

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

RECURRENCIA DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA: FACTORES DE RIESGO DE
RECIDIVA Y REINFECCIÓN

JORGE CALDERÓN PARRA

Madrid, 2022

Director: Antonio Ramos Martínez

ANTONIO RAMOS MARTINEZ, Doctor en Medicina, Profesor titular del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

en calidad de director del Trabajo de Tesis Doctoral titulado “**RECURRENCIA DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA: FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA Y REINFECCIÓN**” presentado por **JORGE CALDERON PARRA**, para optar al Grado de Doctor

CERTIFICA

que es un trabajo original de investigación sobre un tema de interés clínico que cumple con los requisitos legales, de metodología, rigor científico y aportaciones originales, para constituir un trabajo de Tesis Doctoral

En Madrid, a 04 de abril de 2022

Prof. Antonio Ramos Martínez

Agradecimientos

A Antonio Ramos, director, mentor y amigo. Gracias por la dedicación con entusiasmo a la medicina y a la investigación sanitaria. Gracias por la dirección, sugerencias y orientación sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por la confianza depositada en mí, por la oportunidad y por el estímulo para mejorar día a día. Por ello y por todo lo demás, gracias.

A Valentín Cuervas, por su profesionalidad y enseñanza. Gracias por el estímulo constante en la motivación para la realización de este proyecto.

A Juan Antonio Vargas por su cercanía y disponibilidad. Gracias por el buen hacer, por la ilusión y por los valores en la profesión y en la vida. El perfecto ejemplo de lo que la palabra “médico” debe significar.

Al equipo de Enfermedades Infecciosas del Hospital Puerta de Hierro. A Elena Muñéz por ser un faro de alegría y optimismo sin importar las circunstancias. A Ana Fernández por encarnar el saber y buen hacer. A Alejandro Callejas por la dedicación a enseñar. A Alberto Diaz y Sara de la Fuente por la fuerza diaria. Gracias a todos, gracias por transmitir día a día los valores, dedicación, fuerza, ilusión y alegría con los que es primordial ejercer.

Al “Equipo de Endocarditis” del Hospital Universitario Puerta de Hierro, en especial a Marta Cobo, Fernando Domínguez y Pablo García Pavía por la dedicación y por buscar constantemente la manera de mejorar la atención a los pacientes.

Gracias a todos sus integrantes, cada uno de ellos piezas fundamentales en un engranaje con funcionamiento exquisito que es un ejemplo de coordinación y trabajo en equipo para mí y para toda la institución.

A todos los grupos participantes de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (SEICAV) y al Grupo de Apoyo al Manejo de Endocarditis en España (GAMES). Gracias por la búsqueda constante de superación y de generar conocimiento. En especial gracias a Iván Adán por su inconmensurable labor en la coordinación de los diversos grupos.

A los compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Puerta de Hierro, por la inspiración transmitida y el espíritu de mejora. A mis compañeros con los que tuve el placer compartir de Residencia, en especial a mis compañeras de promoción, Ana, Patricia y Silvia, por servir de ejemplo de superación y entrega.

A mis amigos, en especial Sergio, Alfonso, Carmen, Álvaro y Dani, por ser siempre un soporte donde apoyarme.

A mis padres, por los valores y la enseñanza transmitidos. Gracias por estar siempre ahí y por orientarme en la vida.

A Nuria, mi compañera en la vida, por apoyarme sin importar las circunstancias. Gracias por enseñarme día a día lo que significa amar y compartir, ya que sin ese apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

INDICE GENERAL

Índice

Agradecimientos	5
INDICE GENERAL	7
Índice.....	8
INDICE DE ABREVIATURAS Y ACRONIMOS	13
Abreviaturas	14
1. RESUMEN	17
1.1. Introducción.....	18
1.2. Objetivos	19
1.3. Material y métodos	20
1.4. Resultados	21
1.5. Conclusiones.....	24
2. SUMMARY	25
2.2. Introduction	27
2.2. Objectives	28
2.3. Material and methods.....	29
2.4. Results	30
2.5. Conclusions.....	32
3. INTRODUCCIÓN	35
3.1. Concepto.....	36
3.2. Epidemiología	38
3.3. Patogenia y fisiopatología	41

3.3.1. Relación de la patogenia de la EI con la aparición de recurrencias	43
3.4. Microbiología	45
3.5. Diagnóstico	48
3.6. Manejo	55
3.6.1. Equipo de endocarditis	55
3.6.2. Tratamiento antimicrobiano	56
3.6.3. Tratamiento quirúrgico	59
3.7. Profilaxis y prevención secundaria	63
3.8. Recurrencias	65
3.9. Recidivas	67
3.10. Re infecciones	69
4. JUSTIFICACIÓN	71
4.1. Justificación	72
5. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	75
5.1. Hipótesis	76
5.2. Objetivos	77
6. MATERIAL Y METODOS	79
6.1. Marco del estudio: grupo GAMES	80
6.2. Diseño	82
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y muestra	83
6.4. Variables recogidas	84
6.5. Definiciones	87
6.6. Análisis estadístico	91
6.7. Aspectos éticos	92
7. RESULTADOS	93

7.1. Descripción general.....	94
7.2. Factores asociados a recurrencia	98
7.2.1. Factores asociados a recurrencia en pacientes UDVP	102
7.3. Factores asociados a recidivas	106
7.3.1. Factores asociados a recidivas en EI enterococica.....	110
7.3.2. Factores asociados a recidivas en EI nosocomial.....	114
7.3.3. Factores asociados a recidivas en pacientes no operados	118
7.4. Factores asociados a reinfecciones	122
7.4.1. Relación entre la etiología de EI índice y reinfección	126
7.4.2. Factores asociados a reinfección en EI por anaerobios.....	127
7.4.3. Factores asociados a reinfección en cirrosis hepática	132
7.4.4. Factores asociados a reinfección en EI protésica	135
7.5. Características de las recurrencias	140
8. DISCUSIÓN	145
8.1. Descripción general.....	146
8.2. Factores asociados a recurrencias.....	149
8.2.1. Factores asociados a recurrencias en pacientes UDVP	150
8.3. Factores asociados a recidivas	153
8.3.1. Factores asociados a recidivas en EI enterococica.....	155
8.3.2. Factores asociados a recidivas en EI nosocomial.....	157
8.3.3. Factores asociados a recidivas en pacientes no operados	159
8.4. Factores asociados a reinfecciones	162
8.4.1. Relación entre la etiología de EI índice y reinfección	164
8.4.2. Factores asociados a reinfección en EI por anaerobios.....	165
8.4.3. Factores asociados a reinfección en cirrosis hepática	167

8.4.4. Factores asociados a reinfección en EI protésica	168
8.5 Características de las recurrencia	171
9. LIMITACIONES	175
9.1. Limitaciones del trabajo.....	176
10. CONCLUSIONES.....	179
11. BIBLIOGRAFÍA	181
12. ANEXOS	201
12.1. Anexo I: Cuaderno de Recogida de Datos	202
12.2. Anexo II: Hoja de Consentimiento Informado.....	221

INDICE DE ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

Abreviaturas

EI: Endocarditis Infecciosa

EIP: Endocarditis Infecciosa sobre válvula Protésica

EIN: Endocarditis Infecciosa sobre válvula Natural

TAVI: Válvula aortica implantada transcatéter

DCEI: Dispositivo cardiaco electrónico implantable

ETNB: Endocarditis trombótica no bacteriana

SA: *Staphylococcus aureus*

SCoN: Estafilococos coagulasa-negativos

BGN: Bacilos gram-negativos

HACEK: *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*

HC: Hemocultivos

EIHCN: Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos

ETT: Ecocardiograma transtorácico

ETE: Ecocardiograma transesofágico

TAC: Tomografía axial computarizada

PET: Tomografía por emisión de positrones

GAMES: Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis en España

ICE: International Collaboration in Endocarditis

EI-ACS: Endocarditis Infecciosa asociada a cuidados sanitarios

SNC: Sistema nervioso central

NYHA: New York Heart Association

CDR: Cuaderno de recogida de datos

UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral

RIQ: Rango intercuartílico

OR: *Odds ratio*

IC: Intervalo de confianza

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

1. RESUMEN

1.1. Introducción

La recurrencia de la endocarditis infecciosa es una complicación frecuente y que conlleva un aumento de su mortalidad. Aún con las terapias modernas y las medidas profilácticas, entre el 5 y 10% de los pacientes presentarán una recurrencia.

Los episodios de recurrencia se pueden clasificar en recidiva o reinfección, con diferencias significativas en su fisiopatología y, por lo tanto, en su abordaje. Las reinfecciones serían episodios nuevos de endocarditis infecciosa producidos por nuevos fenómenos de bacteriemias, frecuentemente en pacientes con predisposición o factores de riesgo para las mismas. En el caso de las recidivas, estas constituirían la recaída del mismo microorganismo debido a la ausencia de una erradicación completa de la infección inicial. Así, queda claro que, cuando una recurrencia es causada por un microorganismo de distinta especie al inicial, se trata de una reinfección. Sin embargo, cuando es causada por la misma especie microbiológica, puede tratarse tanto de una recidiva como de una reinfección. Estudios moleculares han demostrado que si la recurrencia ocurre en los 6 primeros meses tras el episodio inicial con toda posibilidad corresponde a una recidiva, siendo incierta la clasificación si ocurre más tarde.

Hasta la fecha, los pocos estudios existentes sobre la recurrencia de la endocarditis infecciosa no diferencian recidiva de reinfección. Además, a fecha de desarrollo de este trabajo, ningún estudio distinguía factores asociados específicamente a una u otra entidad, aún cuando su patogenia es tan diferente.

Además, históricamente, la recurrencia afectaba en mayor proporción a pacientes usuarios de drogas por vía parenteral. Sin embargo, en estudios más recientes se ha comprobado un perfil cambiante del paciente con endocarditis infecciosa, con disminución drástica del porcentaje de pacientes usuarios a drogas por vía parenteral, junto con la presencia de pacientes de mayor edad, con mayores comorbilidades y con mayor frecuencia de cirugía cardíaca previa. Los estudios sobre factores asociados a recurrencia datan de hace 10 años, por lo que pueden no reflejar la situación epidemiológica actual.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido evaluar los factores de riesgo asociados a la aparición de recurrencias tras un episodio inicial o índice de endocarditis infecciosa. Este trabajo tuvo como objetivo primario distinguir los factores de riesgo asociados específicamente a recidivas y a reinfecciones.

Como objetivos secundarios, nos planteamos describir la epidemiología e incidencia actual de recurrencias, diferenciando específicamente entre recidivas y reinfecciones. En el caso de las reinfecciones, planteamos como objetivo analizar la posible relación entre el microorganismo del primer episodio con el microorganismo de la reinfección. Adicionalmente, describir las características clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y pronósticas de los episodios de recurrencia.

1.3. Material y métodos

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico con datos extraídos de la cohorte GAMES (Grupo de Apoyo para el Manejo de la Endocarditis en España). La cohorte GAMES es un registro mantenido por 35 hospitales de toda la geografía española, incluyendo tanto centros terciarios como comarcales.

Para este proyecto, se incluyeron los datos de los pacientes registrados en la cohorte GAMES con diagnóstico de primer episodio de endocarditis infecciosa definida, según los criterios modificados de Duke, entre enero de 2008 y junio de 2018, mayores de 18 años, y que no hubieran fallecido durante el ingreso. Se excluyeron aquellos pacientes en los que no hubiera datos de seguimiento o que hubieran fallecido durante el primer año por motivo distinto a una recurrencia.

En cada centro, investigadores pertenecientes a los “equipos de endocarditis” rellenan un formulario estandarizado de recogida de datos incluyendo datos clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos, pronósticos y de seguimiento.

Se definió recurrencia la aparición de un nuevo episodio de endocarditis infecciosa durante el seguimiento. Las recurrencias se clasificaron como reinfecciones si fueron causadas por un microorganismo distinto al del episodio índice, y como recidiva si fue causada por el mismo microorganismo en los primeros 6 meses tras el episodio índice. Dado que no se disponía de estudios moleculares,

aquellas recurrencias causadas por el mismo microorganismo tras más de 6 meses del episodio inicial no pudieron ser clasificadas ni como recidiva ni como reinfección.

Se compararon las características de los episodios índice de endocarditis infecciosa en función de si los pacientes presentaron recurrencia o no. Aquellas variables clínicas y estadísticamente significativas en el análisis univariable fueron incluidas en un modelo de regresión logística multivariable. Se realizaron comparaciones similares en función de si los pacientes presentaron específicamente recidiva versus episodio único, y reinfección versus episodio único. Igualmente, se realizó una descripción de los episodios de recurrencia.

1.4. Resultados

Se registraron 2.816 primeros episodios de endocarditis infecciosa definida no fallecidos durante el ingreso. Durante los primeros 12 meses, 265 (9,4%) fallecieron por causa distinta a recurrencia y en 269 (9,6%) no hubo datos de seguimiento. La mediana de seguimiento de los 2.282 pacientes finalmente incluidos fue de 3,4 años (rango intercuartílico 1-6,25 años).

Durante el seguimiento, 130 pacientes (5,7%) tuvieron una recurrencia de endocarditis infecciosa, suponiendo un riesgo de recurrencia de 6,2 casos por 1.000 pacientes/año. La aparición de recurrencia fue más frecuente cuando el episodio

índice ocurrió en el periodo 2008-2012 versus 2013-2018 (6,7% vs 4,1%, $p=0,009$).

De los pacientes con recurrencias, 70 (3,1% del total) fueron clasificados como reinfecciones y 38 (1,7% del total) como recidivas. Los 22 (0,9% del total) restantes no pudieron ser clasificados en reinfección o recidiva.

Los factores independientemente asociados a recurrencia fueron cirrosis hepática (OR 2,65, IC 95% 1,56-4,47, $p<0,001$) y endocarditis protésica (OR 1,65, IC 95% 1,12-2,44, $p=0,011$). Las recurrencias fueron más frecuentes en pacientes usuarios a drogas por vía parenteral (14,5% versus 5,4%, $p=0,004$), aunque esta asociación no pudo comprobarse en el modelo de regresión multivariable (OR 2,20, IC 95% 0,97-5,27, $p=0,067$), probablemente por el bajo número usuarios a drogas por vía parenteral incluidos en la cohorte ($n=55$).

En cuanto a recidivas, los factores independientemente asociados las mismas fueron endocarditis nosocomial (OR 2,67, IC 95% 1,37-5,29, $p=0,010$), endocarditis enterocócica (OR 3,01, IC 95% 1,51-6,01, $p=0,003$), bacteriemia persistente (OR 2,37, IC 95% 1,05-5,36, $p=0,039$) y cirugía cardíaca no realizada (OR 4,35, IC 95% 1,89-10,0, $p=0,001$).

En cuanto a reinfecciones, los factores independientemente asociados a las mismas incluyeron cirrosis hepática (OR 3,00, IC 95% 1,57-5,81, $p=0,001$), neoplasia activa (OR 2,31, IC 95% 1,26-4,24, $p=0,007$), endocarditis protésica (OR 1,79, IC 95% 1,06-3,03, $p=0,028$) y endocarditis por anaerobios (OR 4,05, IC

95% 1,34-12,30, $p=0,013$). Tras un episodio índice de endocarditis enterocócica, la reinfección fue más frecuentemente causada por *Staphylococcus spp* en comparación con episodios índices de otras etiologías (62,5% vs 19,4%, $p=0,017$). Hubo tendencia a una mayor frecuencia de reinfecciones por *Streptococcus spp* y/o *Enterococcus spp* tras un episodio índice de endocarditis estreptocócica (63,2% vs 45,0%, $p=0,096$), y de reinfecciones por *Streptococcus spp* tras episodios índice de endocarditis estafilocócicas (35,0% vs 22,0%, $p=0,140$).

Por último, en cuanto a las características de las recurrencias, se disponían de datos clínicos de 101 de los 130 pacientes. Un 60,4% ($n=61$) fueron endocarditis protésica, con afectación aórtica más frecuente que mitral (51,5% y 37,6% respectivamente). La adquisición relacionada con el ámbito sanitario se dio en el 49,5% ($n=50$). Las etiologías más frecuentes fueron *Enterococcus faecalis* (26,7%, $n=27$), *Streptococcus spp* (21,8%, $n=22$), estafilococos coagulasa negativos (14,8%, $n=15$), *Staphylococcus aureus* (13,8%, $n=14$) y bacilos gram-negativos (4,0%, $n=4$). Se realizó cirugía cardíaca en el 53,4% ($n=54$) de las recurrencias, y la mortalidad fue de 13,9% ($n=14$). Presentaron secuelas el 29,9% de los supervivientes ($n=26/87$), y se produjo un tercer episodio en el 10,3% ($n=9/87$). La aparición de nueva recurrencia tras una segunda endocarditis fue más frecuente que tras el primer episodio (10,3% vs 5,7%, $p=0,047$).

1.5. Conclusiones

Las recurrencias de la endocarditis infecciosa son una complicación frecuente de la misma, presentando importante morbimortalidad, aunque su incidencia puede estar disminuyendo en relación con el mejor manejo de esta infección.

Las recidivas producirían por ausencia en la erradicación completa de la infección. La etiología enterocócica, adquisición nosocomial, la presencia de bacteriemia persistente y la no realización de cirugía cardíaca asociaron un mayor riesgo de recidivas.

