie del ICE son aquellos con complicaciones cardíacas que se intervienen⁴⁹ y a la inversa, los que no se intervienen en presencia de indicación son los que tienen una tasa de mortalidad mayor,^{47,62,185} como hemos corroborado con nuestros datos.

El análisis multivariable confirma el papel protector de la cirugía cardíaca. Las complicaciones cardíacas han de seguir siendo indicación indiscutible de intervención en la EVP por SA, ya que incrementan en más de cuatro veces la probabilidad de morir durante el ingreso. La persistencia hemocultivos positivos a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico o la reaparición de un hemocultivo positivo tras al menos uno negativo, fue predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria. Un editorial reciente se pregunta si la bacteriemia persistente por SA debe ser *per se* indicación de cirugía cardíaca.²²⁹ A la luz de nuestros datos no sólo debería serlo, sino que probablemente habría que considerar la realización de cirugía cardíaca en presencia de bacteriemia persistente ya desde el tercer día de tratamiento antibiótico aun en ausencia de otras complicaciones, y no esperar a los 7-10 días de hemocultivos positivos propuestos por las actuales guías.⁵³

B. Cirugía indicada no realizada

El grupo de pacientes no intervenidos en presencia de indicación es el subgrupo de mayor mortalidad en todas las series, oscilando entre el 50 y el 75%.^{62,188} Fue un factor independiente predictor de mortalidad en el trabajo de Hill et al.⁶² En nuestra experiencia la mortalidad fue superior; el 90% de los pacientes con indicación de cirugía urgente que no fueron intervenidos falleció, el 35% en las primeras 72 horas de evolución. La exclusión de la cirugía se asoció a un aumento del riesgo de muerte en 16 veces. La presencia de algunos de los parámetros que

condicionan el riesgo en la cirugía cardíaca es elevada en los pacientes de nuestro estudio; todos tienen en común el antecedente de al menos una cirugía cardíaca previa, el ser intervenidos en presencia de endocarditis activa, con frecuencia de manera urgente o emergente, además del tipo de procedimiento (sustitución valvular). Sin embargo, en los pacientes en los que se descarta la cirugía, otros parámetros de mal pronóstico confluyen: la edad avanzada, la existencia de enfermedad renal previa o el deterioro agudo (oliguria o anuria), la presencia de disfunción ventricular o hipertensión pulmonar, la IC NYHA III-IV y el antecedente de varias intervenciones cardíacas previas. El trabajo de Hill et al. describe los motivos por los que se descartó la cirugía en los pacientes con indicación: 1 por hemorragia cerebral, 7 por antecedentes de intervenciones múltiples previas y dificultades técnicas previsibles, 8 por alto riesgo debido a su situación basal (en este último caso la inoperabilidad se decidió por un equipo multidisciplinar). En nuestro trabajo la mayoría de los pacientes fueron desestimados para la cirugía por elevado riesgo quirúrgico. Si analizamos de manera pormenorizada los motivos de rechazo de la cirugía, aunque no era uno de los objetivos de este estudio, encontramos que en 7 pacientes la presencia de un ictus isquémico o hemorrágico de tamaño significativo impidió la realización de cirugía; en 6 ocasiones a pesar de admitirse la cirugía, los enfermos fallecieron antes de poder realizarla; 4 pacientes fueron rechazados por su comorbilidad e imposibilidad quirúrgica ante múltiples cirugías cardíacas previas; un enfermo tuvo contraindicación quirúrgica por diátesis hemorrágica severa en el contexto de una coagulopatía y trombopenia inducida por heparina; finalmente, podemos observar en el resto de casos que no fueron intervenidos, que se trata de enfermos añosos, con múltiples comorbilidades y elevada puntuación en el índice de Charlson lo que probablemente justificó el rechazo de la indicación quirúrgica ante la expectativa de una futilidad terapéutica. Estas decisiones son generalmente tomadas por equipos multidisciplinarios.

Aunque no se recogen las indicaciones de cirugía en los pacientes que no fueron operados, es destacable que un elevado porcentaje de ellos presentó shock séptico en algún momento de la evolución. Aunque llama la atención este dato teniendo en cuenta que el shock séptico es indicación de cirugía en la EVP por SA, está descrito previamente en la literatura que los pacientes con EVP en shock séptico se intervienen con menos frecuencia.²²⁷ De hecho en el momento del diagnóstico, el riesgo de desarrollo de shock séptico en estos pacientes fue significativamente superior.²²⁷ La aparición de shock séptico en el tipo de paciente descrito conlleva un infausto pronóstico. La mortalidad del shock séptico se sitúa en torno al 30-50% según

diferentes series publicadas a nivel mundial, incrementándose progresivamente en función del número de órganos que fracasan.^{230,231}

Estudiamos los factores asociados con la no realización de cirugía en presencia de indicación de cirugía urgente. La edad mayor a 70 años se asoció de forma significativa con una menor realización de cirugía. En general la edad de los pacientes tratados de forma conservadora es superior a la de los intervenidos.^{3, 179} La presencia de comorbilidad se asoció también con el descarte de la intervención. En la literatura los pacientes con comorbilidades son también intervenidos con menor frecuencia, siendo la presencia de diabetes mellitus,^{49, 179} enfermedad renal o dependencia de hemodiálisis,⁴⁹ las condiciones más comúnmente presentes en ellos. Algunas series encuentran menor rechazo de la cirugía entre los pacientes referidos de otros centros,¹⁷⁹ sin embargo nosotros no objetivamos esta relación. No encontramos asociación entre el rechazo de la cirugía y el tipo de prótesis o la localización de la endocarditis, sin embargo otros investigadores describen mayor propensión a no intervenir a pacientes con EVP en dos o más localizaciones y a aquellos con afectación exclusiva de la válvula aórtica.³ Sohail et al. encuentran que los pacientes manejados con tratamiento médico exclusivo presentaron una mayor gravedad de la infección.³ En cuanto a las manifestaciones clínicas, la presencia de enfermedad renal al diagnóstico se asoció con mayor frecuencia a la exclusión de la cirugía cardíaca; esto no es extraño ya que es uno de los factores que se asocian al riesgo quirúrgico en la escala EUROSCORE II.¹⁸⁹ La presentación como fiebre y clínica neurológica se asoció de forma significativa con la exclusión de la cirugía en presencia de indicación. En la literatura la presencia de insuficiencia cardíaca fue más frecuente en los pacientes intervenidos,¹⁷⁹ sin embargo no confirmamos este hallazgo en nuestra experiencia, mientras que sí encontramos asociación con la aparición de alteración de la conducción y la realización de cirugía. En presencia de insuficiencia valvular moderada-grave la cirugía se descartó con menor frecuencia; de igual forma, la aparición de complicaciones perivalvulares fue el único factor asociado de forma independiente con la realización de cirugía en la serie del ICE.⁴⁹

Conclusiones:

La mortalidad en el ingreso fue máxima en los primeros 10 días desde el diagnóstico. Encontramos una fuerte asociación en el análisis univariable entre la presencia de shock séptico y la mortalidad durante el ingreso. Los factores predictores de mortalidad de forma independiente fueron la bacteriemia persistente y la presencia

de complicaciones cardíacas, siendo la cirugía de sustitución valvular un factor protector. La presencia de estas complicaciones es una indicación indiscutible de cirugía cardíaca en la EVP por SA y debería realizarse una búsqueda activa de los pacientes con mayor riesgo de desarrollarlas para intervenirles con precocidad.

El subgrupo con una mortalidad más alta es el de los pacientes no intervenidos en presencia de indicación de cirugía urgente. La mayoría tenía indicación ya desde el diagnóstico y fueron desestimados para la intervención por alto riesgo quirúrgico. Los factores que se asociaron a la exclusión de la cirugía fueron la edad avanzada, la presencia de comorbilidad, fundamentalmente de enfermedad renal crónica, y la clínica neurológica en la presentación.

4. Resultados terapéuticos con los nuevos antibióticos

La daptomicina fue utilizada de forma creciente en nuestro estudio, en la mayoría de los casos más recientes se empleó como fármaco de primera línea ante la creciente evidencia de su eficacia ^{114,132-138,146} y las recomendaciones de las sociedades científicas. ^{54,153} Otros investigadores describen el empleo de daptomicina fundamentalmente como rescate tras el fracaso o toxicidad con pautas previas, ^{135,137,146} aunque también los datos más recientes del registro CORE muestran una tendencia creciente a emplearlo como fármaco de primera línea. ²³² Nuestra serie aporta una experiencia no comunicada previamente en la literatura del empleo de la daptomicina como tratamiento de inicio específicamente en la EVP por SA.