Las reinfecciones se producirían ante nuevos episodios de bacteriemia en pacientes predispuestos. Los antecedentes de cirrosis hepática y neoplasia, así como la presencia de material protésico y la etiología anaeróbica del primer episodio asociaron un mayor riesgo de reinfección. Además, la etiología del primer episodio puede condicionar el microorganismo causante de reinfección. Así, en las EI enterocócicas fue más frecuente la reinfección estafilocócica, y hubo tendencia a mayor frecuencia de reinfecciones enterocócicas y/o estreptocócicas en las endocarditis estreptocócicas, y a mayor frecuencia de reinfección enterocócica en las endocarditis estafilocócicas.

Por último, las recurrencias tuvieron elevada frecuencia de necesidad de cirugía cardíaca e importante mortalidad. La aparición de un tercer episodio y la presencia de secuelas fueron frecuentes.

2. SUMMARY

2.2. Introduction

The recurrence of infective endocarditis is a frequent complication and leads to increased mortality. Even with modern therapies and prophylactic measures, 5-10% of patients will present a recurrence.

Recurrences can be classified as relapse or reinfection, with significant differences in their pathophysiology and, therefore, in their management. Reinfections would be new episodes of infective endocarditis produced by new bacteremia episodes, frequently in patients with predisposition or risk factors for such episodes. In the case of relapses, these would constitute a recidivism of the same microorganism due to the absence of complete eradication of the initial infection. Thus, when a recurrence is caused by a microorganism of a different species from the initial one, it is definitely a reinfection. However, when it is caused by the same microbiological species, it can be either a relapse or a reinfection. Molecular studies have shown that if the recurrence occurs within the first 6 months after the initial episode, it is most likely a relapse. When it occurs later, the classification would be uncertain these molecular studies.

To date, the few available studies on recurrences of infectious endocarditis do not differentiate between relapse and reinfection. Moreover, at the time of development of this work, no previous study distinguished factors specifically associated with one or the other, even though their pathogenesis is completely different.

In addition, historically, recurrences affected a greater proportion of patients who were parenteral drug users. Nevertheless, recent studies have shown a changing profile of the patient with infective endocarditis, with a drastic decrease in the percentage of patients who are parenteral drug users, together with the presence of older patients, with greater comorbidities and with a higher frequency of previous cardiac surgery. However, studies on factors associated with recurrences date from 10 years ago, and therefore may not reflect the current epidemiological situation.

2.2. Objectives

The main objective of this doctoral thesis was to evaluate the risk factors associated with the development of recurrences after an initial or index episode of infective endocarditis. The primary objective of this work was to distinguish the risk factors specifically associated with relapses and reinfections.

As secondary objectives, we aimed to describe the current epidemiology and incidence of recurrences, differentiating between relapses and reinfections. In the case of reinfections, we propose to analyze the possible relationship between the etiology of the first episode and the microorganism of the reinfection. In addition, we describe the clinical, microbiological, echocardiographic, and prognostic characteristics of recurrent episodes.

2.3. Material and methods

We conducted a multicenter prospective cohort study with data extracted from the GAMES cohort (“Grupo de Apoyo para el Manejo de la Endocarditis en España”). The GAMES cohort is a registry maintained by 35 hospitals throughout Spain, including both tertiary and regional centers.

For this study, we included data from patients registered in the GAMES cohort with a diagnosis of first episode of defined infective endocarditis, according to the modified Duke criteria, between January 2008 and June 2018. We include patients older than 18 years of age and who did not die during admission. Patients with no follow-up data or who died during the first year for reasons other than recurrence were excluded.

At each center, investigators belonging to the "endocarditis teams" completed a standardized data collection form including clinical, microbiological, echocardiographic, prognostic and follow-up data.

A recurrence was defined as the appearance of a new episode of infective endocarditis during follow-up. Recurrences were classified as reinfections if they were caused by a different microorganism to that of the index episode, and as relapses if they were caused by the same microorganism during the first 6 months after the index episode. Since molecular studies were not available, those recurrences caused by the same microorganism later than 6 months after the initial episode could not be classified as either a relapse or a reinfection.

The characteristics of the index episodes of infective endocarditis were compared according to whether the patient presented recurrence or not. Those variables that were clinically and statistically significant in the univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model. Similar comparisons were made according to whether patients specifically presented relapse versus single episode, and reinfection versus single episode. A description of the recurrence episodes was also conducted.

2.4. Results

A total of 2,816 first episodes of definite infective endocarditis without death during admission were recorded. During the first 12 months, 265 (9.4%) died of causes other than recurrence and 269 (9.6%) were lost to follow-up. Median follow-up of the 2,282 patients finally included was 3.4 years (interquartile range 1-6.25 years).

During follow-up, 130 patients (5.7%) had a recurrence of infective endocarditis, representing a rate of 6.2 cases per 1,000 patients/year. The appearance of recurrence was more frequent when the index episode occurred in the period 2008-2012 versus 2013-2018 (6.7% vs. 4.1%, $p=0.009$).

Among the patients with recurrences, 70 (3.1% of the total) were classified as reinfections and 38 (1.7% of the total) as relapses. The remaining 22 (0.9% of the total) could not be classified either as reinfections or recurrences.

The factors independently associated with recurrence were liver cirrhosis (OR 2.65, 95% CI 1.56-4.47, $p < 0.001$) and prosthetic endocarditis (OR 1.65, 95% CI 1.12-2.44, $p = 0.011$). Recurrences were more frequent in patients who were parenteral drug users (14.5% versus 5.4%, $p = 0.004$), although this association could not be verified in the multivariate regression model (OR 2.20, 95% CI 0.97-5.27, $p = 0.067$), due to the small number of parenteral drug users included in the cohort ($n = 55$).

Regarding relapses, the factors independently associated with these were nosocomial endocarditis (OR 2.67, 95% CI 1.37-5.29, $p = 0.010$), enterococcal endocarditis (OR 3.01, 95% CI 1.51-6.01, $p = 0.003$), persistent bacteremia (OR 2.37, 95% CI 1.05-5.36, $p = 0.039$) and cardiac surgery not performed (OR 4.35, 95% CI 1.89-10.0, $p = 0.001$).

Regarding reinfections, factors independently associated with these included liver cirrhosis (OR 3.00, 95% CI 1.57-5.81, $p = 0.001$), active neoplasia (OR 2.31, 95% CI 1.26-4.24, $p = 0.007$), prosthetic endocarditis (OR 1.79, 95% CI 1.06-3.03, $p = 0.028$) and anaerobic endocarditis (OR 4.05, 95% CI 1.34-12.30, $p = 0.013$). After an index episode of enterococcal endocarditis, reinfection was more frequently caused by *Staphylococcus spp* compared to index episodes of other etiologies (62.5% vs. 19.4%, $p = 0.017$). There was also a trend towards a higher

frequency of reinfections by *Streptococcus spp* and/or *Enterococcus spp* after an index episode of streptococcal endocarditis (63.2% vs 45.0%, $p=0.096$), and of reinfections by *Streptococcus spp* after index episodes of staphylococcal endocarditis (35.0% vs 22.0%, $p=0.140$).

Lastly, regarding the recurrences' characteristics, clinical data were available in 101 of the 130 patients with recurrences. A total of 60.4% ($n=61$) were prosthetic endocarditis with aortic involvement more frequent than mitral (51.5% and 37.6% respectively). Healthcare-related acquisition occurred in 49.5% ($n=50$). The most frequent etiologies were *Enterococcus faecalis* (26.7%, $n=27$), *Streptococcus spp* (21.8%, $n=22$), coagulase-negative staphylococci (14.8%, $n=15$), *Staphylococcus aureus* (13.8%, $n=14$) and gram-negative bacilli (4.0%, $n=4$). Cardiac surgery was performed in 53.4% ($n=54$), and mortality was 13.9% ($n=14$). There were sequelae in 29.9% of survivors ($n=26/87$), and a third episode occurred in 10.3% ($n=9/87$). The appearance of a new recurrence after a second endocarditis was more frequent than after the first episode (10.3% vs. 5.7%, $p=0.047$).

2.5. Conclusions

Recurrences of infective endocarditis are a common complication of this disease, presenting important morbimortality, although its incidence may be decreasing in relation to the improvement in its management.

Relapses would occur due to the absence of complete eradication of the infection. Enterococcal etiology, nosocomial acquisition, the presence of persistent bacteremia and the absence of cardiac surgery were associated with a higher risk of relapse.

On the other hand, reinfections would occur with new episodes of bacteremia in predisposed patients. A history of liver cirrhosis and neoplasia, as well as the presence of prosthetic material and the anaerobic etiology of the first episode were associated with a higher risk of reinfection. In addition, the etiology of the first episode may influence the microorganism causing the reinfection. Thus, after enterococcal infective endocarditis, staphylococcal reinfection was frequent. There was a trend toward a higher frequency of enterococcal and/or streptococcal reinfection in streptococcal endocarditis, and a higher frequency of enterococcal reinfection in staphylococcal endocarditis.

Finally, recurrences were associated with a high frequency of cardiac surgery and high mortality. The appearance of a third episode and the presence of sequelae were frequent.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Concepto

La endocarditis infecciosa (EI) hace referencia a la afectación del endotelio cardiaco por un proceso infeccioso, con invasión del tejido endotelial por microorganismos (1,2). En la mayoría de las ocasiones son las válvulas cardiacas las estructuras afectadas (1), viéndose en raras ocasiones endocarditis que afectan a endocardio de pared libre o septal (endocarditis murales) (3).

La EI es una infección infrecuente, pero con muy elevada morbimortalidad, estimándose que el 20-30% de los pacientes en nuestro medio fallecen durante el ingreso (4,5). Además, los supervivientes padecen frecuentes secuelas que llegan a ser discapacitantes (6,7). Un porcentaje importante de pacientes, estimado en torno al 20%, fallece durante el seguimiento (5,8), siendo una de las principales causas de este fallecimiento la recurrencia de EI (9).

Existen varias clasificaciones de la EI, siendo la más empleada en tiempos pasados según la evolución clínica; aguda, subaguda o crónica (10). Con el desarrollo de la medicina moderna y sus posibilidades, esta clasificación ha dejado de ser tan relevante en la práctica clínica. Así, actualmente las clasificaciones más trascendentes, por sus implicaciones pronóstico-terapéutica, serían las basadas en la etiología (p, ej., endocarditis estafilocócica, enterocócica, estreptocócica, etc.) y las basadas en la localización (endocarditis sobre válvula natural, endocarditis protésica, endocarditis sobre dispositivo cardiaco, etc.).

Para el desarrollo de un episodio de EI se necesita la concurrencia de varios factores que serán detallados en apartados posteriores y cuyo conocimiento será importante para entender los mecanismos que llevan a los pacientes a poder presentar recurrencias de la infección.

3.2. Epidemiología

La incidencia de esta patología es difícil de estimar y depende en gran medida del perfil de paciente estudiado. En nuestro medio, un estudio reciente sitúa la incidencia de EI en 3,5 casos por 100.000 habitantes (11). Otros estudios recientes en nuestro medio sitúan la incidencia en 6,4 casos por 100.000 habitantes (12), suponiendo cerca de 1 caso por 1.000 ingresos y un 3,5% del total de bacteriemias. Fuera de nuestro medio, varios trabajos han situado la incidencia entre 3 y 15 casos por 100.000 habitantes (13–16), con una incidencia en aumento en los últimos 20 años (14,15,17). Aunque, como veremos, el perfil de paciente y la microbiología de la EI han ido cambiando a lo largo de los años.

Sin embargo, la incidencia es muy distinta en distintos pacientes, pudiendo distinguirse dos grandes grupos:

- **Pacientes con válvulas protésicas:** estos pacientes son los que presentan mayor riesgo de EI. La presencia de un objeto extraño (prótesis valvular) hace muy fácil a las bacterias colonizar la superficie endocárdica y formar rápidamente biofilms (18). Se estima que el 1-6% de los pacientes con válvulas protésicas desarrollarán un episodio de EI, con una incidencia anual en torno a los 10 casos por 1.000 pacientes/año (19,20). Este riesgo es similar para los pacientes con válvula aortica implantada transcater (TAVI) (21) y también se encuentra aumentado en pacientes con dispositivos cardiacos electrónicos implantables (DCEI), como marcapasos o desfibriladores (22). Estos pacientes suelen presentar, además,

contacto con hospitales, lo que les predispone a padecer bacteriemias de origen hospitalario (como infecciones relacionadas con catéter) que pueden acabar infectando el material protésico con relativa frecuencia (23,24). Se ha visto que la EIP supone aproximadamente un cuarto del total de EI (4).

- **Pacientes con válvulas naturales:** estos pacientes presentan un riesgo menor y la posibilidad de endocarditis se verá influida por la presencia de otros factores de riesgo (25,26). Clásicamente, entre estos factores de riesgo que más se asociaban al desarrollo de EI sobre válvula natural (EIN) se podían destacar el uso de drogas vía parenteral (UDVP) (27), pobre higiene dental (28,29), valvulopatías previas (30–33), cardiopatía congénita (34), EI previa (35), etc. Sin embargo, actualmente predominan otra serie de factores asociados al envejecimiento y mayor complejidad de los pacientes (36), como pueden ser la edad, inmunosupresión, hemodiálisis (37), o cirrosis hepática (38), todos ellos asociados a un mayor contacto con los hospitales (23). La presencia de vías venosas y otros catéteres se ha asociado a riesgo aumentado de EI (39,40).

En las últimas décadas, además, se ha visto un incremento en los casos con adquisición relacionada con la atención sanitaria (23), tanto nosocomiales como no nosocomiales. Actualmente pueden suponer hasta un tercio de todos los casos. El comentado envejecimiento de la población y su mayor complejidad, así como la mayor cantidad de procedimientos (catéteres, marcapasos, diálisis, etc.) han influido en este incremento.

La tabla 1 resume los principales factores de riesgo para el desarrollo de EI, tanto para pacientes con y sin válvula protésica.

Factores relacionados con el paciente	Comorbilidades cardiacas	Comorbilidades extracardiacas
Edad	Válvula cardiaca protésica	Inmunosupresión
Género masculino	TAVI	Hemodiálisis
Usuarios de drogas vía parenteral	Valvulopatía natural (por. ej., valvulopatía reumática, prolapso mitral, etc.)	Presencia de catéteres (p. ej., vías venosas centrales y periféricas)
Mala higiene dental	DCEI	Cirrosis hepática
	EI previa	VIH
	Insuficiencia cardiaca	Cáncer

Tabla 1: Factores de riesgo para el desarrollo de EI. Adaptado de referencias 18-40. TAVI: Válvula aortica implantada transcater. DCEI: Dispositivo cardiaco electrónico implantable. EI: Endocarditis infecciosa. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

3.3. Patogenia y fisiopatología

Son múltiples los factores que intervienen en el desarrollo de la endocarditis infecciosa. Influyen tanto alteraciones del endotelio, mecanismos trombóticos, sistema inmunitario, origen periférico de la bacteriemia y propiedades del microorganismo que facilitan su adhesión al endocardio. En cada uno de estos factores median múltiples mecanismos que no son del todo conocidos. Se piensa que, en general, el desarrollo de la endocarditis se produce en 5 fases:

- **Lesión endotelial primaria:** aunque en algunas ocasiones se pueden diagnosticar El sobre endotelio aparentemente sano, en la mayoría de los casos debe de existir una alteración anatómica inicial en el endotelio, como patologías valvulares (degeneración, insuficiencia, estenosis, presencia de material protésico, cicatriz de El previa, etc.). La importancia de esta lesión primaria se demuestra que, en general, es casi imposible producir endocarditis experimental en modelos animales sin que exista una lesión en el endotelio antes de inocular la bacteria (41,42).
- **Formación de Endocarditis Trombótica No Bacteriana (ETNB):** la lesión endotelial primaria favorece la adhesión de plaquetas y fibrina (41–44). La adhesión plaquetaria se ve iniciada por flujos de alta presión, regurgitantes y/o turbulentos sobre la zona de la lesión endotelial. El trombo se formará preferentemente en la zona de inicio del flujo, esto es, cara auricular para válvulas mitral y tricúspidea y cara ventricular para válvulas aortica y pulmonar.

- **Bacteriemia transitoria o inadvertida:** un microorganismo puede alcanzar el torrente circulatorio a través de múltiples focos, ya sea mediante una infección franca o a través de bacteriemias inadvertidas, como infecciones/sangrados dentales, lesiones cutáneas, presencia de catéteres, intervenciones gastrointestinales o genitourinarias, inyección de drogas intravasculares, etc.
- **Adhesión microbiana al trombo valvular:** un microorganismo que alcance el torrente circulatorio puede llegar a adherirse, por distintos mecanismos complejos específicos para cada género y especie, a la zona de ETNB previamente generada (45,46). Estos diversos mecanismos especie-dependiente explican la diferente predisposición de diversas bacterias a producir o no endocarditis infecciosa (46,47). Como hemos explicado, la mayoría de los microorganismos necesitan de una lesión endotelial y trombo previo para su adhesión, salvo alguna excepción de microorganismos altamente virulentos, como *Staphylococcus aureus* (48), que pueden inducir una inflamación en endotelio previamente sano (49), produciendo expresión de fibronectina (50) y adhesión a la misma (51).
- **Crecimiento de la vegetación:** una vez adherido el microorganismo en el trombo, se produce una fase de crecimiento bacteriano lo que, a su vez, produce una mayor activación de la coagulación con mayor depósito de fibrina y plaquetas (43,44,52). Se produce además una inflamación local con presencia de neutrófilos y otras células y moléculas del sistema

inmune (53,54). Sin embargo, gracias al “nido” de plaquetas y fibrina, así como a la formación de un biofilm, la acción del sistema inmune sobre estas bacterias (así como la de los antibióticos) es poco eficaz (49,55), por lo que se produce el crecimiento del tamaño de la vegetación.