Mientras que las dosis de daptomicina empleadas en estudios previos fueron de media de 6mg/kg, ^{132,233} en nuestros pacientes se emplearon dosis superiores (10 mg/kg). Algunos autores han demostrado que el empleo de dosis bajas de daptomicina es uno de los principales factores implicados en la aparición de resistencias a este fármaco ²³⁴ y por otra parte, se ha demostrado que dosis más elevadas de daptomicina (10-12 mg/kg) ¹⁴¹ aumentaban la eficacia incluso en cepas que ya tenían susceptibilidad reducida a este fármaco, tanto in vitro ^{141,142,143,144} como in vivo, ^{102,145-148} sin detrimento en la seguridad del tratamiento. ¹⁴⁶ El empleo de fármacos en asociación es otra estrategia que ha demostrado reducir el desarrollo de resistencias a

daptomicina. En la mayoría de los episodios se empleó daptomicina en asociación con otros antibióticos, fundamentalmente con rifampicina y/o betalactámicos. La asociación de rifampicina ha mostrado incrementar de forma significativa la esterilización de las vegetaciones en la EVP y reducir el riesgo de desarrollo de resistencias a otros fármacos.¹⁶⁵ Una revisión sistemática reciente en episodios de bacteriemia por SA demuestra una reducción de la mortalidad y del fallo clínico y microbiológico de forma no significativa al añadir rifampicina.²³⁵ La eficacia de la asociación con betalactámicos se basa en la capacidad de la daptomicina para alterar la polaridad de la membrana y facilitar la acción del betalactámico. Actuaría la daptomicina con un efecto dual, bactericida directo e inmunomodulador de la respuesta innata.²³⁶⁻²³⁸ Los modelos experimentales de endocarditis de conejo por SARM muestran la capacidad de esta combinación para reducir la concentración bacteriana.²³⁸

En nuestra experiencia ningún paciente suspendió el tratamiento con daptomicina por efectos adversos. En la literatura su retirada por este motivo fue también excepcional, en torno al 2%.^{132,232,233} La elevación asintomática de la CPK es el efecto adverso más frecuentemente descrito en las publicaciones (2-7%).^{132,232,233} La neumonía eosinofílica en los registros es excepcional, apareciendo en el 0,03% de los episodios²³² y en ningún caso de nuestro trabajo. Ningún paciente manifestó alteraciones a nivel del sistema nervioso periférico descritas en 11 de los 120 pacientes tratados con daptomicina en el estudio de Fowler et al. (parestesias, disestesias o neuropatía periférica), se consideraron leves-moderados y en la mayoría de los casos se resolvieron sin suspender el tratamiento.¹³²

En nuestro estudio ninguno de los pacientes con afectación embólica en el SNC tratados con daptomicina desarrolló complicaciones sépticas a este nivel, si bien ninguno de ellos presentaba abscesos o meningitis al diagnóstico. El modelo de meningitis por SASM en conejo demostró que daptomicina era capaz de esterilizar el LCR de forma más eficaz que la vancomicina. La capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica en el seno de una meninge inflamada era superior que en ausencia de inflamación (5 vs. 2%), sin embargo la influencia de la inflamación era inferior a la observada con los

betalactámicos, probablemente por la mayor lipofilicidad de la daptomicina.²³⁹ Hay casos publicados sobre el efecto de la daptomicina en la infección diseminada por SA con afectación del sistema nervioso central y los resultados son buenos;²⁴⁰ sin embargo en las series publicadas de endocarditis no hay datos detallados sobre su comportamiento en la afectación embólica o metastásica a nivel del SNC.

En la presente serie el desarrollo de complicaciones perianulares, shock séptico y mortalidad en los pacientes tratados con daptomicina estuvo íntimamente ligado a la no realización de cirugía cardiaca; de hecho todos los pacientes manejados con tratamiento médico exclusivo fallecieron, mientras que más del 70% de los intervenidos estaba vivo al alta.

Los estudios publicados dirigidos a comparar el tratamiento de la EI con daptomicina frente a los regímenes convencionales son escasos. En el estudio de Fowler et al. 17 episodios de EI fueron tratados con daptomicina frente a 116 con cloxacilina/vancomicina mas gentamicina, sólo hubo 9 episodios de EI izquierdas en cada grupo.¹³² Los investigadores del ICE compararon el tratamiento con daptomicina (6mg/kg) frente al tratamiento convencional en la EI por gram positivos; 12 episodios de EI por SA fueron tratados con daptomicina frente a 74 con pautas convencionales, sin embargo sólo 2 y 14 episodios respectivamente asentaron sobre válvula protésica.¹³⁵ Carugati et al. compararon las características basales de los pacientes tratados con daptomicina con los tratados con la pauta convencional y encontraron que los pacientes diabéticos y con enfermedades del tejido conectivo, y los pacientes con enfermedad renal fueron tratados con daptomicina con mayor frecuencia que con los tratamientos convencionales.¹³⁵ También nuestros pacientes tratados con daptomicina fueron significativamente mayores y con mayor comorbilidad, fundamentalmente enfermedad renal; estas diferencias hacen pensar que se selecciona este fármaco para evitar la nefrotoxicidad asociada a la vancomicina.

Encontramos otras diferencias en las características basales; todos los episodios tratados con daptomicina fueron endocarditis no precoces que, en nuestro estudio, se asociaron a una evolución más desfavorable. El estado mental alterado (confusión y coma) en la presentación fue más frecuente en el

grupo de daptomicina y esto se ha asociado con mayor mortalidad en la endocarditis.²²⁴ También la disnea grado IV y la insuficiencia renal aguda al diagnóstico fueron más frecuentes en el grupo de daptomicina y ambos factores se han asociado con la mortalidad en esta enfermedad.^{1,47,49,171,208,225,226} Parecería pues, que los pacientes que recibieron tratamiento con daptomicina presentaban al diagnóstico más criterios de gravedad que los que recibieron otros tratamientos.

Una cuarta parte de los episodios de EVP fueron causados por SARM; la frecuencia de SARM en otros estudios comparativos fue similar (20% en Carugati et al.)¹³⁵ si bien la presencia de EVP en estas series es muy baja. En el estudio del ICE hubo significativamente más episodios de SARM en el grupo de daptomicina que en el de otros tratamientos;¹³⁵ en nuestro trabajo no existieron estas diferencias. Entre los episodios causados por SARM de los que dispusimos del estudio de sensibilidad completo, la sensibilidad a la gentamicina, rifampicina y vancomicina fue universal, mientras que el porcentaje de cepas resistentes aumentó en los episodios causados por SARM en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellos, aunque la resistencia a vancomicina fue numéricamente superior en los tratados con daptomicina. Este dato es importante, ya que el aumento de la CMI para vancomicina se ha relacionado con un aumento de la CMI para daptomicina.¹⁴⁰ Encontramos una elevada frecuencia de cepas con CMI de vancomicina por encima de 1.5 $\mu\text{g/ml}$, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

En cuanto a la afectación ecocardiográfica, la endocarditis en dos o más localizaciones fue significativamente más frecuente en el grupo de daptomicina que en el grupo de tratamiento convencional, sin embargo la presencia de dehiscencia protésica al diagnóstico fue más frecuente en este último. No encontramos diferencias significativas en la frecuencia de extensión perianular, en la presencia de insuficiencia valvular moderada-grave ni en las dimensiones de la vegetación en el ecocardiograma diagnóstico.

Alrededor de un tercio de los pacientes en cada grupo recibió tratamiento combinado con rifampicina, porcentaje similar al descrito por John et al.² La llamativa diferencia en la frecuencia de uso de aminoglucósidos en

asociación entre los dos grupos obedece, posiblemente, a la mayor frecuencia de insuficiencia renal en el grupo de tratamiento con daptomicina y esto podría condicionar tasas superiores de bacteriemia persistente en este grupo. ^{81,164} De hecho en la serie de Fowler et al. en bacteriemias por SA, la asociación de aminoglucósido fue menos frecuente en el grupo de daptomicina y los fallos de tratamiento por bacteriemia recurrente o persistente fueron más frecuentes en ellos, aunque de forma no significativa (19 de 120 pacientes [15,8%] vs. 11 de 115 [9,6 %], $p = 0,17$), si bien las dosis de daptomicina empleadas fueron de 6mg/kg de media. ¹³² Al igual que en nuestra casuística, en dicho trabajo el fallo de tratamiento por discontinuación (en general por efectos adversos) o por adición de un nuevo antibiótico fue más frecuente en el grupo de tratamiento convencional que en el de daptomicina.

En nuestra experiencia la frecuencia de bacteriemia persistente es de alrededor del 50% en ambos grupos. En Carugati et al. se describe bacteriemia persistente en el 18% de episodios de endocarditis izquierdas por SA (EVN y EVP) tratadas con daptomicina (2/11) frente al 25,3% de las tratadas con pautas convencionales (17/67) siendo estas diferencias no significativas. ¹³⁵ En el trabajo de Kullar et al. se analiza el efecto de dosis elevadas de daptomicina en el tratamiento de la endocarditis infecciosa por gram positivos incluyendo 8 episodios de EVP; encontraron un 9,4% de bacteriemia persistente (6 episodios). Todos los episodios de bacteriemia persistente fueron causados por SARM, todos habían recibido previamente vancomicina y en todos ellos se encontró susceptibilidad reducida a la daptomicina. ¹⁴⁶

Como se comentó con anterioridad, encontramos que los pacientes que no son intervenidos tienen una mayor frecuencia de bacteriemia persistente; no sorprende, por tanto, comprobar que ninguno de los tres pacientes con bacteriemia persistente del grupo de daptomicina había sido intervenido. La presencia de enfermedad renal crónica en estos tres sujetos justifica la ausencia de empleo de aminoglucósidos en ellos, sin embargo el tratamiento probablemente es subóptimo, dado que sólo se empleó rifampicina en uno de ellos. En el grupo de otros tratamientos, de los 10 pacientes con bacteriemia persistente sólo 2 fueron intervenidos, aunque la mayoría recibió tratamiento combinado con aminoglucósido (90%) y rifampicina (80%).

Igual que en otros trabajos,¹³⁵ en nuestra casuística no hubo diferencias significativas en las complicaciones neurológicas o cardíacas en la evolución. Sin embargo la frecuencia de nuevo embolismo sistémico fue mayor en el grupo de otros tratamientos. En la serie del *ICE* se analizan de forma conjunta las complicaciones presentes al diagnóstico y las que surgen a lo largo de la evolución, por lo que los datos no son comparables con los nuestros.¹³⁵ No encontramos diferencias significativas en la aparición de estas complicaciones tras la cirugía en los pacientes intervenidos de ambos grupos; tampoco la evolución ecocardiográfica fue diferente. Estas variables no están recogidas en los otros estudios.^{132,135} A la vista de los resultados en la frecuencia de bacteriemia persistente, evolución clínica y ecocardiográfica, podríamos concluir que la daptomicina sería comparable al tratamiento convencional de la EVP por SA.

El porcentaje de pacientes que no fueron intervenidos pese a tener indicación de cirugía urgente fue similar en ambos grupos. Si bien en el grupo de daptomicina la cirugía se descartó en el 100% de los casos por alto riesgo quirúrgico mientras que en el grupo de otros tratamientos más del 20% había sido aceptado para cirugía pero falleció antes de ser intervenido y un 15% adicional presentaba un ictus hemorrágico que contraindicó la intervención. Entre las complicaciones indicativas de cirugía presentes al diagnóstico es destacable que la frecuencia de pacientes en shock séptico en el grupo de daptomicina duplicaba a la del grupo de otros tratamientos, siendo similar la frecuencia de insuficiencia cardíaca y extensión perianular en ambos grupos. Estos datos parecen reflejar que los pacientes del grupo de daptomicina tienen una situación clínica de extrema gravedad que, en ausencia de tratamiento agresivo médico-quirúrgico, les confiere un infausto pronóstico. La ausencia de intervención se ha relacionado con un aumento de las tasas de fracaso clínico en los pacientes tratados con daptomicina del registro EU-CORE (éxito 76% de los no intervenidos frente al 87% de los operados).¹³⁸

El porcentaje de pacientes intervenidos fue similar en ambos grupos, al igual que en otras publicaciones.¹³⁵ Aunque no existieron diferencias significativas en las indicaciones de cirugía, es destacable que en el grupo de daptomicina esta se realizó en todos los casos por mal control de la infección

local o por infección persistente. El impacto de la cirugía en la mortalidad fue similar en los dos grupos, falleciendo aproximadamente el doble de los pacientes no intervenidos con respecto a los intervenidos.

La mortalidad descrita por Carugati et al. no fue diferente entre los dos grupos ni al alta ni a los seis meses si bien los resultados de este trabajo no son exactamente extrapolables a nuestra casuística, como se ha comentado anteriormente.¹³⁵ Sin embargo, en nuestra serie la mortalidad fue numéricamente superior, aunque no de forma estadísticamente significativa, en el grupo de daptomicina. Encontramos diferencias cercanas a la significación estadística en las causas de muerte entre los dos grupos de tratamiento, siendo la muerte por shock séptico y fracaso multiorgánico más frecuente en el grupo de daptomicina.

El tiempo de tratamiento antibiótico hasta la cirugía fue superior en el grupo de daptomicina, lo cual podría justificar una peor evolución en estos pacientes. Y el tiempo al exitus fue inferior en este grupo también, lo que podría apuntar a un curso clínico más agresivo en ellos.

La mayor edad y comorbilidad, la aparente mayor gravedad al diagnóstico en este grupo, el mayor tiempo hasta la cirugía y la dificultad para el acceso a esta de los pacientes que habitualmente más se benefician de la intervención, probablemente están afectando negativamente a la supervivencia en este grupo.

Hay datos publicados en otras series de bacteriemia o EI por SA en los que se objetiva un mayor beneficio del tratamiento con daptomicina cuando se analizan por separado los episodios causados por SARM.^{135,241} Encontraron una tasa menor de bacteriemia persistente,¹³⁵ incluso cuando las cepas exhibían CMI elevada para vancomicina;²⁴¹ una estancia más corta, más rápido aclaramiento de la bacteriemia y una mortalidad hospitalaria numéricamente menor, si bien en esta serie sólo hubo un episodio de EVP por SARM tratado con daptomicina y 4 con pautas convencionales.¹³⁵ En nuestra experiencia, sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la evolución clínica ni en la frecuencia de bacteriemia persistente al analizar por separado las cepas sensibles y las resistentes a meticilina; únicamente encontramos una mayor frecuencia de nueva extensión perianular en el grupo

de daptomicina, si bien esta sólo apareció en los dos pacientes con EVP por SARM no intervenidos pero con indicación de cirugía urgente. La escasa casuística impide extraer conclusiones definitivas al respecto.

El empleo de linezolid en el tratamiento de la EVP no se reconoce como terapia indicada debido a su actividad bacteriostática. Pistella et al. presenta un caso de cerebritis secundaria a endocarditis tratada con buenos resultados con la infusión continua de 1200mg de linezolid cada 24 horas ¹⁵⁴ por lo que se podría explorar la asociación de linezolid en caso de afectación metastásica o embólica del SNC en este contexto. En el presente trabajo el empleo de linezolid fue anecdótico. Se trató de pacientes que debutaron de forma fulminante y que no fueron sometidos a cirugía, el rápido desarrollo de shock séptico impide evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico. De los estudios publicados sobre el empleo de linezolid en este contexto es destacable su empleo mayoritario en monoterapia (dos tercios de los casos), como tratamiento de rescate tras una pauta previa fallida o con efectos adversos y predominantemente en cepas de SA resistentes (VISA y SARM). ^{155,156} Se empleó ocasionalmente por vía oral (en ningún caso de EI por SA) ¹⁵⁶ y, en la evidencia publicada, con tasas de curación o mejoría clínica de más del 60%, con una frecuencia de mortalidad asociada a endocarditis del 12%. ¹⁵⁵ Sin embargo no se recogen los hallazgos ecocardiográficos al diagnóstico ni la presencia de complicaciones cardiacas, neurológicas o sistémicas existentes previamente al inicio del linezolid, e incluso se postula que parte de los resultados positivos encontrados pueda deberse a los tratamientos empleados con anterioridad, además del posible sesgo de publicación hacia los casos con evolución más favorable. ^{155, 156, 157}

Conclusiones:

El estudio aquí presentado es el primero, hasta nuestro conocimiento, dirigido de forma específica a evaluar el efecto del tratamiento con daptomicina en la EVP por SA comparado con las pautas convencionales. Hasta la fecha la evidencia disponible procede de datos extraídos de series más amplias que analizan de forma conjunta las EVP y las EVN por SA o bien las EVP por todos los microorganismos tratadas con daptomicina. Los datos procedentes de los

registros conllevan importantes limitaciones, no incluyen seguimiento de los pacientes, los datos se recogen de forma retrospectiva y son muy heterogéneos.

En nuestra experiencia la daptomicina se empleó mayoritariamente como tratamiento de inicio, a dosis altas y en combinación con otros antibióticos con efecto sinérgico. Se empleó con frecuencia asociada a betalactámicos y rifampicina y no se notificaron efectos adversos que obligaran a la suspensión del tratamiento en ningún caso.

En comparación con los tratados con pautas convencionales los pacientes tratados con daptomicina son mayores, con frecuencia tienen enfermedad renal crónica o manifiestan fracaso renal al diagnóstico y más criterios de gravedad. Sus características basales condicionan que se emplee menos la pauta recomendada (asociación de aminoglucósidos) y que sean intervenidos con un retraso mayor. Es notable, sin embargo, que la necesidad de cambio de tratamiento fuera superior en el grupo de otros antibióticos. No encontramos diferencias significativas en la aparición de complicaciones durante el ingreso salvo una mayor incidencia de embolismo sistémico en el grupo de otros tratamientos. La mortalidad en este grupo es superior a la del grupo del tratamiento convencional y está inversamente relacionada con el tratamiento quirúrgico; las diferencias en las características basales entre ambos grupos y el pequeño tamaño muestral no permiten extraer conclusiones al respecto y sería interesante estudiar los resultados entre dos grupos de pacientes comparables. Los resultados no se modificaron al analizar por separado los episodios causados por SARM.

5. Limitaciones

- Ya que la EVP por SA es una enfermedad poco frecuente, el pequeño tamaño muestral dificulta, en ocasiones, la obtención de conclusiones cuando se generan subgrupos demasiado pequeños para encontrar diferencias estadísticamente significativas.
- Los centros participantes son todos hospitales de referencia para cirugía cardíaca, lo cual podría conllevar un sesgo de referencia, dado que los pacientes con complicaciones o los más graves pueden no ser remitidos para la intervención.

- La recogida de datos dilatada en el tiempo podría asociar sesgos en varios sentidos; sesgo de supervivencia, dado que la mejora de las técnicas quirúrgicas y de los recursos médicos podrían hacer que los pacientes recogidos en años más recientes tuvieran un pronóstico mejor y por otro lado, los cambios de la metodología para la determinación de la CMI de vancomicina y en los puntos de corte de sensibilidad dificultan la interpretación de los resultados microbiológicos.
- La ausencia de recogida de las indicaciones de cirugía en los pacientes no intervenidos y del cálculo de las escalas de riesgo en ellos impide realizar una comparación cuantitativa entre los pacientes intervenidos y los que no lo son.

CONCLUSIONES

Actualización en la Endocarditis sobre válvula protésica por Staphylococcus aureus

CONCLUSIONES

1. Las características principales de los episodios de EVP por SA fueron:

- Máxima incidencia en los primeros 6 meses tras la cirugía; asociación con edad avanzada, comorbilidad y cuidados sanitarios, y excepcional presencia de UDVP.
- Curso clínico complicado con elevada proporción de insuficiencia cardiaca grave, embolismos, complicaciones del SNC y shock séptico, y baja de metástasis sépticas. Alta prevalencia de SARM y de afectación polivalvular.
- Bacteriemia persistente frecuente y asociada con la ausencia de tratamiento quirúrgico.
- Baja detección de vegetación y elevada de afectación perivalvular al diagnóstico; frecuente progresión ecocardiográfica que justifica la repetición del ecocardiograma durante el tratamiento.
- Coexistencia frecuente de varias indicaciones de cirugía, ausencia de exclusión de pacientes con afectación del SNC, y posibilidad de tratamiento conservador en los episodios de EVP por SA no complicados.

2. Diferencias epidemiológicas, clínicas y evolutivas en la EVP según el tiempo transcurrido desde la sustitución valvular :

- Las EPVP se adquieren durante o inmediatamente tras la cirugía, se presentan más a menudo como insuficiencia cardíaca grave, son diagnosticadas e intervenidas precozmente. A pesar de la elevada presencia de shock séptico, la supervivencia es mayor que en los otros periodos.
- Las EIVP se diagnostican con retraso con mayor frecuencia, se operan con mayor dilación y presentan manifestaciones sutiles que hacen pensar en una infección de evolución subaguda adquirida durante la cirugía.
- La ETVP es frecuentemente secundaria a una bacteriemia procedente de catéter endovascular y se diagnostica también con retraso.
- Dada la mayor mortalidad de las EIVP y las ETVP habría que considerar la intervención precoz de estos pacientes.