Una vez formada la vegetación de la EI, las manifestaciones clínicas de esta infección se pueden explicar por 4 procesos (1,17,56–58). En primer lugar, la bacteriemia constante por infección endovascular da lugar a síntomas de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, síndrome constitucional, sepsis, etc.). En segundo lugar, la proliferación local de la infección puede producir daño estructural cardíaco, dando insuficiencia y/o estenosis valvular, insuficiencia cardíaca, arritmias, etc. En tercer lugar, el desprendimiento de un fragmento de la vegetación puede producir émbolos en virtualmente cualquier localización de la anatomía. Por último, el estímulo de una respuesta inmune humoral puede dar lugar a la producción de inmunocomplejos y originar fenómenos inmunológicos (presencia de factor reumatoide o serología de sífilis falsamente positivos, esplenomegalia, glomerulonefritis, algunas manifestaciones cutáneas, etc.).

3.3.1. Relación de la patogenia de la EI con la aparición de recurrencias

A través del conocimiento de estos los mecanismos de patogenia y fisiopatología mencionados, podremos entender fácilmente cuales son las circunstancias que llevan a un paciente a presentar una recurrencia de la endocarditis infecciosa, ya sea recidiva o reinfección.

En primer caso, la escasa acción del sistema inmune en el seno de la vegetación (49), así como la difícil penetrancia de los antibióticos (55), pueden impedir la erradicación bacteriana completa. Se puede producir una aparente resolución sintomática del cuadro, pero, la persistencia de escasas colonias bacterianas viables acaba provocando un nuevo crecimiento de la vegetación (59). Esto se produce, generalmente, en los primeros 6 meses desde el primer episodio (56,60). Por lo tanto, el factor fundamental que favorecerá las recidivas será el fracaso en conseguir la esterilización de la vegetación inicial.

En el caso de la reinfección, persisten tanto la lesión endotelial secundaria a la primera EI como aquella lesión que facilitó el primer episodio, por lo que se vuelve a formar la ETNN, en muchas ocasiones tras los primeros 6 meses (61). A través de nuevos episodios de bacteriemias transitorias o inadvertidas, se vuelve a producir la adhesión de una nueva especie bacteriana y nuevo crecimiento (9,56,61). Así, el factor fundamental que favorecerá las reinfecciones será la presencia de nuevos episodios de bacteriemia.

3.4. Microbiología

La microbiología de la EI es variada. Los principales microorganismos causantes de estas infecciones son estafilococos, tanto *Staphylococcus aureus* (SA) como estafilococos coagulasa negativos (SCoN), estreptococos y enterococos. Otros microorganismos menos frecuentes incluyen bacilos gram-negativos (BGN), tanto HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) como no HACEK, hongos, micobacterias, anaerobios, etc. La microbiología es cambiante según se trate de EIN o EIP, como se muestra en la tabla 2.

De forma global, los estafilococos son los microorganismos más frecuentes en la EI (40-50% del total) (4,62). Existe un predominio de SA en la mayoría de las series, correspondiendo al 30-40% del total de EI. Sin embargo, reportes recientes han comprobado un aumento del porcentaje de los casos de SCoN, probablemente relacionado a la cada vez mayor presencia de dispositivos cardiacos y procedimientos llevados a cabo en los pacientes (19,39,63).

Los segundos en frecuencia son los estreptococos (4,62). Clásicamente han supuesto un 30-40% de las endocarditis, aunque su frecuencia ha disminuido en las series más recientes (13). Dentro de estos, se ha visto que distintas especies de estreptococo tienen diferente predisposición a causar endocarditis (64). Así, *Streptococcus gallolyticus* y algunas especies de *S. viridans* (incluyendo *S. mutans*, *S. gordonii* y *S. sanguinis*) tienen un mayor riesgo, mientras que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalaciae* tienen menor riesgo (64).

Microorganismo	Murdoch et al (2009, EIN) (62)	Wang et all (2008)(19)		Calderón-Parra et al (2021, ambas) (39)
		EIP precoz	EIP tardía	
<i>Staphylococcus spp.</i>	42%	52,9%	38,3%	44,5%
<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	31%	35,9%	18,4%	25,6%
<u>SCoN</u>	11%	17,0%	19,9%	18,9%
<i>Streptococcus spp.</i>	29%	3,8%	22,3%	28,3%
<u>Estreptococo del grupo viridans</u>	17%	1,9%	10,3%	ND
<u><i>Streptococcus gallolyticus</i></u>	7%	1,9%	6,7%	ND
<u>Otros estreptococos</u>	5%	0	4,2%	ND
<i>Enterococcus spp</i>	11%	7,5%	12,7%	15,3%
BGN	4%	4,7%	2,7%	4,0%
<u>BGN HACEK</u>	2%	0	1,4%	1,4%
<u>BGN No-HACEK</u>	2%	4,7%	1,2%	2,6%
Hongos	2%	9,4%	3,3%	1,8%
Otros microorganismos	3%	0%	3,0%	4,7%
Polimicrobiana	1%	0	1,8%	1,7%
Sin etiología	8%	17,0%	12,4%	3,6%

Tabla 2: Descripción microbiológica de las EI según algunas cohortes recientes con gran número de pacientes. Adaptado de las referencias 62 (n=2.781), 19 (n=2.670) y 39 (n=3.910) EI: Endocarditis infecciosa. EIN: Endocarditis infecciosa sobre válvula natural. EIP: Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica. ND: No diferenciado

La endocarditis enterococica es la tercera en frecuencia, siendo causada de forma mucho más frecuente por *Enterococcus faecalis* que por *E. faecium* u otras especies (65). En consecuencia, a la mayor edad y comorbilidad de los pacientes, la incidencia de este microorganismo se ha visto aumentada en las últimas dos décadas, desde causar menos del 5% (66) a casi el 20% (62,65).

Las endocarditis causadas por otros microorganismos son menos frecuentes, suponiendo menos del 10% en conjunto. Dentro de estos microorganismos, destaca variantes nutricionales de estreptococos (*Abiotrophia* y *Granulicatella*) (67), BGN no HACEK (39), BGN HACEK (68), bacterias anaerobias (69), micobacterias y hongos (70,71).

Por último, en un porcentaje de los casos no obtendremos diagnóstico con los hemocultivos (HC), Las EI con HC negativos (EIHCN) suponen aproximadamente el 10-15% de los casos, aunque su prevalencia es muy cambiante en distintos medios (72,73). Su principal causa es un germen habitual, pero habiendo recibido antibiótico previamente a la extracción de los HC, aunque también pueden ser causadas por microorganismos de difícil cultivo, tales como *Coxiella burnetti*, *Legionella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Brucella*, *Tropheryma whipplei*, etc.

3.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la endocarditis se inicia por la sospecha clínica a partir de un cuadro compatible, especialmente en pacientes predispuestos, y se seguirá con la realización de pruebas microbiológicas y de imagen cardiológica (56,57).

La forma de presentación clínica más frecuente es la fiebre sin foco, presente en el 90% de los casos, asociada o no a síntomas sistémicos (tiritona, astenia, síndrome constitucional, etc.) (4,62). Puede acompañarse de diversos síntomas, incluyendo presencia de soplo cardíaco, descompensación de insuficiencia cardíaca y embolismos sistémicos. También pueden verse con cierta frecuencia síntomas por formación de inmunocomplejos como esplenomegalia, glomerulonefritis, alteraciones cutáneas, etc. Sin embargo, en muchas ocasiones el cuadro clínico es poco específico y puede simular otras enfermedades, viéndose dificultado el diagnóstico de esta patología. La tabla 3 muestra los principales síntomas de la EI, su mecanismo fisiopatológico y su frecuencia en revisiones recientes de grandes cohortes multicéntricas.

Mecanismo	Síntoma	Frecuencia
Respuesta inflamatoria sistémica	Fiebre	85-96%
	Marcadores inflamatorios	60-87%
	Shock séptico	5-13%
Daño estructural cardiaco	Soplo cardiaco	43-68%
	Insuficiencia cardiaca	32-38%
	Arritmias cardiacas	5-10%
Embolismo	Embolismo sistémico	17-29%
	Embolismo cerebral (ictus)	17-20%
	Hemorragia en astilla	2-8%
	Lesiones Janaway	2-5%
Fenómeno inmunológico	Esplenomegalia	11-20%
	Nódulos de Osler	2-3%
	Manchas de Roth	1-2%
	Glomerulonefritis	0-5%

Tabla 3: Síntomas de presentación de endocarditis clasificados según su mecanismo fisiopatológico y su frecuencia. Adaptado a través de las referencias (4,13,62).

La prueba microbiológica por excelencia para el diagnóstico de esta infección son los hemocultivos (1,17,56,57). Con los sistemas modernos y en ausencia de toma previa de antibiótico, en más del 90% de los casos podremos disponer de identificación microbiológica con esta prueba (39,74). Para aquellos raros casos de EIHCN, tenemos disponible una serie de pruebas microbiológicas adicionales, incluyendo serologías, PCR en sangre y válvula cardiaca, tinciones histopatológicas, etc. (75–77). La figura 1 expone la aproximación microbiológica al diagnóstico de la EI.

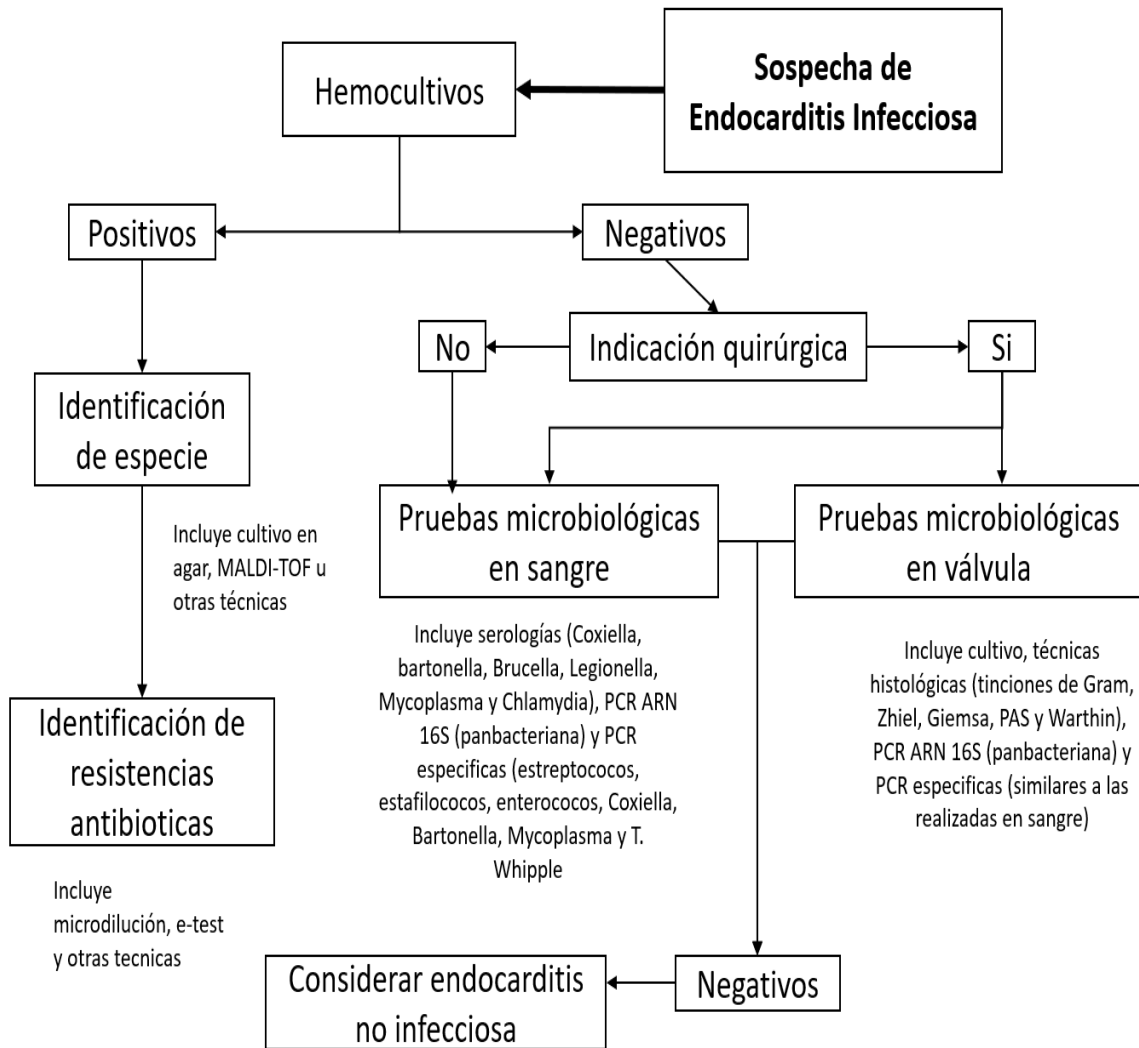


Figura 1: Aproximación microbiológica al diagnóstico etiológico de la endocarditis infecciosa. Elaboración propia

El ecocardiograma supone la base del diagnóstico por imagen de la EI (56,57). Se puede emplear el ecocardiograma transtorácico (ETT) de forma inicial en casos de baja sospecha o si no hay disponibilidad inmediata de ecocardiograma transesofágico (ETE). Sin embargo, en casos de alta sospecha, y especialmente en presencia de válvulas protésicas, será necesario realizar un ETE, tanto cuando el ETT sea negativo por su mayor sensibilidad (78) como por su mayor capacidad de detectar extensión perivalvular de la enfermedad (79).

Además, en los últimos 20 años se ha considerado la realización de otras pruebas de imagen para el diagnóstico de EI cuando el ETE es negativo. Entre ellas, hay que destacar el la tomografía axial computarizada con emisión de positrones (PET-TAC) (80). Esta prueba es especialmente empleada en presencia de válvulas protésicas por su mayor sensibilidad (80,81). Sin embargo, tiene una ventaja adicional: es capaz de identificar focos metastásicos no sospechados clínicamente, con potencial de modificación del tratamiento (81–83). El PET-TAC también puede ser útil en caso de sospecha de infecciones de DCEI (84). En casos de válvulas nativas, el TAC cardiaco supone una alternativa en casos de alta sospecha con ETE negativo (85). La figura 2 expone un esquema de aproximación al diagnóstico por imagen de la EI.

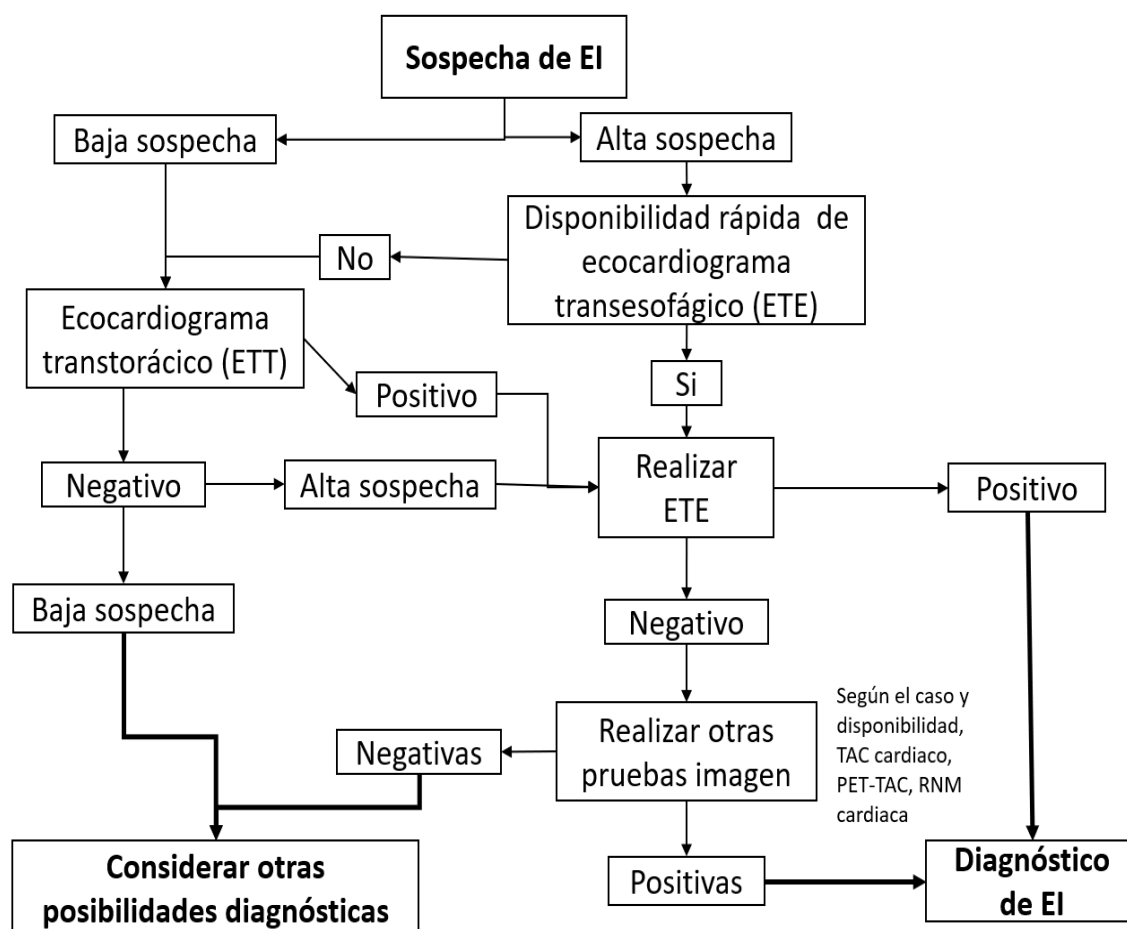


Figura 2: Algoritmo de aproximación al diagnóstico por imagen cardíaca en pacientes con sospecha de EI. EI: endocarditis infecciosa. TAC: Tomografía axial computarizada. RNM: Resonancia magnética nuclear

Toda esta información clínica, microbiológica y por imagen se recoge en los actuales criterios de Duke modificados (tablas 4 y 5). Aunque estos criterios pueden ayudar al diagnóstico y se usan como “gold-standard” en los diversos estudios y ensayos clínicos de endocarditis, se trata de criterios de clasificación, por lo que su uso no debe sustituir a una valoración clínica individual. Siendo su sensibilidad aproximadamente del 80%, se entiende que no deben de emplearse de forma rígida para descartar endocarditis sin la valoración individual del paciente. Algunos trabajos recientes abogan por incluir nuevos criterios menores (tales como velocidad de sedimentación elevada, esplenomegalia, hematuria, datos serológicos, etc.) de cara a aumentar la sensibilidad sin disminuir la especificidad.