3. Factores pronósticos

- La mortalidad fue elevada y precoz durante el ingreso. Fuertemente asociada con el shock séptico y de forma independiente con la bacteriemia persistente y las complicaciones cardíacas, siendo la cirugía de sustitución valvular un factor protector. Debería realizarse una búsqueda activa de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones para intervenirles con precocidad.
- La exclusión de cirugía en presencia de indicación se asoció a la más alta mortalidad. La mayoría de los pacientes fueron desestimados por factores no modificables y por la presencia de clínica neurológica.

4. La daptomicina desde el inicio, a dosis altas y combinada con otros antibióticos fue eficaz y segura. Dada la mayor comorbilidad y gravedad de los pacientes tratados con daptomicina, el menor uso de aminoglucósidos y el pequeño tamaño muestral, no se pueden extraer conclusiones con respecto a su eficacia frente al tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

Actualización en la Endocarditis sobre válvula protésica por Staphylococcus aureus

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297:1354-1361.
2. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1302-1309.
3. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J Med.* 2006;119(2):147-154.
4. San Martín J, Sarriá C, de las Cuevas C, Duarte J, Gamallo C. Relevance of clinical presentation and period of diagnosis in prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2010;19(1):131-138.
5. Knoll BM, Baddour LM, Wilson WR. Prosthetic Valve Endocarditis. En: Mandell, Bennett and Dolin (Eds), *Principles and Practice of Infectious Disease*, 7th edition. Churchill Livingstone; Philadelphia. 2010:1113-1126.
6. San Román JA, Vilacosta I, Sarriá C. Endocarditis protésica. En Vilacosta I, Sarriá C y San Román JA, eds. *Endocarditis infecciosa*. Prous Science S.A., Barcelona. 2002: 179-192.
7. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. 1994. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 108: 207–214.
8. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1985;72(1):31-37.
9. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015:603-661.
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler Jr VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-473.
11. 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;31:1890-1897.
12. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-1330.

13. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, García Fernández MA. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:298-307.
14. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88 (1):53-60.
15. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22:276-286.
16. Murashita T, Sugiki H, Kamikubo Y, Yasuda K. Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative endocarditis on early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:1104-1111.
17. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571-575.
18. Rivas P, Alonso J, Moya J, de Górgolas M, Martinell J, Fernández Guerrero ML. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest* 2005; 128:764-771.
19. Sidhu P, O'Kane H, Ali N, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, et al. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(5 Suppl):S257-60.
20. Varstela E. Personal follow-up of 100 aortic valve replacement patients for 1081 patient years. *Ann Chir Gynaecol*. 1998;87:205-212.
21. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003; 89:269-272.
22. Centella T, Igual A, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2011. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía ToracicaCardiovascular. *Cir Cardio*. 2013;20(2):74-88
23. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Wenzel RP, Pfaller MA. An outbreak of candida parapsilosis prosthetic valve endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997;29(3):147-153.
24. Fowler Jr VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005 Jun 22;293:3012-21.
25. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
26. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287-1297.

27. Benito N, Miro JM, De Lazzari E, Cabell CH, Del Río A, Altclas J, et al. Healthcare-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150:586-594.
28. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Galvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1683-1690.
29. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarria C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010;121:892-897.
30. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart.* 2001; 85:590-595.
31. López J, Revilla A, Vilacosta I, González-Juanatey C, Gómez I, Rollán MJ, et al.: Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007; 28:760-765.
32. El-Ahdab F, Benjamin DK Jr, Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2005; 118:225-229.
33. Patti JM, Höök M. Microbial adhesions recognizing extracellular matrix macromolecules. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6(5):752-758.
34. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520-532.
35. Cheung AL, Projan SJ, Gresham H. The genomic aspect of virulence, sepsis, and resistance to killing mechanisms in *Staphylococcus aureus*. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:400-410.
36. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including *Staphylococcal Toxic Shock*). En : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th edition. Churchill Livingstone; Philadelphia. 2010:2543-2578.
37. Novick RP: Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Mol Microbiol.* 2003; 48:1429-1449.
38. Pragman AA, Schlievert PM. Virulence regulation in *Staphylococcus aureus*: the need for in vivo analysis of virulence factor regulation. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004; 42:147-154.
39. Novick RP, Ross HF, Projan SJ, Kornblum J, Kreiswirth B, Moghazeh S. Synthesis of staphylococcal virulence factors is controlled by a regulatory RNA molecule. *EMBO J.* 1993; 12:3967-3975.166.
40. Fowler VG, Jr, Nelson CL, McIntyre LM, Kreiswirth BN, Monk A, Archer GL, Federspiel J, Naidich S, Remortel B, Rude T, Brown P, Reller LB, Corey GR, Gill SR. 2007. Potential associations between hematogenous complications and bacterial genotype in *Staphylococcus aureus* infection. *J Infect Dis* 196: 738 –747.
41. Nienaber JJ, Sharma Kuinkel BK, Clarke-Pearson M, Lamlertthom S, Park L, Rude TH, Barriere S, Woods CW, Chu VH, Marin M, Buk-ovski S, Garcia P, Corey GR, Korman T, Doco-Lecompte T, Murdoch DR, Reller LB, Fowler VG, Jr. 2011. Methicillin-susceptible

- Staphylococcus aureus endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis* 204:704–713.
42. Miller CE, Batra R, Cooper BS, Patel AK, Klein J, Otter JA, Kypraios T, French GL, Tosas O, Edgeworth JD. 2012. An association between bacterial genotype combined with a high-vancomycin minimum inhibitory concentration and risk of endocarditis in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 54:591–600. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir858>.
 43. Spaulding AR, Satterwhite EA, Lin YC, Chuang-Smith ON, Frank KL, Merriman JA, Schaefer MM, Yarwood JM, Peterson ML, Schlievert PM. 2012. Comparison of *Staphylococcus aureus* strains for ability to cause infective endocarditis and lethal sepsis in rabbits. *Front Cell Infect Microbiol* 2:18.
 44. Jegatheeswaran A, Butany J. Pathology of infectious and inflammatory diseases in prosthetic heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006;15(5):252-5
 45. Anguera I, Miro JM, San Román JA, de Alarcón A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1261-1268.
 46. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Geraci J. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:155-161
 47. 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;88(1):1-22.
 48. Fernández- Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy. A Review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine* 2012;91:152-164.
 49. Chirouze C, Alla F, Fowler VG Jr, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al; ICE Prospective Investigators. Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):741-749
 50. Von Reyn FC, Arbeit RD, Friedland GH, Crumpacker CS rd. Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2): 368-70.
 51. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-209.
 52. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-638.
 53. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology

- (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-3128.
54. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):625.e1-625.e23.
 55. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA, with the national Collaborative Endocarditis Study Group. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and non addicts. *Medicine (Baltimore)*. 1983; 62:170-177.
 56. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Bottger EC, Altwegg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:167-172.
 57. Muñoz P, Bouza E, Marín M, Alcalá L, Rodríguez Creixems M, Valeriaa M, et al. Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital. Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:2897-2901.
 58. Podglajen I, Bellery F, Poyart C, Coudol P, Buu-hoi A, Bruneval P, et al. . Comparative molecular and microbiologic diagnosis of bacterial endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:1543-1547.
 59. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:163-167.
 60. De Castro S, Cartoni D, d'Amati G, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic and multiplane transesophageal echocardiography for valvular perforation in acute infective endocarditis: correlation with anatomic findings. *Clin Infect Dis*. 2000;30:825-826.
 61. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, Chou TM, Foster E, Schiller NB et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effective analysis. *Am J Med*. 1999;107:198-208.
 62. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*. 2007;154:923-928.
 63. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S aureus* and methicillin-resistant *S aureus* bacteremia. *Am Heart J*. 2004; 147:536-539.
 64. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1072-1078.
 65. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2014;147(3):e26-28.

66. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(6):414-420
67. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(8):1003-1008.
68. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109(14):1707-1710.
69. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collard F, Raoult D. Quantitative histologic examination of mechanical heart valves. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:655-661.
70. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collard F, Raoult D. Quantitative histologic examination of bioprosthetic heart valves. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:590-596.
71. Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Leport C, Leplat C, Steg G, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010;96:696-700.
72. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:436-444.
73. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23 -30.
74. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009;120:585-591.
75. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and post-operative outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:155-162.
76. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2015;132(15):1435-86.
77. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. 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;61:2374-2382.
78. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RA, Signore A, Mariani G. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53:1235-1243.
79. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Lung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55:1980-1985.
80. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132(12):1113-1126.
81. Laplante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4665-4672.
82. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2007;195:202-211.
83. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G et al. Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus Bacteremic Isolates Embedded in Biofilm*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656-1660.
84. Nguyen HA, Denis O, Vergison A, Tulkens PM, Struelens MJ, Van BF. Intracellular activity of antibiotics in a model of human THP-1 macrophages infected by a *Staphylococcus aureus* small-colony variant strain isolated from a cystic fibrosis patient: study of antibiotic combinations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1443-1449.
85. Nguyen HA, Denis O, Vergison A, Theunis A, Tulkens PM, Struelens MJ et al. Intracellular activity of antibiotics in a model of human THP-1 macrophages infected by a *Staphylococcus aureus* small-colony variant strain isolated from a cystic fibrosis patient: pharmacodynamic evaluation and comparison with isogenic normal-phenotype and revertant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(4):1434-1442
86. Garcia LG, Lemaire S, Kahl BC, Becker K, Proctor RA, Denis O, et al. Antibiotic activity against small-colony variants of *Staphylococcus aureus*: review of in vitro, animal and clinical data. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(7):1455-1464
87. Voorn GP, Kuyvenhoven J, Goessens WH, Schmal-Bauer WC, Broeders PH, Thompsosn J, Muchel MF. Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental

- Staphylococcus aureus* endocarditis with vancomycin, teicoplanin, and daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(3):487-493.
88. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-Gonzalez C and Chaves F. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Emerging Infectious Diseases.* 2011;17:1099-1102.
 89. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV et al. Antibiotic Choice May Not Explain Poorer Outcomes in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia and High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentrations. *J Infect Dis.* 2011;204:340-347.
 90. Cervera C, Castañeda X, de la Maria CG, del Rio A, Moreno A, Soy D, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(12):1668-1675.
 91. Cui L, Ma X, Sato K, Okuma K, Tenover FC, Mamizuka EM, et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5-14.
 92. Peleg AY, Monga D, Pillai S, Mylonakis E, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Reduced susceptibility to vancomycin influences pathogenicity in *Staphylococcus aureus* infection. *J Infect Dis.* 2009;199:532-536.
 93. Llarrull LI, Fisher JF, Mobshery S. Molecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new beta-lactams that meet the challenge. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4051-4063.
 94. Dodek P, Phillips P. Questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin in staphylococcal endocarditis: treatment based on skin-test results versus empirical alternative treatment: a decision analysis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1251-1256.
 95. Nannini EC, Singh KV, Murray BE. Relapse of type A beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* native valve endocarditis during cefazolin therapy: revisiting the issue. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1194-1198.
 96. Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A. *Staphylococcus aureus* PBP4 is essential for beta-lactam resistance in community-acquired methicillin-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):3955-3966.
 97. Croes S, Beisser PS, Terporten PH, Neef C, Deuremberg RH, Stobbberingh EE. Diminished in vitro antibacterial activity of oxacillin against clinical isolates of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(7):979-985.
 98. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992–2003. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:389-391.

99. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM et al. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with MRSA Bacteremia Treated with Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3315-3320
100. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Efficacy and Toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;166:2138-2144.
101. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:193-200.
102. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52:975-981.
103. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:755-771.
104. Wi YM, Kim JM, Joo EJ, et al. High vancomycin minimum inhibitory concentration is a predictor of mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 40:108-113.
105. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin In Vitro Bactericidal Activity and Its Relationship to Efficacy in Clearance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2582-2586.
106. Yoon YK, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Predictors of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients treated with vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1015-1018.
107. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, Mensa J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Predictor factors for an isolate with a vancomycin minimal inhibitory concentration \geq 2 mg/l. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(2): 93-98.
108. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66:82-98.
109. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925-42.
110. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17:479-501.
111. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(Suppl 1):S35-39.

112. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):969-974
113. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2138-2144.
114. Murray KP, Zhao J, Davis SL, Kullar R, Kaye K, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1562-1569.
115. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-744.
116. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24: 121-134.
117. Holmes NE, Johnson PDR, Howden BP. Relationship between Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Intermediate *S. aureus*, High Vancomycin MIC, and Outcome in Serious *S. aureus* Infections. *J Clin Microbiol* 2012;50:2548-2552.
118. Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and Bactericidal Activities of Daptomycin, Vancomycin, and Teicoplanin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1735-1738.
119. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S13-S24.
120. Ekdahl C, Hanberger H, Hallgren A, Nilsson M, Svensson E, Nilsson LE. Rapid decrease of free vancomycin in dense staphylococcal cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:596-602.
121. Moore CL, Lu M, Cheema F, Osaki-Kiyon P, Perri MB, Donabedian S et al. Prediction of Failure in Vancomycin-Treated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection: a Clinically Useful Risk Stratification Tool. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4581-4588.
122. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Dávila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis*. 2001;33:120-125.
123. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38(3):507-521.

124. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Montejo M, Salavert M, Alvarez-Rocha L, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter. 2013;26:1-84.
125. Jacqueline C, Caillon J, Bouteille D. Management of MRSA/GISA, VISA endocarditis. Curr Infect Dis Resp. 2013; 15:329-334.
126. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: past, present, and future. Clin Infect Dis 2014; 58 (Suppl 1): S20-S27.
127. Alder J. Daptomycin, a new drug class for the treatment of Gram-positive infections. Drugs Today 2005; 41(2): 81-90.
128. Kosmidis C, Levine D. Daptomycin: pharmacology and clinical use. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11(4): 615-625.
129. Hanberger H, Nilsson, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca⁺ and albumin on these drugs. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35 (9): 1710-1716.
130. Marco F, de la Mària CG, Armero Y, et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2538-2543.
131. Jacqueline C, Amador G, Batard E, et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2011;66:863-866.
132. Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med. 2006; 355(7): 653-665.
133. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(8):498-503.
134. Moore CL, Osaki-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis. 2012;54(1):51-58
135. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimaraes AP, Skoutelis A, et al. High-Dose Daptomycin Therapy for Left-sided Infective endocarditis: a prospective Study from the international Collaboration on Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(12): 6213-6222.
136. Fernández-hidalgo N, Tornos P, Rodríguez D, Pigrau C, Planes AM, Almirante B. Eficacia y seguridad de la daptomicina en el tratamiento de la endocarditis infecciosa (EI). Experiencia en un hospital universitario de referencia. Comunicación 446. SEIMC 2014

137. Levine D, Lamp K. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007; 120:28-33.
138. Dohmen PM, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton RA, González-Ramallo VJ, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):936-942.
139. Kaatz GW, Seo SM, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ. Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:2081-2085.
140. Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR. Comparative bactericidal activities of daptomycin and vancomycin against lycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) and heterogeneous GISA isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:4195-4197.
141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:831-836.
142. Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:334-340.
143. Chambers HF, Basuino L, Diep B, Steenbergen J, Zhang S, Tattevin P, et al. Relationship between susceptibility to daptomycin in vitro and activity in vivo in the rabbit model of aortic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1463-1467.
144. Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:192-196.
145. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy.* 2011;31:527-536.
146. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2921-2926.
147. Chen LY, Huang CH, Kuo SC, Hsiao CY, Lin ML, Wang FD, et al. High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: case report. *BMC Infect Dis.* 2011;11:152.
148. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic devices-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2012;54 (3):347-354.
149. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4511-4515.

150. Lichterfeld M, Ferraro MJ, Davis BT. High-dose daptomycin for the treatment of endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with intermediate susceptibility to glycopeptides. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:96.
151. Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: The role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 202-210.
152. Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, Del Río A, De la María CG, Mestres C, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:365-370.
153. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269-289.
154. Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, Stefani S, Di Nucci GD, Serra P, Venditti M. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36 (3):222-225.
155. 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; 58:273-280.
156. Tascini C, Bongiorno MG, Doria R, Polidori M, Iapace R, Fondelli S, et al. Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(3):679-682.
157. Muñoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, Marín M, Ramallo V, Bouza E. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(2):211-215.
158. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ, Murphy TM, et al. Therapeutic Efficacy of GAR-936 , a Novel Glycylcycline, in a Rat Model of Experimental Endocarditis. *Therapeutic Efficacy of GAR-936, a Novel Glycylcycline, in a Rat Model of Experimental Endocarditis*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000; 44(11):3022-3027.
159. Ho TT, Caena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1267-1270.
160. Jongsma K, Joson J, Heidari A. Ceftaroline in the treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and osteomyelitis: case report. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1444-1445.
161. Rose WE, Schultz LT, Andes D, Striker R, Berti AD, Hutson PR, Shukla SK. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5296-5302.
162. Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*. 2015;4(3):245-258.

163. Lefort A, Pavie J, Garry L, Chau F, Fantin B. Activities of Dalbavancin In Vitro and in a Rabbit Model of Experimental Endocarditis Due to *Staphylococcus aureus* with or without Reduced Susceptibility to Vancomycin and Teicoplanin. *Antimicrob Ag Chemother.* 2004;48(3):1061-1064.
164. Miller MH, Wexler MA, Steigbigel NH. Single and combination antibiotic therapy of *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: emergence of gentamicin-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;14(3):336-343
165. Drinkovic D, Morris AJ, Pottumarthy S, MacCulloch D, West T. Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52:820-825.
166. 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;52:2463-2467.
167. Steenbergen J, Mohr J, Thorne G. Effects of daptomycin in combination with other antimicrobial agents: a review of in vitro and animal model studies. *J Antimicrobial Chemother.* 2009; 64:1130-1138.
168. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53:158-163.
169. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey R, Durante-Mangoni E, et al. For the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Investigators. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(16):1495-1504.
170. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2008;101(8): 1174-1178.
171. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J.* 2007;28:65-71.
172. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:489-493.
173. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-1035.
174. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, LeMoing V, et al; AEPEI Study Group. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J.* 2011;32:2003-2015.

175. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, Brown C, Kritharides L. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:469-474.
176. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Montori VM, Hoskin TL, Enders F, et al. Conclusion about the association between valve surgery and mortality in an infective endocarditis cohort changed after adjusting for survivor bias. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:130-135.
177. Tleyjeh IM, Kashour T, Zimmerman V, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. The role of valve surgery in infective endocarditis management: a systematic review of observational studies that included propensity score analysis. *Am Heart J*. 2008;156:901-909.
178. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364-372.
179. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, et al; International Collaboration on Endocarditis Investigators. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*. 2005;150:1086-1091.
180. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, Enders F, Moustafa S, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation*. 2007;115:1721-1728.
181. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104: 35-44
182. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miró JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Utili R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239-2247.
183. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al.; International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003016.
184. Yu VL, Fang GD, Keys TF, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1073-1077.
185. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU: prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decisions. *Chest* 1995; 108:688-694.
186. Attaran S, Chukwuemeka A, Punjabi PP, Anderson J. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(6):1057-1061.

187. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.
188. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miró JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. International Collaboration on Endocarditis Study Group. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(9):1323-1327.
189. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734-744.
190. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141: 98-106.
191. Kang DH; Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al.. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012;366:2466-2473.
192. San Roman JA, Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, et al. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J.* 2008;156:431-436.
193. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. 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;154:1086-1094.
194. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, et al. International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):209-217.
195. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Penmayer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):473-475.
196. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987. Antibiotics, anticoagulation, and stroke. *Stroke* 1990;21(7):993-999.
197. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781-2787.
198. Carpenter JL, McAllister CK. Anticoagulation in prosthetic valve endocarditis. *South Med J.* 1983;76(11):1372-1375.

199. Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, Thompson RL, Spittell J a, Washington JR, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57(5):1004-1007.
200. Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L, Andersson R, Buchholtz K, Larsen CT, et al. Major cerebral events in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Scand J Infect Dis*. 2009;41(6-7):456-461
201. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003;112:222-233.
202. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D; Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:775-780.
203. Levine DP. Clinical trial report: is it safe to continue anticoagulation therapy in patients with infective endocarditis?. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(4):231-233.
204. Molina CA, Selim MH. Anticoagulation in Patients With Stroke With Infective Endocarditis. The Sword of Damocles. *Stroke*. 2011;42(6):1799-1800.
205. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:144-149.
206. Navarro C, Dickinson PC, Kondlapoodi P, Hagstrom JW. Mycotic aneurysms of the pulmonary arteries in intravenous drug addicts. Report of three cases and review of the literature. *Am J Med*. 1984;76(6):1124-1131.
207. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheesman SH. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1305-1309.
208. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1295-1302.
209. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):406-409.
210. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986 Oct;92(4):776-783.
211. Zampronio AR, Soares DM, Souza GE. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. *Temperature (Austin)*. 2015;2(4):506-521.

212. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Arch Intern Med*. 1999;159:462-469.
213. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995;16:32-38.
214. Castillo JC, Anguita MP, Torres F et al. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2004;93:1185-1187
215. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109(14):1745-9.
216. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al.; AEPEI Group. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849 – 857.
217. Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG Jr, Levine DP, Vighiani GA, Campion M, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1477–1482.
218. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis* 2006;38:613–619.
219. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian Multicenter Cohort. *BMC Infect Dis* 2010;10:17.
220. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75.
221. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al.; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Arch Intern Med* 2009;169:463–473.
222. Mourviller B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;30: 2046 – 2052.
223. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Luca F, et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1469–1476.
224. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289(15): 1933-1940.

225. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1749-1754.
226. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904–909.
227. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34(26):1999-2006.
228. Ho HH, Siu CW, Yiu KH, Tse HF, Chui WH, Chow WH. Prosthetic valve endocarditis in a multicenter registry of Chinese patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18:430-434.
229. Karchmer AW, Bayer AS. Editorial commentary: surgical therapy for *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: proceed with caution (Caveat Emptor). *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):750-752.
230. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-10.
231. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
232. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Mar 15;15:18.
233. Cercenado E, Pachón J. El registro EUCORE: objetivos y resultados generales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:3-9
234. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or =8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1211-9.
235. Russell CD, Lawson McLean A, Saunders C, Laurenson IF. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review. *J Med Microbiol*. 2014;63:841-848.
236. Yeaman MR, Norman DC, Bayer AS. Platelet microbicidal protein enhances antibiotic-induced killing of and postantibiotic effect in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(8):1665-1670.
237. Moise PA, Amodio-Groton M, Rashid M, Lamp KC, Hoffman-Roberts HL, Sakoulas G, et al. Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant β -lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1192-200.

238. Chambers HF, Basuino L, Hamilton SM, Choo EJ, Moise P. Daptomycin- β -Lactam Combinations in a Rabbit Model of Daptomycin-Nonsusceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7): 3976-3979.
239. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (4):720-723.
240. Taglietti F, Campanile F, Capone A, Di Caro A, Grilli E, Stazi G, et al. Daptomycin efficacy in the central nervous system of a patient with disseminated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:264.
241. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clin Ther.* 2016;38(1):16-30.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1.

Clases de recomendación y niveles de evidencia

Clases de recomendación y niveles de evidencia empleados en las guías de la ESC.

| Clase de recomendación | Definición | Nomenclatura sugerida |
|------------------------|---|------------------------|
| Clase I | Evidencia u opinión unánime en que un tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo | Recomendado o indicado |
| Clase II | Evidencia conflictiva o diversidad de opiniones sobre la utilidad o eficacia de un tratamiento o procedimiento | |
| • Clase IIa | El peso de la evidencia/opinión favorece la utilidad o eficacia | Debería considerarse |
| • Clase IIb | Utilidad/eficacia menos definidas por la evidencia | Podría considerarse |
| Clase III | Evidencia u opinión unánime de que un tratamiento o procedimiento no es útil o efectivo y que podría ser perjudicial. | No recomendado |

| Niveles de evidencia | |
|----------------------|---|
| Nivel de evidencia A | Datos derivados de múltiples ensayos clínicos randomizados o metanálisis |
| Nivel de evidencia B | Datos derivados de un único ensayo clínico randomizado o estudios grandes no randomizados |
| Nivel de evidencia C | Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos o registros. |

Niveles de evidencia empleados en el consenso español.

| Niveles de evidencia | |
|----------------------|--|
| I | Evidencia obtenida de al menos un Ensayo clínico randomizado |
| II | Evidencia obtenida de al menos un Ensayo clínico bien diseñado, no randomizado, estudio de cohortes o caso-control, especialmente si se han realizado en más de un centro. |
| III | Evidencia obtenida de opinión de expertos, basados en experiencia clínica o series de casos. |

| Grados de recomendación | |
|-------------------------|--|
| A | Buena evidencia para recomendar el uso de una práctica o medida |
| B | Evidencia moderada para recomendar el uso de una práctica o medida |
| C | Evidencia pobre para recomendar el uso de una práctica o medida |
| D | Evidencia moderada para desaconsejar el uso de una práctica o medida |
| E | Buena evidencia para desaconsejar el uso de una práctica o medida |

Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1994;18:421.

Anexo 2.**Manifestaciones clínicas y ecocardiográficas presentes al diagnóstico o en la evolución**

| | EIVP | ETVP | OR (IC 95%) p |
|---------------------------------------|-----------|-----------|------------------------|
| Fracaso renal agudo | 11 (64,7) | 27 (56,2) | 1,42 (0,45-4,48) 0,54 |
| Insuficiencia cardíaca | 9 (52,9) | 27 (56,2) | 0,87 (0,28-2,65) 0,81 |
| Shock séptico | 7 (41,2) | 18 (37,5) | 1,16 (0,37-3,6) 0,78 |
| Embolia sistémica | 6 (35,3) | 15 (31,2) | 1,2 (0,37-3,85) 0,75 |
| ACVA | 6 (35,3) | 13 (27,1) | 1,46 (0,45-4,78) 0,52 |
| Alteración de la conducción | 5 (29,4) | 9 (18,8) | 1,8 (0,5-6,43) 0,35 |
| Complicaciones sistémicas | 6 (35,3) | 15 (31,2) | 1,2 (0,37-3,85) 0,75 |
| Complicaciones neurológicas | 7 (41,2) | 15 (31,2) | 1,5 (0,49-4,82) 0,45 |
| Complicaciones cardíacas | 12 (70,6) | 40 (83,3) | 0,48 (0,13-1,74) 0,25 |
| Extensión perianular | 7 (41,2) | 19 (39,6) | 1,06 (0,34-3,29) 0,908 |
| Insuficiencia valvular moderada-grave | 7 (41,2) | 16 (33,3) | 1,4 (0,44-4,36) 0,56 |
| | EPVP | ETVP | OR (IC 95%) p |
| Fracaso renal agudo | 5 (38,5) | 27 (56,2) | 0,48 (0,13-1,7) 0,25 |
| Insuficiencia cardíaca | 7 (53,8) | 27 (56,2) | 0,9 (0,26-3,1) 0,87 |
| Shock séptico | 6 (46,2) | 18 (37,5) | 1,4 (0,41-4,92) 0,57 |
| Embolia sistémica | 3 (23,1) | 15 (31,2) | 0,6 (0,15-2,75) 0,56 |
| ACVA | 3 (23,1) | 13 (27,1) | 0,8 (0,19-3,4) 0,77 |
| Alteración de la conducción | 3 (23,1) | 9 (18,8) | 1,3 (0,29-5,71) 0,72 |
| Complicaciones sistémicas | 3 (23,1) | 15 (31,2) | 0,6 (0,15-2,75) 0,56 |
| Complicaciones neurológicas | 3 (23,1) | 15 (31,2) | 0,6 (0,15-2,75) 0,56 |
| Complicaciones cardíacas | 10 (76,9) | 40 (83,3) | 0,66 (0,14-2,97) 0,59 |
| Extensión perianular | 5 (38,5) | 19 (39,6) | 0,95 (0,27-3,35) 0,94 |
| Insuficiencia valvular moderada-grave | 4 (30,8) | 16 (33,3) | 0,88 (0,23-3,34) 0,86 |

| | EPVP | EIVP | OR (IC 95%) p |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-------------------------|
| Fracaso renal agudo | 5 (38,5) | 11 (64,7) | 0,34(0,076-1,52) 0,15* |
| Insuficiencia cardiaca | 7 (53,8) | 9 (52,,9) | 1,03 (0,24-4,41) 0,96 |
| Shock séptico | 6 (46,2) | 7 (41,2) | 1,22 (0,28-5,25) 0,78 |
| Embolia sistémica | 3 (23,1) | 6 (35,3) | 0,55 (0,108-2,805) 0,46 |
| ACVA | 3 (23,1) | 6 (35,3) | 0,55 (0,108-2,805) 0,47 |
| Alteración de la conducción | 3 (23,1) | 5 (29,4) | 0,72 (0,13-3,74) >0,999 |
| Complicaciones sistémicas | 3 (23,1) | 6 (35,3) | 0,55 (0,108-2,805) 0,46 |
| Complicaciones neurológicas | 3 (23,1) | 7 (41,2) | 0,42 (0,08-2,14) 0,29 |
| Complicaciones cardiacas | 10 (76,9) | 12 (70,6) | 1,38 (0,26-7,29) >0,99 |
| Extensión perianular | 5 (38,5) | 7 (41,2) | 0,89 (0,2-3,91) 0,88 |
| Insuficiencia valvular moderada-grave | 4 (30,8) | 7 (41,2) | 0,63 (0,13-2,91) 0,55 |