CRITERIOS MODIFICADOS DE DUKE

Criterios clínicos mayores	
Criterio mayor microbiológico	Microorganismo típico en 2 hemocultivos (incluye <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> , HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> y enterococo de la comunidad)
	Microorganismo compatible en hemocultivos separados al menos 12 horas
	Hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetti</i> o anticuerpos fase I a título superior a 1:800
Criterio mayor imagen	Ecocardiograma con presencia de vegetación, absceso, fístula, pseudoaneurisma y/o perforación/rotura valvular
	Actividad metabólica anómala en PET-TAC en válvula cardíaca implantada hace más de 3 meses
	Lesiones paravalvulares en TAC cardíaco
Criterios clínicos menores	
Criterio fiebre	Temperatura axilar superior a 38°C
Factor predisponente	Portador de válvula protésica o dispositivo intracardiaco, valvulopatía natural significativa, cardiopatía congénita, usuario de drogas por vía parenteral o EI previa
Fenómenos inmunológicos	Glomerulonefritis, factor reumatoide positivo, nódulos de Osler, manchas de Roth
Fenómenos vasculares	Embolismos arteriales, aneurismas micóticos, hemorragia conjuntival, manchas de Janaway, hemorragia intracraneal
Criterio menor microbiológico	Hemocultivo o serología positiva que no llega a cumplir condiciones de criterio mayor

Tabla 4: Criterios clínicos modificados de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa. Adaptado de referencia (56).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS MODIFICADOS DE DUKE

Endocarditis infecciosa definitiva/definida	
Endocarditis definida patológicamente	Demostración de microorganismos en cultivo o histología de una vegetación, embolismo o absceso intracardiaco
	Lesiones de endocarditis activa intraoperatorias en vegetación o absceso intracardiaco confirmadas histológicamente
Endocarditis definida clínicamente	Cumplir los dos criterios clínicos mayores
	Cumplir un criterio clínico mayor y 3 criterios menores
	Cumplir los 5 criterios clínicos menores
Endocarditis infecciosa posible	
Reunir al menos un criterio mayor y uno menor Ó	
Reunir al menos 3 criterios menores	
Y no reunir criterio de endocarditis rechazada	
Endocarditis infecciosa rechazada	
Diagnostico alternativo firme	
Resolución de los síntomas sugestivos con antibiótico en menos de 4 días	
No evidencia de endocarditis en cirugía o autopsia tras menos de 4 días de antibiótico	
No reunir criterios de endocarditis posible	

Tabla 5: Criterios diagnósticos modificados de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa. El diagnostico de endocarditis posible requiere cumplir criterios clínicos y no cumplir criterios de endocarditis rechazada. Adaptado de referencia (56)

3.6. Manejo

El objetivo primario del manejo de la endocarditis es la erradicación de la infección (17,56,57). Para ello entran en juego dos aspectos fundamentales: elegir el tratamiento antimicrobiano óptimo y evaluación de la necesidad de cirugía cardiaca. De la correcta erradicación dependerá que no aparezcan recidivas (ver apartado 9)

De cara a coordinar estos tratamientos y mejorar el pronóstico de los pacientes, en los últimos años ha cobrado especial relevancia el denominado “equipos de endocarditis”

3.6.1. Equipo de endocarditis

El “equipos de endocarditis” es un equipo multidisciplinar, formado por diversos especialistas con experiencia en EI. Suele incluir a cardiólogos, cirujanos cardiacos, internistas/infectologos así como especialistas en imagen cardiaca, entre otros (86).

En la última década, se ha comprobado que su implementación en centros de referencia con manejo de EI mejora el pronóstico de los pacientes con esta patología (87–89). Esta disminución de morbilidad es debida, principalmente, a 3 motivos:

- Disminución de los tiempos hasta el diagnóstico apropiado de la infección, así como aumento de la tasa de identificación del agente causal (88).
- Selección de la pauta antimicrobiana óptima a cada caso, así como su vía de administración y duración.
- Valoración proactiva e individualizada de la indicación y riesgo quirúrgicos (88,90).

3.6.2. Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antibiótico pretende la esterilización completa de la vegetación, así como de otros focos infecciosos que pudieran existir (1).

Como comentamos en apartados anteriores, en la formación de la vegetación se crea un “nido” de fibrina y plaquetas, lo que provoca que la acción del sistema inmune y de los antibióticos sobre las bacterias presentes en la vegetación se vea disminuida (49).

Por ello, será fundamental escoger pautas de antibiótico que sean altamente bactericidas y que alcancen concentraciones óptimas en el seno de la vegetación (91). Conseguir este objetivo a menudo requiere dosis mayores o intervalos más cortos de diversos antimicrobianos que las que se emplean para otras infecciones, especialmente cuando hablamos de beta-lactámicos (92). En muchas ocasiones, según el microorganismo y el tipo de endocarditis, será necesario seleccionar combinaciones de antibiótico sinérgicas (93,94). Hay que destacar que en los últimos años algunas pautas sinérgicas, como la gentamicina en endocarditis

estafilocócicas, se están poniendo en duda por un aumento de su toxicidad sin claro aumento de eficacia (95,96).

De cara a la selección de la mejor pauta antimicrobiana, resulta de extrema importancia la identificación microbiológica del agente causal. Sin esta identificación, la pauta escogida puede ser subóptima, y se ha asociado el desconocimiento de la etiología con fracaso terapéutico (97). Por ello es de capital importancia la obtención de al menos 3 parejas de hemocultivos previo a iniciar el antibiótico (56). Incluso es recomendable que, si el paciente se encuentra estable y no hay evidencia de destrucción valvular, esperar a la identificación microbiológica para iniciar la cobertura antibiótica.

Por último, serán necesarias pautas de antibiótico prolongadas. Así, de forma general se recomiendan pautas de mínimo 4 semanas para EIN y de 6 o más semanas para EIP (56,57). Si la pauta antimicrobiana no es la apropiada para el agente causal o su duración no ha sido suficiente puede ocurrir el fracaso en la esterilización de la vegetación con aparición posterior de recidiva (ver apartado 9).

Las pautas antibióticos para las EI izquierdas causadas por diversos microorganismos se muestran en la tabla 6.

MICROORGANISMO	PAUTA ELECCIÓN	PAUTA ALTERNATIVA	DURACIÓN	
Staphylococcus spp	<u>Estafilococos sensibles</u> EIN	Cloxacilina 2gr/4 horas	Cefazolina 2gr/8 horas	4 sem.
	<u>a meticilina</u> EIP	Cloxacilina + rifampicina 900mg/día ¹	Cefa. + rifampicina 900mg/día ¹	6 sem.
	<u>Estafilococos</u> EIP	Vanco + rifampicina 900mg/día ¹	Dapto + rifampicina 900mg/día ¹	4 sem.
	<u>resistentes a meticilina</u> EIN	Vancomicina 20mg/kg/12 horas	Daptomicina 10mg/kg/24 horas	4 sem.
Enterococcus spp	<u>Enterococo ampi-sensibles</u>	Ampicilina 2gr/h + ceftriaxona 2gr/12h	Ampicilina 2gr/4h + gentamicina 3mg/kg/día	
	<u>Enterococos ampi-resistente</u>	Vancomicina 20mg/kg/12 horas + gentamicina 3mg/kg/día		4-6 sem. ²
	<u>Enterococos vanco-resistente</u>	Daptomicina 12mg/kg/día + ampicilina 3mg/kg/4 horas	Linezolid 600mg/12 horas + ampicilina 3mg/kg/4 horas	
Streptococcus spp	<u>Estreptococos sensibles a penicilina (CMI <0,12)</u>	Penicilina G 2-3 MUI/4 horas	Ceftriaxona 2gr/4 horas	2-6 sem. ³
	<u>Estreptococos con sensibilidad reducida</u>	Penicilina G 4-5 MUI/4 horas + gentamicina 3mg/kg/día 2 semanas	Ceftriaxona 2gr/24 horas + gentamicina 3mg/kg 2 semanas	4-6 sem. ²
	<u>Estreptococos resistentes a penicilina (CMI >2)</u>	Ceftriaxona 2gr/24 horas + gentamicina 3mg/kg	Vancomicina 20mg/kg/12 horas + gentamicina 3mg/kg/día	
	<u>Grupo HACEK</u>	Ceftriaxona 2gr/24 horas	Ciprofloxacino 500mg/12 horas	4-6 sem. ²
Bacilos gram negativos	<u>Enterobacterias y Salmonella</u>	Ceftriaxona 2gr/24 horas +/- ciprofloxacino 500mg/8 horas	Ceftriaxona 2gr/24 horas +/- gentamicina 3mg/kg/día	4-6 sem. ²
	<u>Pseudomonas y no fermentadores</u>	Ceftazidima/cefepime 2gr/8 horas + ciprofloxacino 500mg/8 horas	Ceftazidima/cefepime 2gr/8h + gentamicina 3mg/kg/día	
Otros	<u>Micobacterias</u>	3-4 antibióticos eficaces según antibiograma y especie		12 meses
	<u>Candida spp</u>	Equinocandinas dosis altas	Anfotericina B liposomal	6 sem.
	<u>Coxiella burnetti</u>	Doxiciclina 200mg/ 24 horas + hidroxiclороquina 200-600mg/24 horas		18 meses

Tabla 6: Tratamiento antibiótico dirigido de las principales etiologías de endocarditis infecciosa izquierda. Adaptado de referencias (1,17,39,56,57,95) ¹: Se recomienda iniciar rifampicina 3-5 días después de iniciar la pauta antibiótica. ²: Tratamiento 4-6 semanas en caso de endocarditis natural, y 6 o más semanas en caso de endocarditis protésica. ³: En endocarditis no complicadas por estreptococos plenamente sensibles se acepta pauta de 2 semanas de penicilina y gentamicina.

En caso de EI derecha no complicada por SA sensible a meticilina, se acepta una pauta con beta-lactámico (cloxacilina o cefazolina) durante dos semanas (56). En el resto de EI derechas, el tratamiento antibiótico es equivalente al de las EI izquierdas.

Cabe mencionar que en los últimos años hay un creciente interés en pautas antimicrobianas que permitan ahorrar estancias hospitalarias de forma segura (98–101). Se están estudiando varias posibilidades, entre ellas el tratamiento secuencial oral (102) o la terapia parenteral fuera de hospitalización convencional (bien en hospitalización a domicilio o de forma ambulatoria en hospital de día) (103). En general, para poder optar a estos tratamientos se recomienda que el paciente cumpla una serie de criterios de buen pronóstico, así como que el centro tenga experiencia en estos tratamientos (56).

3.6.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico pretende la erradicación completa de la infección cuando se estime que los antibióticos no son suficientes, así como evitar o prevenir complicaciones de la EI con impacto en la morbimortalidad (como insuficiencia cardíaca por destrucción valvular o embolismos sistémicos o en sistema nervioso central) (56,57). Por ello, no operar a un paciente con indicación puede provocar el fracaso en la erradicación de la infección y aparición posterior de recidivas (ver apartado 9)

La decisión sobre la intervención debe evaluarse en todos los pacientes, valorando si existe indicación quirúrgica, los riesgos derivados de la cirugía y la experiencia de los cirujanos del centro. Es una decisión que debe hacerse de forma individualizada en cada caso y en la que es fundamental que participe el “equipo de endocarditis” (86). También se debe considerar, una vez indicada, el tiempo a realizar la cirugía (104). En general, se ha comprobado que, cuando está indicada, la cirugía temprana (menos de 1-2 semanas) mejora el pronóstico (105,106). En algunos casos será necesaria una intervención urgente (2-3 días) o emergente (en las primeras 24 horas). La presencia de indicaciones y su impacto en el pronóstico deberá sopesarse, por el “equipo de endocarditis”, con los riesgos quirúrgicos de cada paciente individual, de cara a decidir si un paciente determinado se opera o no (107). En ese sentido, se han diseñado una serie de scores prequirúrgicos predictores de mortalidad para ayudar a evaluar estos riesgos (108,109). Aunque su uso puede ayudar en determinados casos, no deben sustituirse por una valoración clínica individualizada por un equipo con experiencia.

De forma básica, existen 3 grandes grupos de indicación quirúrgica (1,17,56,57):

- **Disfunción valvular:** se indicará la cirugía por la situación de insuficiencia cardíaca que genera la destrucción valvular. La existencia de insuficiencia o estenosis valvular grave constituye, por sí misma, una indicación de cirugía tanto en las guías americanas como europeas. El mayor o menor compromiso de insuficiencia cardíaca determinará si la cirugía debe realizarse de forma temprana, urgente o emergente. En muy raras

ocasiones, no se acompaña de signos de insuficiencia cardiaca. En estos casos, se puede plantear la cirugía electiva si la evolución clínica es buena.

- **Infección complicada:** en estos casos la indicación será por la dificultad o imposibilidad de conseguir una erradicación de la infección exclusivamente con antibióticos. Se indicará cirugía temprana o urgente en todos los casos. Se considera que la infección es difícil de erradicar cuando se evidencian signos de infección persistente (fiebre y/o hemocultivos positivos tras 72 horas de antibiótico adecuado, o presentación como shock séptico) o cuando existe una extensión paravalvular difícil de solucionar por antibióticos (como absceso paravalvular, fistula, bloqueo auriculoventriculares, perforación o pseudoaneurismas). El crecimiento de la vegetación tras antibiótico también se considera marcador de fracaso terapéutico e indicación quirúrgica. Por último, la presencia de microorganismos difíciles de tratar o agresivos (como BGN multirresistentes, enterococos resistentes a vancomicina u hongos) clásicamente se ha considerado indicación, aunque actualmente esta indicación es controvertida.
- **Prevención de embolismos:** la existencia de un elevado riesgo embólico (incluye vegetación mayor de 10mm con embolismo previo, vegetación muy móviles o mayor de 30mm) constituye indicación para disminuir la morbilidad de los mismos. La mayoría de los fenómenos embólicos ocurrirán en los primeros días del antibiótico, por lo que la cirugía será urgente. Cuando el riesgo quirúrgico sea mayor, esta indicación debe

balancearse con el riesgo de la intervención, pues su beneficio no está tan claramente establecido (107).

3.7. Profilaxis y prevención secundaria

Tras un primer episodio resuelto de EI, como hemos visto, existe un incremento de riesgo de EI, ya sea por la “cicatriz” en el endocardio tras la primera infección (en caso de no cirugía) o por la presencia de nuevo material protésico cardiaco (en caso de cirugía) (110–112).

Así, en pacientes con factores que favorezcan bacteriemias transitorias y en los que no se realice una profilaxis adecuada, existe riesgo de que se genere, con el tiempo, una reinfección (9,113,114). Por ello, tras un primer episodio de EI será importante instaurar medidas de prevención primaria, tanto farmacológicas como no farmacológicas (56,115):

- **Profilaxis antibiótica:** los pacientes con EI previa deben cumplir profilaxis antibiótica en situaciones de elevado riesgo, incluyendo manipulaciones dentales (116), procedimientos sobre el tracto respiratorio (alto o bajo) con biopsia o incisión mucosa y procedimientos sobre piel y partes blandas. Actualmente no está indicada la profilaxis durante procedimientos gastrointestinales (por ejemplo, colonoscopia o gastroscopia) o genitourinarios, salvo en el caso de parto o cesárea (117). Las pautas recomendadas se exponen en la tabla 7.
- **Medidas no farmacológicas:** en pacientes con un episodio de EI, será importante incidir en aquellos factores modificables que puedan precipitar nuevas bacteriemias. Entre estos factores, se debe recomendar una

buena higiene bucal, así como hidratación y cuidado de la piel (evitando heridas, tatuajes o piercings), abstención del uso de drogas vía parenterales, y extremar los cuidados de catéteres venosos, tanto periféricos como centrales.

Situación	Antibiótico	Posología
Oral y sin alergias	Amoxicilina	2gr dosis única
Intolerancia oral y sin alergias	Ampicilina	2gr dosis única
	Cefazolina	1gr dosis única
Oral con alergia a beta-lactámico	Azitromicina	500mg dosis única
	Doxiciclina	100mg dosis única
Intolerancia oral y con alergia a beta-lactámicos	Vancomicina	20mg/kg dosis única

Tabla 7: Pautas recomendadas de profilaxis antibiótica. Estas pautas se recomiendan a pacientes de alto riesgo, incluyendo presencia de endocarditis previa, y en situaciones de alto riesgo. Adaptado de (56,115,117).

3.8. Recurrencias

Hasta la llegada de los antibióticos y su uso clínico en la EI, esta patología era mortal en la práctica totalidad de los casos. Tras la Segunda Guerra Mundial se empezaron a reportar los primeros casos de EI (en aquel momento “La Enfermedad de Osler”) curadas con penicilina a altas dosis (118–120). Los primeros reportes se publicaron en 1947 y tan solo 2 años después comienzan a aparecer trabajos que describen recurrencias de la infección, en muchos casos fatales (121–123).

Desde entonces, la recurrencia de la EI es una importante complicación que puede comprometer la evolución de los pacientes, ocasionando un aumento de la morbimortalidad (9,23,111,112).

En diversos estudios de cohortes multicéntricos, se estima que el 5-10% de los pacientes con un primer episodio desarrollaran una recurrencia de la EI durante el seguimiento (4,5,8,61,67).

Históricamente, la recurrencia de la EI afectaba en mayor proporción a pacientes UDVP (113,114). Sin embargo, en estudios más recientes, se ha visto una reducción de dicho grupo, junto con la presencia de edad, cirugía cardíaca o endocarditis enterocócica como principales factores de riesgo de recurrencia (9). Todos estos trabajos datan de hace más de 10 años por lo que pueden no reflejar la situación epidemiológica actual.

Se ha propuesto clasificar recurrencias en dos subgrupos, según estén causadas por el mismo microorganismo o no: recidivas o reinfecciones, respectivamente (60). Como se ha comentado en apartados anteriores, los mecanismos fisiopatológicos de ocurrencia de ambos subgrupos son distintos, por lo que el abordaje en prevenir su aparición también debe de ser diferente. Sin embargo, hasta la fecha de realización de nuestro trabajo, no existían estudios diferenciado entre factores asociados a recidiva o a recurrencia de forma específica.

Aunque la distinción entre ambos es sencilla en caso de que el segundo episodio sea causado por distinta especie microbiana (reinfeción), en el caso de que la recurrencia sea causada por la misma especie la distinción puede ser complicada (56). Para una distinción certera serían necesarios estudios moleculares o electroforesis de campo pulsado sobre cultivos de ambos episodios para distinguir si se trata de la misma cepa o no. Esto es costoso y su disponibilidad es escasa, por lo que varios autores han propuesto emplear un criterio temporal y considerar recidiva si la recurrencia ocurre en los 6 primeros meses y reinfeción si ocurre después (9,112,114,124). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que, aunque la recurrencia ocurra tras los primeros 6 meses puede estar causado por la misma cepa y, por lo tanto, constituir una recidiva (60).

Hasta ahora, a pesar de la importancia de estos episodios y que se ha puesto de manifiesto anteriormente, hay escasez de trabajos científicos que identifiquen y comenten factores de riesgo de recurrencia de EI. Tampoco se han estudiado las características diferenciales entre los primeros y sucesivos episodios.

3.9. Recidivas

Se definiría recidiva como una recurrencia de endocarditis infecciosa causada por la misma cepa del microorganismo que el primer episodio (56).

Como hemos mencionado, varios autores consideran que el periodo entre episodios para considerarse recidiva debe de ser inferior a 6 meses (9), pues se hipotetiza que infecciones más tardías serían provocadas por cepas distintas del mismo microorganismo. Sin embargo, hay trabajos que emplean estudios moleculares que ponen en duda este criterio molecular y donde se comprueba que, aunque las recurrencias en los 6 primeros meses son recidivas, aquellas posteriores pueden ser recidivas o reinfecciones (60,125).

La importancia de identificar las recidivas como tal radica en su mecanismo subyacente: el fracaso en la erradicación del primer episodio. Este fracaso pudiera deberse a varios motivos:

- Pauta antibiótica inadecuada, ya sea por insuficiente duración o por ausencia de efecto bactericida (126).
- La no realización de cirugía cardíaca en aquellos casos donde hubiera sido imposible la esterilización de la vegetación con antibiótico (56).

Por ello, identificar aquellos pacientes que presenten elevado riesgo de recidiva es trascendental, pues se podría proponer un manejo específico durante el primer episodio que evitase este tipo de recurrencias, como el empleo de

antibioterapia sinérgica, extender la duración y/o valorar intervención quirúrgica.

A pesar de esta importancia, a fecha del comienzo del estudio no existía ningún

artículo específico sobre factores asociados a recidivas

3.10. Reinfecciones

Se definiría reinfección como una recurrencia de endocarditis infecciosa causada por un microorganismo diferente al primer episodio o, en caso de tratarse de la misma especie, una cepa distinta (56,60).

Como hemos comentado, si el microorganismo causante es distinto la recurrencia es claramente una reinfección. La diferenciación entre reinfección o recidiva se ve complicada en aquellos pacientes con recurrencia por el mismo microorganismo, aceptándose que antes de los 6 meses el episodio debe de corresponder a recidiva, mientras que si el episodio es posterior resultaría imposible comprobar la recidiva o reinfección sin emplear técnicas moleculares (60,125,127).

Identificar correctamente las reinfecciones tiene importancia por su distinto mecanismo fisiopatológico respecto a recidivas. En este caso, la EI inicial se consideraría erradicada completamente. Sin embargo, posteriormente ocurrirían nuevos fenómenos de bacteriemia transitoria (ver apartado 3) que, finalmente, producirían una vegetación distinta (9,111,114). Estos nuevos fenómenos de bacteriemia pueden tener diversos orígenes primarios: manipulaciones dentales, mal cuidado o heridas cutáneos, intervenciones, presencia de catéteres de acceso vascular, etc.

Por ello, identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de reinfecciones es trascendental y podría influir en un manejo específico una vez pasado el primer episodio de EI. Así, se podría proponer extremar las precauciones sobre catéteres,

minimizar las situaciones que produzcan ruptura de las barreras cutáneo-mucosas, y/o extender las indicaciones de profilaxis antibiótica en situaciones de riesgo (38,128,129). A pesar de esta importancia, a fecha del comienzo del estudio no existía ningún artículo específico sobre factores asociados a reinfecciones.

4. JUSTIFICACIÓN

4.1. Justificación

Como hemos discutido previamente, la recurrencia de la endocarditis infecciosa supone una complicación frecuente y puede comprometer la vida de los pacientes (4,9,61). Sin embargo, los escasos estudios sobre este problema datan de hace 10 años, con lo que su validez en el periodo actual puede verse reducida. Tampoco existen datos relacionados con pacientes de nuestra población. En resumen, no existen datos contemporáneos ni validados en nuestros pacientes que identifiquen aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia en los que se podría instaurar medidas para prevenirla.

Por otro lado, ha quedado también expuesto la importancia de diferenciar entre recidiva y reinfección dentro de las recurrencias, ya que tienen mecanismos fisiopatológicos distintos y, por lo tanto, el abordaje a instaurar para evitarlas debe de ser diferente (60). Aunque algunos autores han realizado esfuerzos para realizar una distinción entre uno y otro tipo una vez aparece la recurrencia, a fecha de comienzo de este trabajo no existía ningún estudio que haya diferenciado factores asociados a reinfección o recidiva. Un trabajo de estas características sería de vital importancia, pues identificar aquellos subgrupos de pacientes con elevado riesgo de uno u otro tipo de recurrencia permitiría dirigir actuaciones preventivas apropiadas (es decir, dirigidas al mecanismo fisiopatológico que produciría la recurrencia) para evitarlas (56).

Adicionalmente, hemos visto como una recurrencia de EI puede suponer una importante morbimortalidad para los pacientes y puede requerir un abordaje

distinto al primer episodio. Sin embargo, hoy en día, no existen datos que comparen los episodios de recurrencias con los primeros episodios de EI. Esta comparación puede aportar características clínicas, microbiológicas o pronósticas en las recurrencias, lo que tendría un claro impacto en el diagnóstico y manejo de las mismas.

Por todo lo expuesto, queda patente que son necesarios estudios específicos sobre las recurrencias de endocarditis infecciosa y que consigan identificar factores de riesgo en la población contemporánea, que diferencien recidiva y reinfección y que analicen las características diferenciales de los primeros episodios con la recurrencia. Tal estudio tendría un obvio e inmediato impacto sobre la atención médica a todos los pacientes que padecen endocarditis infecciosa y, potencialmente, podría evitar muertes producidas por esta infección (8,9,61,130). Además, este conocimiento podrá suponer el punto de partida de próximos trabajos de cara a optimizar medidas terapéuticas y/o preventivas específicas en estos grupos de riesgo.

5. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

5.1. Hipótesis

Para el diseño y realización de este estudio partimos de las siguientes hipótesis:

1. Los factores de riesgo de recurrencia pueden ser distintos en nuestra población a los descritos previamente, tanto por ser poblaciones distintas como por ser épocas distintas.

2. Los factores de riesgo específicos de recidiva o reinfección pueden ser distintos. En este sentido, hipotetizamos que:
 - Las recidivas pueden estar asociadas con factores que dificulten la erradicación inicial de la infección.
 - Las reinfecciones pueden estar asociadas a factores que favorezcan nuevos episodios de bacteriemias transitorias.
 - La etiología de las reinfecciones puede estar condicionada por la microbiología del primer episodio de EI

3. Los episodios de recurrencias pueden tener características específicas y, por lo tanto, pueden requerir un abordaje individualizado.

5.2. Objetivos

Teniendo en mente las hipótesis mencionadas, nuestro trabajo, enmarcado dentro de una gran cohorte prospectiva de cobertura nacional, tiene los siguientes objetivos:

1. Identificar los factores de riesgo actuales de recurrencia
 - Describir la epidemiología actual de las recurrencias tras un primer episodio de EI en nuestro entorno.
 - Identificar factores del primer episodio de EI que se asocien con aparición posterior de recurrencia.

2. Identificar los factores de riesgo específicos de recidiva
 - Describir la epidemiología actual de las recidivas tras un primer episodio de EI.
 - Identificar factores del primer episodio de EI que se asocien con aparición posterior de recidiva de forma específica.

3. Identificar los factores de riesgo específicos de reinfección
 - Describir la epidemiología actual de las reinfección tras un primer episodio
 - Identificar factores del primer episodio de EI que se asocien con aparición posterior de reinfección de forma específica.
 - Determinar la posible relación entre la microbiología del primer y segundo episodio

4. Identificar las características de las recurrencia.

- Describir las características clínicas, microbiológicas, ecocardiografías y pronósticas de los episodios de recurrencia.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Marco del estudio: grupo GAMES

Este trabajo se llevó a cabo bajo el amparo del Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis en España (GAMES).

Este grupo surgió en 2008 en respuesta a las múltiples incertidumbres relativas a la EI, como su elevada mortalidad a pesar de los avances recientes. El grupo está integrado por equipos multidisciplinares, los conocidos como “equipo de endocarditis”, con dedicación y pretende aunar los esfuerzos de estos equipos en el estudio y tratamiento de esta patología.

Estos equipos constan de cardiólogos, internistas con dedicación en infecciosas, cirujanos cardiacos y especialistas en imagen cardiaca (ecocardiografía, TAC cardiaco, PET-TAC cardiaco). En el grupo participan actualmente 35 hospitales de toda la geografía española, principalmente hospitales terciarios de referencia en EI. Sin embargo, también participan centros sin servicio cirugía cardiaca, lo que aumenta la validez de los datos del grupo tanto en entornos de hospitales de referencia como en hospitales comarcales/secundarios.

Además de contar con multitud de centros nacionales, el grupo GAMES ha mantenido una estrecha y bidireccional colaboración con otros grupos internacionales, destacando la International Collaboration in Endocarditis (ICE)

Junto con la fundación del grupo GAMES se crea la cohorte prospectiva homónima, en la que se incluyen de forma prospectiva todos los casos de EI en los

centros integrantes del grupo, mediante un formulario y definiciones preestablecidas. Esta gran cohorte prospectiva supone un medio eficaz de avanzar y generar evidencia sólida en EI, que de otra forma sería imposible.

Gracias a ello, desde su creación, el grupo GAMES ha llevado a cabo múltiples investigaciones y avances de vital importancia en la EI. Así, a fecha de redacción de este documento, se han publicado más de 40 artículos científicos en revistas de alto impacto, existiendo actualmente más de 10 trabajos en desarrollo, incluyendo ensayos clínicos y estudios experimentales.

6.2. Diseño

Se realizó un estudio de cohortes observacional prospectivo y multicéntrico que incluyó todos los casos de EI diagnosticados en los hospitales pertenecientes al grupo GAMES, desde enero de 2008 hasta junio de 2018.

En cada centro participante, el “equipo de endocarditis” recogió los datos demográficos, clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos y pronósticos mediante un formulario prediseñado con definiciones estandarizadas en todos los centros (ver apartado definiciones). De forma añadida, se recogieron datos de todos los pacientes en un segundo formulario adicional de seguimiento al año del alta hospitalaria. Ambos formularios anonimizados fueron remitidos al centro coordinador del grupo a través de un sistema de envío seguro. En el centro coordinador, expertos clínicos y en manejo de datos revisaron la veracidad de los formularios y, en caso necesario, contactaron con los hospitales participantes para correcciones.

En caso de que un paciente con diagnóstico previo de EI presentara un nuevo episodio, independientemente del momento de aparición, el nuevo caso sería incluido en la cohorte, identificándose como recurrencia.

6.3. Criterios de inclusión, exclusión y muestra

En la cohorte GAMES se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de EI posible o definida según los criterios de Duke en alguno de los centros participantes. Se excluyeron de la cohorte únicamente a los pacientes que no den consentimiento informado escrito para la participación en el estudio.

De cara al presente trabajo, se incluyeron solo aquellos pacientes con un primer episodio de EI definida registrada en la cohorte (EI índice), mayores de 18 años y que no hubieran fallecido durante el episodio. Se excluyeron de la muestra aquellos pacientes que, tras haber superado la EI índice, hubieran fallecido por motivo distinto a una recurrencia, o en los que no se dispusiera de seguimiento a un año.

6.4. Variables recogidas

La información de comorbilidad, clínica, microbiológica, ecocardiografía, manejo y de evolución se recogió en un formulario estandarizado (**anexo I**). Todos los centros han recibido instrucciones específicas a la hora de rellenar y enviar el formulario para asegurar la homogeneidad en la recogida de los datos.

El formulario o cuaderno de recogida de datos (CDR) consta de más de 300 variables separadas en distintas categorías (**anexo I**):

- **Datos demográficos y tipo de endocarditis:** incluye fecha de nacimiento, de ingreso, de alta, sexo, edad, tipo de EI (natural, protésica, dispositivo cardíaco, precoz o tardía), localización (aortica, mitral, tricúspide, pulmonar, dispositivo cardíaco, otros), tipo de episodio (“El índice” o “El recurrente”), criterios de Duke, etiología forma de adquisición y foco primario de bacteriemia.
- **Antecedentes médicos:** tabaquismo, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad coronaria, fibrilación/flutter auricular, dispositivos cardíacos, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, trasplante (hematológico o de órgano sólido), enfermedad del tejido conectivo, terapia inmunosupresora, neoplasia (sólida o hematológica), enfermedad renal crónica, úlcera péptica, cirrosis hepática, enfermedad neurológica no vascular, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, uso de drogas por vía parenteral (UDVP), historia de EI previa, cardiopatía

congénita, valvulopatías naturales, cirugía cardíaca previa y otros antecedentes.

- **Información sobre prótesis y otros dispositivos:** presencia o no de catéteres intravasculares (catéter central corta duración, catéter de larga duración, catéter arterial, catéter periférico), dispositivo cardíaco, hemodiálisis (prótesis vascular, fistula arterio-venosa o catéter de hemodiálisis), prótesis articulares y otros.
- **Curso clínico:** fiebre, fenómenos vasculares, soplos cardíacos, esplenomegalia, factor reumatoide, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, glomerulonefritis, otros fenómenos inmunológicos, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio, alteraciones en la conducción, aneurisma micótico, bacteriemia persistente, embolismo sistémico y/o pulmonar, evento SNC, embolia recurrente, shock séptico.
- **Microbiología:** extracción de HC, microorganismo aislado en hemocultivos, realización de cultivos relacionados con EI en otras muestras (válvula cardíaca, dispositivo cardíaco, articulación, etc.), realización y resultado de serologías y/o PCR en distintas muestras. Si existe aislamiento en cultivos, se especificará número de HC positivos, fecha de primer y último HC positivo, presencia de aislamiento polimicrobiano, género y/o especie del microorganismo, y sensibilidad antibiótica (si disponible) a gentamicina, penicilina, ampicilina, oxacilina, cefazolina, ceftriaxona, vancomicina, ciprofloxacino, rifampicina, daptomicina y otros.
- **Ecocardiografía:** realización de ETT y ETE, presencia, localización y tamaño de la(s) vegetación(es), signos de complicación intracardiaca

(incluye perforación-rotura valvular, pseudoaneurismas, absceso, fistula, dehiscencia), fracción de eyección, estimación de la presión arterial pulmonar, derrame pericárdico, función valvular (presencia de insuficiencia y/o estenosis en las distintas válvulas).