Anexo 3. Cirugía indicada no realizada.

| Paciente Edad, sexo ICH, comorbilidad Otros factores de riesgo quirúrgico | Motivo de no intervención | Complicaciones presentes al diagnóstico Clínicas Ecocardiográficas | Complicaciones en la evolución Clínicas Ecocardiográficas | Exitus (días de tratamiento) Causa de exitus |
|---|---|---|--|---|
| 1 ♂ 81a ICH 7 IRC, DM2, anemia. HTP severa, FEVI<55 | AR | IR | Fiebre persistente BH persistente | No |
| 2 ♀ 76 a ICH 8 HTP leve LET | AR Recaída EVN previa intervenida | Absceso, insuficiencia severa | Nuevo ACVA (4ª semana) BH persistente | Sí (7) Broncoaspiración |
| 3 ♀ 55a ICH 4 HTP moderada | AR | Embolismo, hemorragia cerebral Shock séptico Vegetación >10mm | BH persistente | Sí (7) Hemorragia cerebral con herniación |
| 4 ♂ 58a ICH 7 DM2, IRC | Exitus | IC IV, fracaso renal | Shock séptico | Sí (9) Shock séptico |
| 5 ♂ 67a ICH5 DM2 | Exitus | IC | | Sí (4) IC |
| 6 ♂ 83a ICH 6 Anemia, IRC HTP leve, FEVI <55 | AR | Shock séptico | | Sí (2) Atelectasia masiva pulmón izquierdo |
| 7 ♂ 78a ICH 7 IRC EI sobre 2 VP | AR | Shock séptico, ICIII, fracaso renal | | Sí (15) Shock séptico, FMO |
| 8 ♂ 78a ICH 6 DM2, IRC HTP severa 2 intervenciones cardíacas previas | AR | IC II, alteración de la conducción Fístula, insuficiencia severa | | Sí (2) Shock séptico, IC |
| 9 ♀ 74a ICH 6 Anemia, IRC HTP moderada, FEVI<55 | AR Desestimada en sesión por situación basal. | ICII, soplo, confusión Dehiscencia protésica EI 2 localizaciones y MCP | | Sí (13) IC |

| | | | | |
|---|--|--|---|---|
| 10 ♀ 87a ICH4 DM2, EPOC FEVI<55 2 cirugías cardíacas previas | AR | IC II, nuevo soplo Vegetación >10mm | BH persistente | Sí (1) IC |
| 11 ♂ 51a ICH 1 DM2, Anemia HTP moderada | AR | Shock séptico, IC, hemorragia cerebral Absceso | BH persistente | Sí (15) ACVA |
| 12 ♂ 65a ICH 5 HTP severa 3 cirugías cardíacas previas | Exitus | Shock séptico, IC III, IR Insuficiencia severa | | Sí (2) Shock séptico, IC |
| 13 ♂ 70 a ICH8 DM2, IRC | AR | IC II Absceso, pseudoaneurisma El dos localizaciones | | Sí (2) Shock séptico, IC |
| 14 ♀ 77a ICH 7 HTP moderada MCP dilatada, DAI | AR Trombopenia inducida por heparina con sangrados múltiples. | ICIII, IR Vegetación >10mm | | Sí (21) Shock hemorrágico (no relacionado) |
| 15 ♀ 83a ICH 5 Anemia FEVI<35 | AR | ICIV, Shock séptico, Hemorragia cerebral, alteración de la conducción Vegetación >10 (ETT) | IFC persistente | Sí (2) Shock séptico, FMO |
| 16 ♂ 83a ICH 6 DM2, ID HTP moderada | AR | Shock séptico, ICIII, confusión Vegetación >10mm, E V P e n 2 localizaciones | Fiebre persistente Nuevo ACVA (2ª semana) Estenosis prótesis mitral | Sí (27) Shock séptico, FMO, IC |
| 17 ♀ 80a ICH - Anemia HTP moderada | AR | IC III, confusión, IR Absceso, Insuficiencia severa | Fiebre persistente Nuevo soplo (1ª semana) BH persistente | Sí (6) IC |
| 18 ♀ 73a ICH- Anemia, IRC HTP severa, FEVI<55, IT severa | AR | Shock séptico, IR (HFVVC, intubación) Vegetación >10mm | | Sí (11) Shock séptico |

| | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------|
| 19 ♂ 59a ICH2 | AR | ACVA isquémico | Shock séptico, fiebre persistente, BH persistente | Sí (4) FMO |
| 20 ♂ 65 a ICH1 | Se decide tratamiento médico por buena evolución | Alteración de la conducción Absceso mínimo de la unión mitroaórtica | Fiebre persistente | No |
| 21 ♂ 67a ICH 3 DM2 HTP moderada | Exitus | IC, alteración de la conducción | Shock séptico BH persistente | Sí (2) IC |
| 22 ♂ 81a ICH 4 FEVI<55 | Se decide tratamiento médico por buena evolución | Pseudoaneurisma 13mm | | No |
| 23 ♂ 78a ICH EPOC FEVI<55 | AR | IC IV, Fiebre persistente | Shock séptico, fiebre persistente Absceso | No |
| 24 ♀ 76a ICH 5 IRC HTP moderada | AR | IC III Absceso | | Sí (51) IC |
| 25 ♀ 44a ICH 3 DM2 HTP moderada | AR | Shock séptico, IC, hemorragia cerebral, confusión Vegetación >10mm | Fiebre persistente BH persistente | Sí (35) Shock séptico |
| 26 ♀ 50 a ICH- | Exitus | IC III Vegetación >10mm | Fiebre persistente, shock séptico | Sí (6) FMO |
| 27 ♀ 31a ICH 0 ADVP Derivada de otro centro | Exitus Recaída de una EVN previa por SASM que requirió cirugía (cursó con hemorragia cerebral). | Shock séptico, confusión Absceso, pseudoaneurisma, insuficiencia severa | | Sí (6) Shock séptico |
| 28 ♀ 68a ICH5 HTP moderada, FEVI<55 IT severa | AR Remitido para trasplante por disfunción severa VD | IC III | | Sí (15) IC |

| | | | | |
|--|----|---|---------------------------|----------------------------------|
| 29 ♀ 67a ICH5 DM, ID, anemia, IRC | AR | Shock séptico | Absceso BH persistente | Sí (2) Shock séptico, FMO |
| 30 ♀ 53a ICH 3 | AR | Shock séptico, Hemorragia cerebral, confusión, IR Fístula, perforación, insuficiencia moderada | | Sí (3) Shock séptico |
| 31 ♂ 59a ICH 5 3 cirugías cardiacas previas | AR | Absceso, EVP 2 localizaciones | | Sí (13) IC, FMO |
| 32 ♀ 81a ICH 6 DM, EPOC HTP leve | AR | IC II, IR, ACVA isquémico Vegetación 20mm | Shock séptico | Sí (7) Shock séptico, ACVA |

Cirugía indicada no realizada. Motivos para el rechazo de la cirugía, complicaciones presentes en el momento del diagnóstico, evolución y causa de exitus en 32 episodios de EVP por SA con indicación de cirugía urgente que no fueron intervenidos.

Anexo 4.

Descripción de 17 EVP por SA tratados con los nuevos antibióticos.

| Número paciente Sexo y edad Período diagnóstico ICH | Clínica al diagnóstico Manifestaciones ecocardiográficas | Cultivos | Estudio sensibilidad | Pauta | Inicio/rescate | Complicaciones prequirúrgicas no presentes al diagnóstico | Cirugía (indicación) Tiempo del diagnóstico a la cirugía | Muerte (causa) Tiempo del diagnóstico al exitus |
|--|--|---|---|--|----------------|---|---|--|
| Paciente 1 ♀ 83 años Precoz ICH 5 Anemia Mitral metálica | ACVA hemorrágico, ICC, Shock séptico, Insuficiencia renal, lesiones cutáneas Vegetación 15mm | HC ingreso + HC 48 hs ND Cultivo valvular + | SASM CMI cloxacilina 1 µg/ml, CMI vancomicina 1 µg/ml | Daptomicin a 10 mg/kg + Imipenem 2 días | Inicio | | Indicada no realizada | Sí Shock séptico 2 días |
| Paciente 2 ♂ 70 años Intermedia ICH 8 DM, IRC Aórtica biológica Mitral nativa | Fiebre, insuficiencia renal Vegetación 10mm aórtica Absceso periaórtico Vegetación 13mm mitral I mitral moderada | HC ingreso + HC 48 hs ND Cultivo valvular ND | SARM CMI vancomicina 1 µg/ml | Daptomicin a 10mg/kg + amikacina + rifampicina 7días | Inicio | Shock séptico Bloqueo AV ICC | Indicada no realizada | Sí Shock séptico + cardiogénico 7 días |
| Paciente 3 ♂ 68 años Tardía ICH 2 DM Aórtica biológica | Fiebre, artralgias, confusión, Lesiones cutáneas Insuficiencia renal Eco inicial negativo | HC ingreso + HC 48 hs - Cultivo valvular - | SASM Estudio de sensibilidad no disponible | Daptomicin a 6 mg/kg + imipenem 42 días | Rescate * | Embolismo SNC y bazo, ICC Nuevo absceso mitral 15 mm, insuficiencia severa | Sí, electiva ESC2 13% (Mal control local) 27 días | No |
| Paciente 4 ♂ 72 años Tardía ICH 9 DM, anemia, IRC Aórtica metálica y mitral nativa | ICC, fiebre, tiritona, soplo Vegetación mitral 15mm IM moderada, absceso periaórtico | HC ingreso + HC 48 hs - Cultivo valvular + | SARM CMI vancomicina 2 µg/ml, daptomicina <0,5 µg/ml | Daptomicin a 10 mg/kg +rifampicina a 13 días | Inicio | | Sí, electiva ESC2 50% (Mal control local) 13 días | Sí Imposibilidad de salir de bomba |
| Paciente 5 ♂ 78 años Tardía ICH 7 IRC Aórtica y mitral metálicas | Sme constitucional, fiebre, artralgias, Insuficiencia renal, shock séptico, coma Vegetación mitral de 13mm | HC ingreso + HC 48 hs ND Cultivo valvular ND | SASM CMI cloxacilina 0.5 µg/ml, vancomicina 2 µg/ml | Daptomicin a 8mg/kg 16 días | Inicio | | Indicada no realizada | Sí Shock séptico 15 días |
| Paciente 6 ♂ 69 años Tardía ICH 1 Aórtica y mitral metálicas | ACVA isquémico, fiebre, artralgias Embolismo bazo y riñón. Vegetación aórtica no medida y mitral de 20mm | HC ingreso + HC 48 hs ND Cultivo valvular + | SASM CMI cloxacilina 1 µg/ml, vancomicina 1 µg/ml, daptomicina <0,5 µg/ml Válvula: CMI daptomicina 1 µg/ml | Daptomicin a 10 mg/kg +gentamicina 2 días | Inicio | | Sí, urgente ESC2 20,3% (Infección persistente) 2 días | Sí Shock séptico 13 días |