- **Tratamiento antimicrobiano:** fecha de inicio de antibiótico eficaz, distintas pautas antimicrobianas empleadas (posología, fecha de inicio y fin, y tratamientos combinados), duración total de antibioterapia, duración de fiebre tras antibioterapia, efectos secundarios de antibioterapia.
- **Tratamiento quirúrgico:** existencia de indicación de cirugía cardiaca (y especificar las indicaciones), realización de cirugía cardiaca, resultado de la cirugía, complicaciones quirúrgicas, tipo de cirugía valvular (sustitución o reparación), realización de cirugía o intervenciones no valvulares. Si “cirugía indicada y no realizada”, motivo de rechazo de cirugía.
- **Evolución (CRD seguimiento 1 año):** vivo/exitus, fecha de alta/exitus, tipo de traslado, tratamiento antimicrobiano ambulatorio, reingreso, HC de control, ecografía de control, situación final (curado, recidiva, reinfección, exitus), presencia de secuelas.

6.5. Definiciones

Se consideró EI definida como aquellos pacientes que cumplen criterios modificados de Duke para EI definida, tanto criterios clínicos como patológicos (56).

Se definió la etiología en función de los resultados microbiológicos de cultivos de sangre o de válvula cardiaca (si disponible).

Se definió el primer episodio de EI de un paciente incluido en la cohorte GAMES como “EI índice”.

Se definió recurrencia o “EI recurrente” como la aparición de un nuevo episodio de EI en un paciente con una “EI índice” registrada en la cohorte (114). En caso de varias EI recurrentes, solo se analizó el primer episodio. Se clasificaron las recurrencias en recidiva o reinfección (60):

- Recidiva: se consideraron recidivas aquellas recurrencias ocurridas en los primeros 6 meses tras completar el tratamiento de la “EI índice”, y ocasionada por el mismo microorganismo .
- Reinfección: se consideraron reinfecciones aquellas recurrencias causadas por un microorganismo distinto al causante de la “EI índice”(112).

Aquellas recurrencias causadas por el mismo microorganismo que la “EI índice” pero ocurridas tras los primeros 6 meses de la misma no se clasificaron ni como recidiva ni como reinfección, ya que estudios previos demuestran que, en estos

casos, es imposible diferenciar entre ambas entidades en ausencia de estudios moleculares.

El resto de las definiciones del estudio corresponden a las definiciones estandarizadas de la cohorte GAMES, incluyendo:

- Se clasificaron los episodios en 4 categorías: EI izquierda natural, EI derecha natural, EI protésica y EI sobre dispositivo cardiaco (56).
- La forma de adquisición se definió según las recomendaciones ICE (23), distinguiéndose: 1- EI nosocomial: inicio de síntomas de EI tras más de 48 horas de ingreso hospitalario; 2- EI asociada a cuidados sanitarios (EI-ACS): inicio de síntomas de EI ambulatorio en un paciente que cumpla algún criterio de contacto con sistema sanitario, incluyendo tratamientos intravenosos ambulatorios (incluyendo quimioterapia), cuidado de heridas y/o úlceras, cuidados de enfermería especializados en domicilio, hemodiálisis y necesidad de hospitalización previa en los 90 días anteriores; 3- EI comunitaria: episodio de EI en paciente que no cumple ninguno de los criterios de EI nosocomial o EI-ACS.
- Se incluyó como dispositivo cardiaco marcapasos permanente, desfibriladores y dispositivos de terapia de resincronización.
- Se incluyó como prótesis cualquier tipo de dispositivo mecánico o biológico valvular no nativo. Las EI protésicas se clasificaron en precoces si la infección apareció en los primeros 12 meses desde el implante del dispositivo o tardía si aparece posteriormente (19).

- Se consideró complicación intracardiaca como la presencia en el ecocardiograma de extensión paravalvular, incluyendo absceso paravalvular, fistula, bloqueo auriculoventriculares, perforación, pseudoaneurismas y aparición de nueva dehiscencia protésica (en caso de EI protésica).
- El riesgo quirúrgico se clasificó según el Euroscore (131).
- La comorbilidad previa se cuantificó mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson (132).
- Se definió etiología polimicrobiana cuando un paciente presentaba, en un mismo episodio, aislamiento en sangre o válvula cardiaca de más de un microorganismo no considerado como contaminante y asociado a la EI (133).
- Se definió evento en sistema nervioso central (SNC) como un déficit neurológico focal agudo de origen vascular (isquémico y/o hemorrágico) y con duración mayor de 24 horas.
- Se consideró embolización sistémica como aquel fenómeno embólico que ocurra en el territorio arterial sistémico, exceptuando el SNC.
- Se definió insuficiencia cardiaca según el sistema de clasificación de New York Heart Association (NYHA) (134).
- Se definió insuficiencia renal aguda como una creatinina plasmática superior a 1,4mg/dL o, en pacientes con enfermedad renal crónica, el incremento de creatinina plasmática y/o disminución del filtrado glomerular al menos un 25%. Se empleó la ecuación de Cockcroft-Gault para estimar el filtrado glomerular (135).

- Se definió shock séptico de forma acorde a las guías vigentes durante el desarrollo del estudio, como la presencia de hipotensión que no remonta tras fluidoterapia intensiva (136).
- Se consideró que un paciente tenía indicación quirúrgica según las recomendaciones europeas actuales (56). En caso de que un paciente presente indicación y no se haya intervenido, se clasificará como “cirugía indicada y no realizada”.

6.6. Análisis estadístico

En lo que respecta a la estadística descriptiva, las variables cuantitativas se expresaron mediante mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y número absoluto.

Para la realización de estadística inferencial, las variables cuantitativas se compararon mediante la *t* de student, o mediante la *U* de Mann-Whitney cuando la variable demostrara distribución no normal en el test de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se compararon mediante el test χ^2 , o mediante el test exacto de Fisher cuando sea apropiado. Mediante estos test se compararon las características encontradas en el primer episodio en el grupo de pacientes con recurrencia y sin recurrencia. Aquellas variables con valores de *p* inferiores a 0,10 y que sean clínicamente relevantes se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante, con un máximo de 1 variable por cada 10 eventos. Se aportan los *odds ratio* (OR) corregidos y sus intervalos de confianza (IC). Se realizó un procedimiento equivalente para comparar las características del primer episodio en pacientes con recidiva versus pacientes sin recurrencias, y en pacientes con reinfección versus pacientes sin recurrencias.

Se consideran significativas valores de *p* bilaterales inferiores a 0,05. Los análisis estadísticos se han realizado con el paquete de software SPSS versión 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

6.7. Aspectos éticos

La cohorte GAMES ha sido aprobada por el comité de ética del centro coordinador, así como localmente en los comité de ética de cada centro participante.

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El proyecto se ha desarrollado garantizando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

Todos los pacientes incluidos han firmado el consentimiento informado escrito (**anexo II**) para la recogida y análisis de sus datos clínicos.

En relación con la Protección de Datos de Carácter Personal, se ha cumplido con la normativa de protección de datos en vigor durante el periodo del estudio.

A cada paciente se le ha asignado un número identificador del estudio único. Los datos de identidad al paciente (incluyendo nombre, documento de identidad, número de historia) permanecerán almacenados de forma confidencial en el centro participante.

No se enviará al centro coordinador ni a ninguna otra entidad ninguna información que pudiera ser empleada para la identificación de los individuos participantes. La información confidencial será protegida mediante el empleo de palabras clave y/o almacenamiento físico en lugar seguro.

7. RESULTADOS

7.1. Descripción general

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 2.816 pacientes supervivientes de un primer episodio EI definida registrada en la cohorte GAMES.

De ellos, fallecieron tras el ingreso 265 (9,8% de los primeros episodios) y perdieron el seguimiento 269 (10,0%), quedando 2.282 (81.0%) de pacientes vivos tras el primer episodio y con seguimiento.

Tras la EI índice, 130 (4.6% del total y 5.7% de los pacientes con seguimiento) presentaron una EI recurrente.

- En 70 casos (2,5% del total y 3,1% de los pacientes con seguimiento) el microorganismo fue diferente y se clasificaron como reinfecciones.
- De los 60 casos (2,1% del total y 2,6% de los pacientes con seguimiento) con el mismo microorganismo.
 - Treinta y ocho casos (1,3% del total y 1,7% de los pacientes con seguimiento) ocurrieron en los 6 primeros meses y se clasificaron como recidivas.
 - Veintidós casos ocurrieron posteriormente y no fueron clasificados ni como reinfección ni como recidiva.

De los 130 pacientes con una EI recurrente tras la EI índice, los datos clínicos y de evolución estaban disponibles en la cohorte en 101 pacientes.

El diagrama de flujo de los pacientes se muestra en la figura 3.

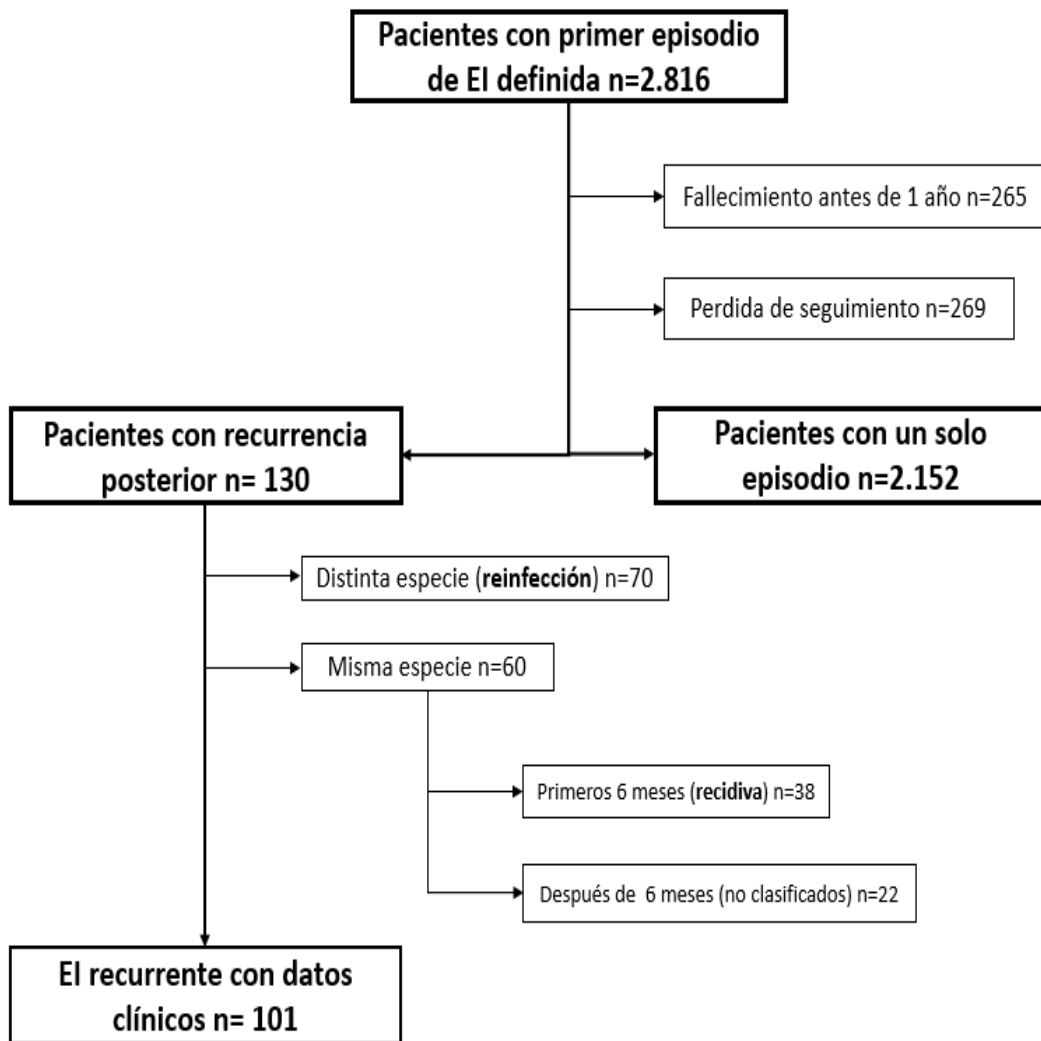


Figura 3: Diagrama de flujo de pacientes con primer episodio de EI definida registrada en la cohorte GAMES (EI índice) desde enero 2008 a junio 2018.

De los pacientes con seguimiento, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 3,4 años (RIQ 1-6,25 años), sin diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaron EI recurrente o no.

El riesgo de recurrencia en nuestra cohorte fue de 6,2 casos por 1.000 pacientes/año.

La relación temporal entre los episodios de recurrencia según estén causados o no por el mismo microorganismo se expone en la figura 4.

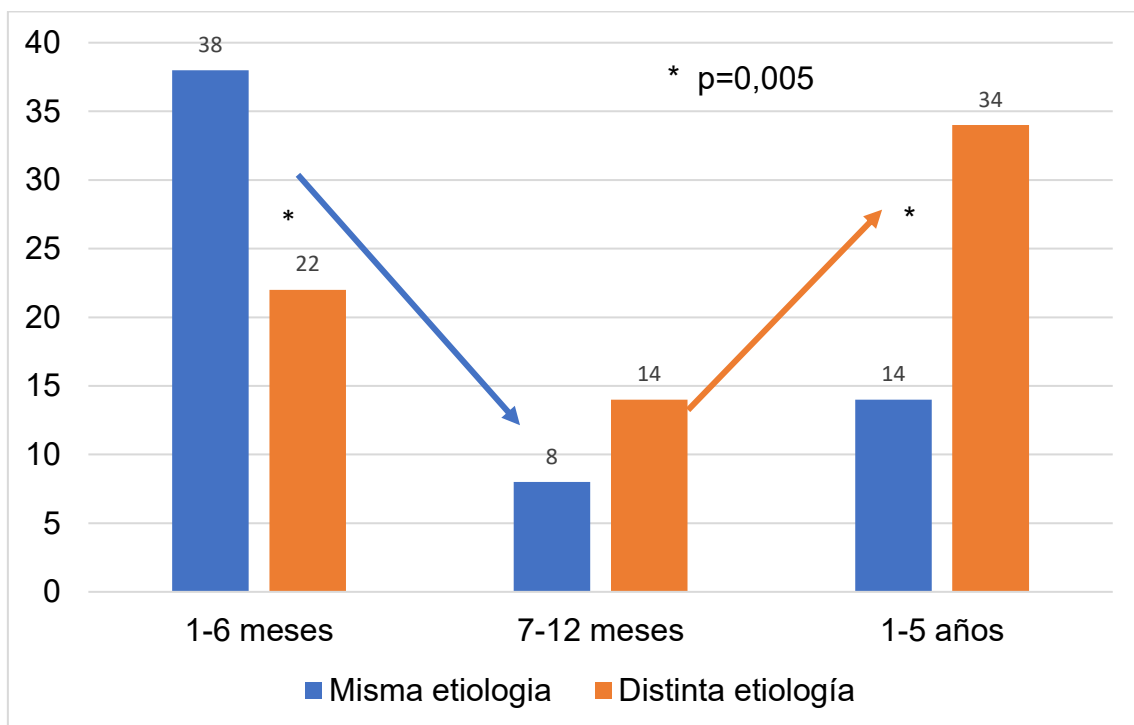


Figura 4: Relación temporal entre los episodios de recurrencia según fueron causados o no por el mismo microorganismo.

Se observó predominio de mismo microorganismo en los 6 primeros meses (63,3%, n=38/60) en comparación con los episodios ocurridos entre los 6 meses y 1 año (36,4%, n=8/22, p=0,044) y tras el primer año (29,2%, n=14/48, p=0,005). Los episodios ocurridos entre 7-12 meses y después de 12 meses tuvieron una frecuencia similar de la misma etiología (36,4% versus 29,2%, p=0,587).

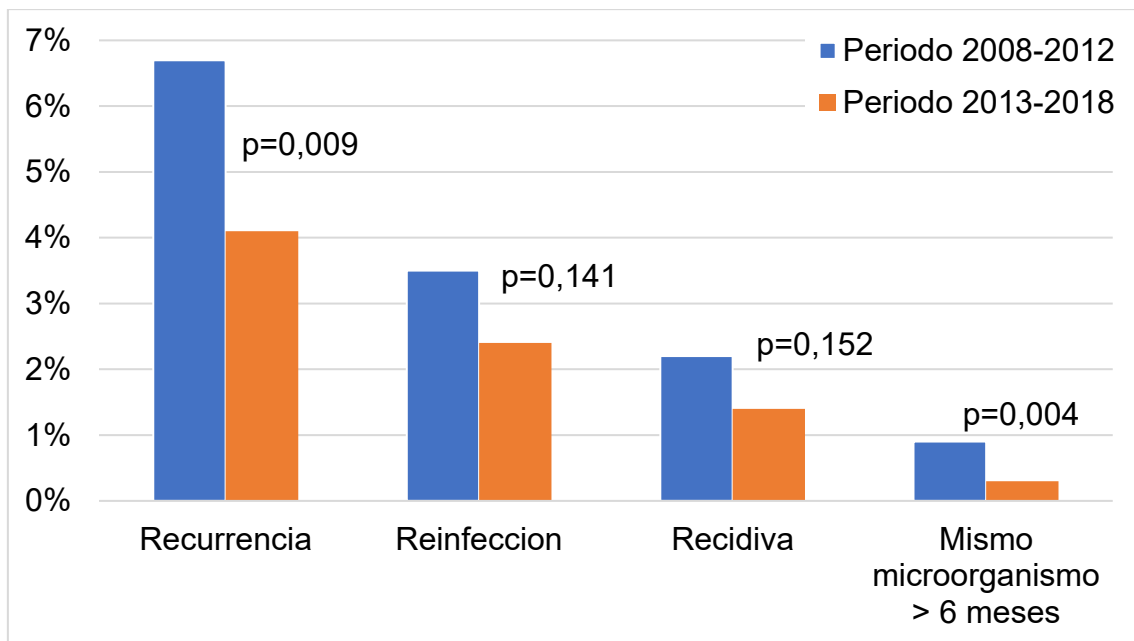


Figura 5: Aparición de recurrencias según el periodo del diagnóstico de la EI índice.

La aparición de un episodio de EI recurrente fue más frecuente cuando la EI índice se diagnosticó en el periodo 2008-2012 en comparación con 2013-2018: 6,7% (n=94/1.404) versus 4,1% (36/876), p=0,009. La figura 5 muestra la aparición de recurrencias, recidiva y reinfecciones en ambos periodos.

7.2. Factores asociados a recurrencia

Se compararon las características de la EI índice según si el paciente presentó posteriormente una EI recurrente (n=130) o no (n=2.152).

Variable	El recurrente (N=130)	El única (N=2.152)	p
Edad (años)	65 (46-74)	66 (53-75)	0,222
Género (varón)	66,7% (88)	69,9% (1.505)	0,658
Índice de Charlson	4 (2-6)	4 (2-6)	0,819
Hipertensión arterial	50,0% (65)	52,0% (1.119)	0,613
Diabetes mellitus	24,6% (32)	25,0% (538)	0,995
EPOC	18,1% (21)	18,7% (348)	0,973
Insuficiencia cardiaca	28,5% (37)	25,2% (541)	0,458
Arteriopatía periférica	6,9% (9)	9,1% (196)	0,491
Ictus	16,9% (22)	11,1% (240)	0,062
Enfermedad renal crónica	17,7% (23)	19,1% (410)	0,701
Cirrosis hepática	16,3% (21)	7,2% (155)	<0,001
UDVP	6,2% (8)	2,2% (47)	0,004
Neoplasia	16,9% (22)	13,0% (281)	0,259

Tabla 8: Características basales de los pacientes en función de si presentaron o no EI recurrente. EI: Endocarditis infecciosa. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La tabla 8 muestra las características basales en función de la presencia de recurrencia. El 11,9% de los pacientes con cirrosis hepática tuvieron recurrencia versus 5,2% de los pacientes sin cirrosis ($p < 0,001$). Además, el 14,5% de los pacientes UDVP presentaron recurrencia versus 5,4% que no usaban drogas por

vía parenteral (p=0,004). No pudimos analizar la relación entre diálisis y recurrencia, ya que en la mayoría esta variable no estaba recogida (1.585 de 2.282).

Variable	El recurrente (n=130)	El única (n=2.152)	p
Forma de adquisición			
Nosocomial	31,5% (41)	23,9% (516)	0,065
ACS	10,7% (14)	8,1% (175)	0,370
Comunitaria	57,7% (75)	67,9% (1.461)	0,021
Tipo de endocarditis			
Natural	51,5% (67)	61,2% (1.317)	0,029
Protésica	36,2% (47)	27,0% (580)	0,022
Dispositivo cardiaco	11,5% (15)	12,9% (277)	0,659
Válvula afectada			
Mitral	53,1% (69)	48,4% (1.041)	0,297
Aortica	40,0% (52)	40,1% (862)	0,990
Derecha	6,9% (9)	7,3% (157)	0,493
Etiología			
SCon	16,9% (22)	15,4% (332)	0,647
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,9% (22)	19,3% (415)	0,506
<i>Enterococcus spp</i>	19,2% (25)	14,0% (302)	0,101
<i>Streptococcus spp</i>	23,1% (30)	30,4% (654)	0,077
Bacilos gram negativos	6,9% (9)	4,1% (89)	0,128
Anaerobios	3,1% (4)	1,3% (28)	0,094
Fúngica	0,8% (1)	1,1% (23)	0,745
Polimicrobiana	0,8% (1)	1,8% (38)	0,395
Otros microorganismos	13,8% (18)	10,4% (224)	0,216
Cultivos negativos	8,5% (11)	8,6% (186)	0,943

Tabla 9: Clasificación de la EI índice en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. SCon: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 9 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y etiología. El 8,1% de las EI protésicas presentaron recurrencia en comparación con el 4,8% de las EI naturales (p=0,022).

Variable	EI recurrente (n=130)	EI única (n=2.152)	p
Curso clínico			
Shock séptico	3,8% (5)	5,9% (129)	0,412
Bacteriemia persistente	11,5% (15)	9,5% (206)	0,559
Eventos SNC	14,6% (19)	14,7% (318)	0,938
Embolismos	21,5% (28)	20,2% (435)	0,800
Insuficiencia cardiaca aguda	33,0% (43)	30,2% (651)	0,560
Insuficiencia renal aguda	30,0% (39)	27,3% (588)	0,573
Ecocardiografía			
Vegetación	66,2% (86)	71,2% (1.532)	0,216
Absceso perivalvular	13,2% (17)	12,7% (272)	0,970
Perforación/rotura valvular	10,7% (14)	13,2% (281)	0,448
Pseudoaneurisma	3,1% (4)	4,7% (101)	0,692
Fistula intracardiaca	2,3% (3)	2,0% (43)	0,966
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	57,6% (75)	61,2% (1.319)	0,468
Cirugía realizada	43,1% (56)	52,0% (1.119)	0,048
Cirugía indicada y no realizada	14,6% (19)	9,3% (200)	0,232
Extracción de dispositivo*	60,0% (9/15)	84,1% (233/277)	0,016
Duración antibiótico (días)	42 (32-50)	42 (30-47)	0,323
Duración hospitalización (días)	40 (27-53)	40 (25-54)	0,755

*En la variable “extracción de dispositivo”, en denominador son el número de endocarditis sobre dispositivo cardiaco

Tabla 10: Presentación clínica y evolución de la EI índice en función de la aparición de recurrencia. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 10 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice en función de si hubo recurrencia. Los pacientes con recurrencia fueron operados menos frecuentemente en el episodio índice (43,1% vs 52,0%, $p=0,048$).

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante incluyendo cirrosis hepática, UDVP, EI protésica, EI no comunitaria, EI enterocócica, estreptocócica y por anaerobios, y realización de cirugía cardiaca. No se incluyó extracción del dispositivo pues esta variable solo aplica a las EI sobre dispositivo, que suponen menos del 15% de los casos.

El modelo se muestra en la tabla 11. En el modelo, sólo cirrosis hepática (OR 2,64 IC 95% 1,56-4,47) y endocarditis protésica (OR 1,65, IC 95% 1,12-2,44) se asociaron a recurrencia.

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
Cirrosis hepática	2,64	1,56-4,47	<0,001
UDVP	2,20	0,97-5,27	0,067
Endocarditis protésica	1,65	1,12-2,44	0,011
Endocarditis no comunitaria	1,35	0,94-1,97	0,122
Endocarditis enterocócica	1,40	0,89-2,25	0,151
Endocarditis estreptocócica	0,87	0,54-1,41	0,580
Anaerobios	2,57	0,85-7,79	0,096
Cirugía cardiaca realizada	0,76	0,53-1,10	0,091

Tabla 11: Factores identificados en el episodio de EI índice asociados a recurrencia en el modelo de regresión logística multivariante. UDVP: Usuarios de droga por vía parenteral.

7.2.1. Factores asociados a recurrencia en pacientes UDVP

Entre las 55 EI en pacientes UDVP, 47 (85,5%) presentaron un único episodio, mientras 8 (14,5%) presentaron recurrencias, de las cuales 4 (7,3%) fueron reinfecciones y las otras 4 fueron recurrencias causadas por el mismo microorganismo pasado los 6 primeros meses.

La tabla 12 muestra las características basales en función de la presencia de reinfección en pacientes UDVP. No hubo diferencias significativas.

Variable	Recidiva EI en UDVP (n=8)	EI UDVP única (n=47)	p
Edad (años)	39 (31-44)	38 (31.47)	0,842
Género (varón)	100% (8)	87,2% (41)	0,577
Índice de Charlson	1 (0-1)	1 (1-6)	0,046
Hipertensión arterial	0	8,5% (4)	0,620
Diabetes mellitus	0	0	-
Insuficiencia cardiaca	12,5% (1)	2,1% (1)	0,382
EPOC	0	2,3% (1)	1,000
Arteriopatía periférica	0	8,5% (4)	0,620
Ictus	0	2,1% (1)	1,000
Enfermedad renal crónica	0	12,8% (6)	0,577
Cirrosis hepática	12,5% (1)	46,7% (21)	0,216
Neoplasia	0	0	-

Tabla 12: Características basales de los pacientes UDVP en función de si presentaron o no recurrencia de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

Variable	Recidiva EI en UDVP (N=8)	EI UDVP única (N=47)	p
Tipo de endocarditis			
Natural	100% (8)	97,9% (46)	1,000
Protésica	0	2,1% (1)	1,000
Dispositivo cardiaco	0	0	-
Válvula afectada			
Mitral	25,0% (2)	19,1% (2)	1,000
Aortica	75,0% (6)	19,1% (9)	0,003
Derecha	25,0% (2)	76,6% (36)	<0,001
Forma de adquisición			
Comunitaria	100% (8)	93,6% (44)	1,000
ACS	0	4,3% (2)	1,000
Nosocomial	0	2,1% (1)	1,000
Foco primario bacteriémico			
Desconocido	62,5% (5)	23,4% (11)	0,038
Odontogeno	12,5% (1)	12,8% (6)	1,000
Vascular	12,5% (1)	42,6% (20)	0,136
Otros focos	12,5% (1)	34,1% (16)	0,421
Microorganismo			
<i>Staphylococcus aureus</i>	50,0% (4)	59,6% (28)	0,707
S _{Co} N	0	4,3% (2)	1,000
<i>Enterococcus spp</i>	12,5% (1)	4,3% (2)	0,382
<i>Streptococcus spp</i>	37,5% (3)	14,9% (7)	0,149
Fúngica	0	2,1% (1)	1,000
Otros microorganismos	0	6,4% (3)	1,000
Cultivos negativos	0	10,6% (5)	0,590

Tabla 13: Clasificación de la EI índice en pacientes Usuarios de drogas por vía parenteral en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. S_{Co}N: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 13 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco primario. En UDVP, las EI de localización aortica tuvieron más frecuencia de recurrencias que las EI derechas (40,0% vs 5,2%, $p < 0,001$).

Variable	Recidiva EI en UDVP (N=8)	EI UDVP única (N=47)	p
Curso clínico			
Shock séptico	12,5% (1)	10,6% (5)	1,000
Bacteriemia persistente	0	13,0% (6)	0,575
Eventos SNC	25,0% (2)	8,5% (4)	0,206
Embolismos	62,5% (5)	63,8% (30)	1,000
Insuficiencia cardiaca aguda	25,0% (2)	31,1% (14)	1,000
Insuficiencia renal aguda	37,5% (3)	36,2% (17)	1,000
Ecocardiografía			
Vegetación	87,5% (7)	85,1% (40)	1,000
Absceso perivalvular	14,3% (1)	4,3% (2)	0,346
Perforación/rotura valvular	12,5% (1)	14,5% (7)	1,000
Pseudoaneurisma	0	6,4% (3)	1,000
Fistula intracardiaca	0	0	-
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	75,0% (6)	38,3% (18)	0,163
Cirugía realizada	62,5% (5)	29,8% (14)	0,083
Cirugía indicada y no realizada	12,5% (1)	8,5% (4)	1,000
Duración antibiótica (días)	42 (35-50)	36 (28-48)	0,215
Duración hospitalización (días)	45 (26-48)	42 (28-55)	0,682

Tabla 14: Presentación clínica y evolución de la EI índice en usuarios de drogas por vía parenteral en función de la aparición de recurrencia. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 14 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis nosocomial en función de si hubo recurrencia. En UDVP los pacientes operados tuvieron más frecuencia de recurrencia respecto a los no operados (26,3% vs 8,3%) aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,083$), lo que probablemente estuviera en relación con la mayor frecuencia de EI izquierda (y menor frecuencia de EI derecha) en paciente con recurrencias.

En pacientes con recurrencia, los motivos de indicación de cirugía fueron: edema agudo de pulmón $n=1$, insuficiencia aortica grave $n=3$, embolias sistémicas repetidas $n=3$. Ninguna de las intervenciones tuvo complicaciones relevantes.

Respecto a la etiología, de los 4 pacientes con EI por *Staphylococcus aureus*, 2 presentaron recurrencia por el mismo microorganismo tras más de 6 meses del episodio inicial y 2 tuvieron reinfecciones estreptocócicas (1 *Streptococcus gallolyticus* y otro por *Streptococcus viridans*). De los 3 pacientes con EI estreptocócica (todos por estreptococos del grupo viridans), 2 presentaron recurrencia por el mismo microorganismo y 1 reinfección por *Streptococcus dysgalactiae*. Adicionalmente, 1 paciente con EI por *Enterococcus faecalis* presentó reinfección por *Staphylococcus aureus*. Así, fue más frecuente *Streptococcus spp* como etiología de la recurrencia que en el primer episodio: 62,5% (5/8) vs 18,2% (10/55), $p=0,015$.

7.3. Factores asociados a recidivas

Treinta y ocho pacientes presentaron una recidiva de la EI tras el episodio índice. Se compararon las características de estos pacientes con los pacientes que no presentaron ningún tipo de recurrencia tras el primer episodio (n=2.152).

La tabla 15 muestra las características basales en función de la presencia de recurrencia. El 3,7% de los pacientes con cirrosis hepática tuvieron recidiva versus 1,6% de los pacientes sin cirrosis (p=0,090).

Variable	Recidiva EI (N=38)	EI única (N=2.152)	p
Edad (años)	67 (59-77)	66 (53-75)	0,554
Género (varón)	63,1% (24)	69,9% (1.505)	0,469
Índice de Charlson	5 (2-6)	4 (2-6)	0,313
Hipertensión arterial	47,4% (18)	52,0% (1.119)	0,690
Diabetes mellitus	26,3% (10)	25,0% (538)	0,997
EPOC	13,3% (4)	18,7% (348)	0,569
Insuficiencia cardiaca	28,9% (11)	25,2% (541)	0,728
Arteriopatía periférica	2,6% (1)	9,1% (196)	0,272
Ictus	18,4% (7)	11,1% (240)	0,252
Enfermedad renal crónica	13,2% (5)	19,1% (410)	0,477
Cirrosis hepática	15,8% (6)	7,2% (155)	0,090
UDVP	0	2,2% (47)	0,721
Neoplasia	5,3% (2)	13,0% (281)	0,239

Tabla 15: Características basales de los pacientes en función de si presentaron o no recidiva de EI. EI: Endocarditis infecciosa. UDVP: Usuario de Drogas por Vía Parenteral. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Variable	Recidiva EI (n=38)	EI única (n=2.152)	p
Forma de adquisición			
Nosocomial	47,3% (18)	23,9% (516)	0,001
ACS	7,8% (3)	8,1% (175)	0,805
Comunitaria	44,7% (17)	67,9% (1.461)	<0,001
Tipo de endocarditis			
Natural	50,0% (19)	61,2% (1.317)	0,216
Protésica	39,5% (15)	27,0% (580)	0,124
Dispositivo cardiaco	10,5% (4)	12,9% (277)	0,854
Válvula afectada			
Mitral	52,6% (20)	48,4% (1.041)	0,721
Aortica	42,1% (16)	40,1% (862)	0,929
Derecha	10,5% (4)	7,3% (147)	0,904
Etiología			
SCoN	7,9% (3)	15,4% (332)	0,293
<i>Staphylococcus aureus</i>	28,9% (11)	19,3% (415)	0,198
<i>Enterococcus spp</i>	36,8% (14)	14,0% (302)	<0,001
<i>Streptococcus spp</i>	15,8% (6)	30,4% (654)	0,077
Bacilos gram negativos	10,5% (4)	4,1% (89)	0,125
Polimicrobiana	0	1,8% (38)	0,408
Otros microorganismos	7,9% (3)	12,8% (277)	0,813
Cultivos negativos	0	8,6% (186)	0,109
Foco bacteriémico primario			
Desconocido	28,9% (11)	54,3% (1.167)	0,003
Odontogeno	10,5% (4)	7,2% (156)	0,521
Genitourinario	10,5% (4)	4,7% (101)	0,106
Gastrointestinal	10,5% (4)	7,2% (154)	0,519
Vascular	23,7% (9)	15,7% (337)	0,259
Otros focos	18,4% (7)	12,3% (264)	0,200

Tabla 16: Clasificación de la EI índice en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. SCoN: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 16 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y etiología. El 3,4% de las EI nosocomiales presentaron recidiva en comparación con el 1,1% de las EI comunitarias ($p=0,001$). El 4,4% de las EI enterococicas presentaron recidiva versus el 1,4% de las EI causadas por otros microorganismos ($p<0,001$).