| Número paciente Sexo y edad Periodo diagnóstico ICH | Clínica al diagnóstico Manifestaciones ecocardiográficas | Cultivos | Estudio sensibilidad | Pauta | Inicio/rescate | Complicaciones quirúrgicas no presentes al diagnóstico | Cirugía (indicación) Tiempo del diagnóstico a la cirugía | Muerte (causa) Tiempo del diagnóstico al exitus |
|---|---|--|---|---|-------------------------|---|---|--|
| Paciente 7 ♀ 78 años Intermedia ICH 8 Deterioro cognitivo, ECV Mitral biológica | Disnea Vegetación 20mm Absceso IM severa | HC ingreso + HC 48 hs ND Cultivo valvular ND | SASM CMI cloxacilina 0.5µg/ml, vancomicina 1µg/ml, daptomicina <0,5 µg/ml | Daptomicin a 10 mg/kg +meropenem | Rescate ^ | Fiebre, ACVA | Indicada no realizada | Sí Neumonía aspirativa 7 días |
| Paciente 8 ♀ 76 años Tardía ICH 6 IRC Aórtica y mitral biológicas, marcapasos | Fiebre ICC Insuficiencia renal Vegetación mitral no medida | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular - | SASM estudio de sensibilidad no disponible | Daptomicin a 10 mg/kg +rifampicina 61 días | Inicio | No | Sí, electiva ESC2 7,5% (Infección persistente) 15 días | No |
| Paciente 9 ♀ 81 años Tardía ICH 6 EPOC, DM Aórtica biológica | ACVA isquémico varios territorios, fiebre, ICC, I renal. Vegetación 20mm | HC ingreso + HC 48 hs NR Cultivo valvular ND | SASM CMI cloxacilina 0.5µg/ml, vancomicina 1µg/ml, daptomicina 0.5 µg/ml | Cloxacilina, daptomicin a 10mg/kg, gentamicina, rifampicina 24 horas. Ajustado a cloxacilina+ Rifampicina otros 3 días. | Inicio (empírico) | Shock séptico | Indicada no realizada | Sí Shock séptico 7 días |
| Paciente 10 ♀ 67 años Tardía ICH 5 IRC; DM, inmunodepresión Mitral metálica | Fiebre ETE con insuficiencia leve periprotésica | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular ND | SARM. Estudio de sensibilidad no disponible. | Daptomicin a 10mg/kg + rifampicina 12 días | Inicio | Fiebre, ICC, I renal, Shock séptico Nueva vegetación de 22mm | Indicada no realizada | Sí Shock séptico 2 días |
| Paciente 11 ♂ 59 años Tardía ICH 5 Dermopatía Aórtica y mitral metálicas | Fiebre Endocarditis en varias localizaciones | HC ingreso + HC 48 hs - Cultivo valvular ND | SASM CMI cloxacilina <0.25 µg/ml vancomicina 0,5 µg/ml, daptomicina 0,25µg/ml | Daptomicin a 10mg/kg + rifampicina + 4 días. Daptomicin a + Cloxacilina +gentamicina 9 días. | Inicio | ICC, I renal Nuevo absceso 37mm, insuficiencia moderada | Indicada no realizada (3 cirugías cardiacas previas) | Sí Insuficiencia cardiaca 13 días |
| Paciente 12 ♂ 63 años Intermedia ICH 2 Dermopatía Aórtica biológica | Fiebre, shock séptico | HC ingreso + HC 48 hs ND Cultivo valvular ND | SASM Estudio de sensibilidad no disponible | Cloxacilina +gentamicina +rifampicina a 23 días Daptomicin a 10mg/kg +rifampicina a 19 días. | Tratamiento ambulatorio | ICC, I renal, alteración conducción, alt cutáneas Nuevo absceso 11mm | Electiva ESC2 3,1% (Mal control local) 10 días | No |

| Número paciente Sexo y edad Periodo diagnóstico ICH | Clínica al diagnóstico Manifestaciones ecocardiográficas | Cultivos | Estudio sensibilidad | Pauta | Inicio/rescate | Complicaciones quirúrgicas no presentes al diagnóstico | Cirugía (indicación) Tiempo del diagnóstico a la cirugía | Muerte (causa) Tiempo del diagnóstico al exitus |
|---|---|--|--|---|---|--|---|--|
| Paciente 13 ♂ 51 años Intermedia ICH 1 Aórtica y mitral metálicas | Fiebre y nódulos de Osler Vegetación 14mm | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular - | SARM. CMI vancomicina 1 µg/ml. | Vancomicina +cefepime 1 día Daptomicina +gentamicina +rifampicina 14 días Daptomicina +rifampicina a 28 días | Inicio (tras 24 horas con vancomicina) Completa ambulatorio | Nuevo embolismo SNC | Electiva ESC2 4,72% (Prevención de embolismos) 8 días | No |
| Paciente 14 ♂ 76 años Tardía ICH 7 IRC Aórtica metálica | Fiebre, ICC, I renal, shock séptico | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular NP | SASM CMI cloxacilina <0.25 µg/ml vancomicina 1 µg/ml, daptomicina 0,25 µg/ml | Daptomicina 10mg/kg 6 días Daptomicina +meropenem 3 días Daptomicina +cloxacilina +rifampicina a 5 días. | Inicio | Fiebre | No | Sí Shock séptico 11 días |
| Paciente 15 ♀ 84 años Tardía ICH 5 Aórtica biológica | Fiebre, ICC Vegetación 8mm | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular - | SASM CMI cloxacilina <0.25 µg/ml vancomicina 1 µg/ml, daptomicina 0,25 µg/ml | Daptomicina 10mg/kg 3 días Daptomicina 10mg/kg +cloxacilina +gentamicina +rifampicina a 7 días. Daptomicina 10 mg/kg 20 días. | Inicio | Fiebre Nuevo absceso 12mm | Urgente ESC2 20% (Infección persistente) 8 días | No |
| Paciente 16 ♂ 78 años Tardía ICH 6 DM, IRC Aórtica biológica | ICC, insuficiencia renal, Shock séptico, alteración de la conducción IAo severa, fistula | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular ND | SASM CMI cloxacilina 2 µg/ml, CMI vancomicina 1 µg/ml, CMI linezolid 1 µg/ml | Meropenem +linezolid 2 días | Inicio | No | Indicada no realizada | Sí Shock séptico Taponamiento cardíaco 2 días |
| Paciente 17 ♀ 53 años Tardía ICH 3 Aórtica biológica | Fiebre, ACVA hemorrágico, I renal, Shock séptico, alteraciones cutáneas Vegetación 17mm, fistula, IAo moderada | HC ingreso + HC 48 hs + Cultivo valvular ND Biopsia cerebral+ | SASM, estudio de sensibilidad no disponible. | Vancomicina +cloxacilina +gentamicina 48 horas Linezolid +gentamicina 24 horas | Rescate | No | No | Sí Shock séptico |

ICH: índice de Charlson. ACVA: accidente cerebrovascular agudo. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. HC: hemocultivos. CMI: concentración mínima inhibitoria. ND: no disponibles. SARM: Staphylococcus aureus resistente a metilina. SASM: Staphylococcus aureus sensible a metilina. DM: diabetes mellitus. IRC: insuficiencia renal crónica. IM: insuficiencia mitral. ESC2: Euroscore 2. ECV: enfermedad cerebrovascular.

*Por fiebre persistente, nueva embolia, ICC y aparición de absceso paravalvular Había recibido previamente dos pautas: vancomicina+gentamicina+rifampicina 5 días y posteriormente cloxacilina+gentamicina+rifampicina 9 días.

+ Recaída de endocarditis previa por SASM sobre válvula nativa que requirió recambio valvular. ^Por fiebre persistente y focalidad neurológica. Había recibido cloxacilina en monoterapia 14 días (Ecocardiograma transtorácico normal), reaparece la fiebre y focalidad neurológica al suspender antibiótico y se inicia daptomicina+meropenem, se realiza RMN cerebral a las 48 horas que objetiva múltiples zonas de isquemia de origen embólico.