Variable	Recidiva EI (n=38)	EI única (n=2.152)	p
Curso clínico			
Shock séptico	2,6% (1)	5,9% (129)	0,600
Bacteriemia persistente	21,1% (8)	9,5% (206)	0,036
Eventos SNC	10,5% (4)	14,7% (318)	0,615
Embolismos	31,6% (12)	20,2% (435)	0,128
Insuficiencia cardiaca aguda	28,9% (11)	30,2% (651)	0,996
Insuficiencia renal aguda	42,1% (16)	27,3% (588)	0,066
Ecocardiografía			
Vegetación	71,1% (27)	71,2% (1,532)	0,985
Absceso perivalvular	7,9% (3)	12,7% (272)	0,530
Perforación/rotura valvular	13,2% (5)	13,2% (281)	0,822
Pseudoaneurisma	2,6% (1)	4,7% (101)	0,834
Fistula intracardiaca	0	2,0% (43)	0,774
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	36,8% (14)	61,2% (1.319)	0,003
Cirugía realizada	21,0% (8)	52,0% (1.119)	0,001
Cirugía indicada y no realizada	18,4% (7)	9,3% (200)	0,211
Duración antibiótica (días)	40 (27-56)	42 (30-47)	0,662
Duración hospitalización (días)	42 (30-49)	40 (25-54)	0,882

Tabla 17: Presentación clínica y evolución de la EI índice en función de la aparición de recidiva. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 17 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice en función de si hubo recidiva. Los pacientes con bacteriemia persistente presentaron más frecuentemente recidivas (3,7% vs 1,5%, $p=0,036$). Los pacientes en los que se realizó intervención quirúrgica presentaron menos recidivas (0,7% vs 2,9%, $p=0,001$).

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar factores asociados a recidivas. Se incluyeron: El nosocomial, El enterococica, bacteriemia persistente y cirugía cardiaca no realizada. No se incluyó indicación quirúrgica por su fuerte interacción con realización de cirugía y no se incluyeron otras variables (p. ej., foco bacteriémico primario) al no poder incluir más variables por el número de pacientes con recidivas.

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
Endocarditis nosocomial	2,67	1,37-5,29	0,010
Endocarditis enterococica	3,01	1,51-6,01	0,003
Bacteriemia persistente	2,37	1,05-5,36	0,039
Cirugía cardiaca no realizada	4,35	1,89-10,0	0,001

Tabla 18: Factores identificados en el episodio de El índice asociados a recidiva en el modelo de regresión logística multivariante.

El modelo se muestra en la tabla 18. En el modelo, todas las variables incluidas se asociaron a recidivas: El nosocomial OR 2,67 (IC 95% 1,37-5,29), El enterococica (OR 3,01, IC 95% 1,51-6,01), bacteriemia persistente OR 2,37 (IC 95% 1,05-5,36) y cirugía cardiaca no realizada OR 4,35 (IC 95% 1,89-10,0).

7.3.1. Factores asociados a recidivas en EI enterococica

Entre las 327 EI enterococicas, 302 presentaron episodio único (92,3%) y 25 recurrencias (7,6%), siendo 14 recidivas en los 6 primeros meses (4,2%), siendo más frecuentes las recidivas que con otras etiologías (1,4%, $p < 0,001$).

Variable	Recidiva EI enterococica (N=14)	EI enterococica única (N=302)	p
Edad (años)	68 (65-75)	71 (63-77)	0,828
Género (varón)	64,3% (9)	70,9% (214)	0,562
Índice de Charlson	5 (3-6)	5 (3-7)	0,818
Hipertensión arterial	50,0% (7)	63,1% (190)	0,473
Diabetes mellitus	14,3% (2)	29,5% (99)	0,365
Insuficiencia cardiaca	21,4% (3)	32,1% (97)	0,723
EPOC	9,1% (1)	29,6% (79)	0,278
Arteriopatía periférica	0	12,6% (38)	0,330
Ictus	21,4% (3)	15,9% (48)	0,481
Enfermedad renal crónica	14,3% (2)	26,5% (80)	0,532
Cirrosis hepática	21,4% (3)	7,3% (22)	0,090
UDVP	0	0,7% (2)	1,000
Neoplasia	7,1% (1)	17,2% (52)	0,479

Tabla 19: Características basales de los pacientes con EI enterococica en función de si presentaron o no recidiva de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

De cara a definir factores asociados a recidiva en este subgrupo de pacientes se compararon las características de los pacientes con recidiva (n=14) con los que presentaron episodio único (n=302).

La tabla 19 muestra las características basales en función de la presencia de recidiva en EI enterococicas. El 12,0% de los pacientes con cirrosis hepática tuvieron recidiva versus 3,8% de los pacientes sin cirrosis (p=0,090).

Variable	Recidiva EI enterococica (N=14)	EI enterococica única (N=302)	p
Forma de adquisición			
Nosocomial	35,7% (5)	33,8% (99)	1,000
ACS	21,4% (3)	8,5% (25)	0,125
Comunitaria	42,9% (6)	57,7% (169)	0,285
Tipo de endocarditis			
Natural	57,1% (8)	61,6% (186)	0,783
Protésica	50,0% (7)	36,8% (111)	0,398
Dispositivo cardiaco	7,1% (1)	6,0% (18)	0,588
Válvula afectada			
Mitral	50,0% (7)	43,4% (131)	0,784
Aortica	71,4% (10)	62,9% (190)	0,585
Derecha	7,1% (1)	2,3% (7)	0,307
Foco primerio bacteriémico			
Desconocido	28,6% (4)	51,2% (154)	0,083
Odontogeno	7,1% (1)	1,7% (5)	0,240
Genitourinario	14,3% (2)	17,2% (52)	1,000
Gastrointestinal	28,6% (4)	1,2% (49)	0,265
Vascular	7,1% (1)	13,2% (40)	0,704
Otros focos	14,3% (2)	2,4% (14)	0,059
MICROORGANISMO			
<i>Enterococcus faecalis</i>	92,9% (13)	90,6% (222)	1,000
<i>Enterococcus faecium</i>	7,1% (1)	6,5% (16)	1,000

Tabla 20: Clasificación de la EI índice en pacientes con EI enterococica en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios.

La tabla 20 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco primario. El 6,4% de las EI enterococicas con foco primario conocido tuvieron recidiva versus e, 2,5% de las que tuvieron foco primario desconocido (p=0,083).

Variable	Recidiva EI enterococica (N=14)	EI enterococica única (N=302)	p
Curso clínico			
Shock séptico	0	3,7% (11)	1,000
Bacteriemia persistente	42,9% (6)	12,5% (37)	0,024
Eventos SNC	14,3% (2)	13,9% (41)	1,000
Embolismos	21,4% (3)	22,9% (69)	1,000
Insuficiencia cardiaca aguda	35,7% (5)	38,0% (114)	1,000
Insuficiencia renal aguda	57,1% (8)	32,2% (97)	0,078
Ecocardiografía			
Vegetación	71,4% (10)	70,5% (10)	1,000
Absceso perivalvular	7,1% (1)	10,6% (32)	1,000
Perforación/rotura valvular	0	12,7% (38)	0,232
Pseudoaneurisma	0	3,0% (9)	1,000
Fistula intracardiaca	0	0,7% (2)	1,000
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	35,7% (5)	59,6% (180)	0,181
Cirugía realizada	7,1% (1)	49,0% (148)	<0,001
Cirugía indicada y no realizada	35,7% (5)	10,5% (32)	0,015
Duración antibiótica (días)	41 (29-50)	42 (40-48)	0,294
Duración hospitalización (días)	36 (25-55)	46 (32-57)	0,156

Tabla 21: Presentación clínica y evolución de la EI índice en pacientes con EI enterococica en función de la aparición de recurrencia. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 21 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis enterocócica en función de si hubo recidiva. Los pacientes con EI enterocócica que tuvieron bacteriemia persistente presentaron más frecuentemente recidivas (14,3% vs 2,9%, $p=0,024$). Los pacientes en los que se realizó intervención quirúrgica presentaron menos recidivas (0,6% vs 7,8%, $p=0,001$).

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar factores asociados a recidivas en endocarditis enterocócica. Se incluyeron: bacteriemia persistente y cirugía cardiaca no realizada. No se incluyó indicación quirúrgica por su fuerte interacción con realización de cirugía y al no poder incluir más variables por el número de pacientes con recidivas.

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
Bacteriemia persistente	4,41	1,42-13,65	0,010
Cirugía cardiaca no realizada	11,36	1,45-90,9	0,021

Tabla 22: Factores identificados en el episodio de EI índice en EI enterocócica asociados a recidiva en el modelo de regresión logística multivariante. EI: Endocarditis infecciosa

El modelo se muestra en la tabla 22. En el modelo, ambas las variables incluidas se asociaron a recidivas: bacteriemia persistente OR 4,41 (IC 95% 1,42-13,65) y cirugía cardiaca no realizada OR 11,36 (IC 95% 1,45-90,9).

7.3.2. Factores asociados a recidivas en EI nosocomial

Entre las 557 EI nosocomiales, 51 presentaron episodio único (92,6%) y 41 recurrencias (7,4%), siendo 18 recidivas en los 6 primeros meses (3,2%), siendo más frecuentes las recidivas que con otros tipos de EI (1,3%, $p=0,001$). De cara a definir factores asociados a recidiva en este subgrupo de pacientes se compararon las características de los pacientes con recidiva ($n=18$) con los que presentaron episodio único ($n=516$).

Variable	Recidiva EI nosocomial (N=18)	EI nosocomial única (N=516)	p
Edad (años)	69 (60-76)	69 (59-75)	0,948
Género (varón)	50,0% (9)	65,2% (336)	0,212
Índice de Charlson	5 (3-7)	5 (3-6)	0,990
Hipertensión arterial	66,7% (12)	60,3% (312)	0,684
Diabetes mellitus	44,4% (8)	29,8% (154)	0,197
Insuficiencia cardiaca	38,9% (7)	32,7% (169)	0,859
EPOC	13,3% (2)	23,5% (104)	0,483
Arteriopatía periférica	5,6% (1)	12,0% (62)	0,535
Ictus	33,3% (6)	12,2% (63)	0,020
Enfermedad renal crónica	22,2% (4)	24,0% (124)	1,000
Cirrosis hepática	5,6% (1)	5,8% (30)	1,000
UDVP	0	0,2% (1)	1,000
Neoplasia	5,6% (1)	14,9% (77)	0,340

Tabla 23: Características basales de los pacientes con EI nosocomial en función de si presentaron o no recidiva de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

La tabla 23 muestra las características basales en función de la presencia de recidiva en EI enterocócica. El 8,6% de los pacientes con ictus tuvieron recidiva versus 2,5% de los pacientes sin ictus ($p=0,020$).

Variable	Recidiva EI nosocomial (N=18)	EI nosocomial única (N=516)	p
Etiología			
SCon	16,7% (3)	30,4% (157)	0,297
<i>Staphylococcus aureus</i>	38,9% (7)	24,2% (125)	0,167
<i>Enterococcus spp</i>	27,8% (5)	19,1% (99)	0,365
<i>Streptococcus spp</i>	5,6% (1)	4,1% (21)	1,000
Otros microorganismos	22,2% (4)	21,8% (113)	1,000
Cultivos negativos	0	8,7% (45)	0,256
Tipo de endocarditis			
Natural	33,3% (6)	41,0% (212)	0,629
Protésica	50,0% (9)	37,7% (195)	0,328
Dispositivo cardiaco	22,2% (4)	24,2% (125)	1,000
Válvula afectada			
Mitral	38,9% (7)	30,9% (160)	0,605
Aortica	44,4% (8)	44,7% (231)	1,000
Derecha	11,1% (2)	6,9% (36)	0,938
Foco primario bacteriémico			
Desconocido	5,6% (1)	22,6% (117)	0,065
Odontogeno	5,6% (1)	0,2% (1)	0,066
Genitourinario	11,1% (2)	7,5% (39)	0,640
Gastrointestinal	5,6% (1)	8,1% (42)	1,000
Vascular	44,4% (8)	42,0% (217)	1,000
Otros focos	33,3% (6)	21,7% (112)	0,250

Tabla 24: Clasificación de la EI índice en EI nosocomial en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. SCon: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 24 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco primario. El 4,3% de las EI nosocomiales con foco primario conocido tuvieron recidiva versus el 0,8% de las que tuvieron foco primario desconocido (p=0,065).

Variable	Recidiva EI nosocomial (N=18)	EI nosocomial única (N=516)	p
Curso clínico			
Shock séptico	0	8,0% (41)	0,385
Bacteriemia persistente	5,6% (1)	10,2% (52)	0,711
Eventos SNC	16,7% (3)	14,0% (71)	1,000
Embolismos	16,7% (3)	20,0% (103)	0,809
Insuficiencia cardiaca aguda	22,2% (4)	29,6% (152)	0,606
Insuficiencia renal aguda	27,8% (5)	30,1% (155)	1,000
Ecocardiografía			
Vegetación	61,1% (11)	65,6% (339)	0,802
Absceso perivalvular	11,1% (2)	14,1% (73)	0,799
Perforación/rotura valvular	5,6% (1)	6,4% (33)	1,000
Pseudoaneurisma	0	4,1% (21)	0,691
Fistula intracardiaca	0	3,1% (16)	0,722
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	27,8% (5)	60,9% (314)	0,022
Cirugía realizada	22,2% (4)	52,2% (270)	0,015
Cirugía indicada y no realizada	5,6% (1)	8,5% (44)	1,000
Duración antibiótica (días)	48 (18-62)	45 (30-62)	0,337
Duración hospitalización (días)	40 (31-45)	42 (31-49)	0,676

Tabla 25: Presentación clínica y evolución de la EI índice en EI nosocomial función de la aparición de recidiva. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 25 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis nosocomial en función de si hubo recidiva. Los pacientes con EI nosocomial en los que se realizó intervención quirúrgica presentaron menos recidivas (1,5% vs 5,4%, $p=0,015$).

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar factores asociados a recidivas en endocarditis enterocócica. Se incluyeron: ictus y cirugía cardiaca no realizada. No se incluyó indicación quirúrgica por su fuerte interacción con realización de cirugía y al no poder incluir más variables por el número de pacientes con recidivas.

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
Ictus	3,14	1,12-8,77	0,029
Cirugía cardiaca no realizada	3,47	1,11-10,75	0,031

Tabla 26: Factores identificados en el episodio de EI índice en EI nosocomial asociados a recidiva en el modelo de regresión logística multivariante. EI: Endocarditis infecciosa

El modelo se muestra en la tabla 26. En el modelo, ambas las variables incluidas se asociaron a recidivas: ictus OR 3,14 (IC 95% 1,12-8,77) y cirugía cardiaca no realizada OR 3,47 (IC 95% 1,11-10,75).

7.3.3. Factores asociados a recidivas en pacientes no operados

Entre las 1.107 EI no operadas, 1.033 presentaron episodio único (93,3%) y 74 recurrencias (6,7%), incluyendo 30 recidivas en los 6 primeros meses (2,8%), siendo más frecuentes que en pacientes operados (n=7/1126) 0,6%, p=0,001). De cara a definir factores asociados a recidiva en este subgrupo de pacientes se compararon las características de los pacientes con recidiva (n=30) con los que presentaron episodio único (n=1.033). La tabla 27 muestra las características basales en función de la presencia de recidiva en EI no operada.

Variable	Recidiva EI no operada (N=30)	EI no operada única (N=1.033)	p
Edad (años)	70 (60-78)	69 (55-78)	0,834
Género (varón)	66,7% (20)	63,7% (657)	0,848
Índice de Charlson	6 (3-7)	5 (3-6)	0,528
Hipertensión arterial	46,7% (14)	56,0% (578)	0,439
Diabetes mellitus	23,3% (7)	26,7% (276)	0,835
Insuficiencia cardiaca	30,0% (9)	25,2% (260)	0,571
EPOC	17,4% (4)	20,5% (180)	0,838
Arteriopatía periférica	3,3% (1)	10,6% (110)	0,399
Ictus	23,3% (7)	12,7% (131)	0,097
Enfermedad renal crónica	16,7% (5)	20,7% (214)	0,657
Cirrosis hepática	13,3% (4)	8,3% (85)	0,506
UDVP	0	3,2% (33)	0,621
Neoplasia	6,7% (2)	15,4% (159)	0,213

Tabla 27: Características basales de los pacientes no operados en función de si presentaron o no recidiva de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

Variable	Recidiva EI no operada (N=30)	EI no operada única (N=1,033)	p
Forma de adquisición			
Comunitaria	41,4% (12)	65,9% (660)	0,009
ACS	10,3% (3)	9,5% (95)	1,000
Nosocomial	48,3% (14)	24,7% (247)	0,006
Etiología			
S_{Co}N	10,0% (3)	9,2% (95)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	26,7% (8)	24,4% (252)	0,829
Enterococcus spp	43,3% (13)	14,9% (154)	<0,001
Streptococcus spp	13,3% (4)	32,6% (337)	0,028
Bacilos gram negativos	6,7% (2)	4,0% (41)	0,629
Otros microorganismos	1,2% (1)	11,6% (120)	0,159
Cultivos negativos	0	9,1% (94)	0,102
Tipo de endocarditis			
Natural	43,3% (13)	65,3% (675)	0,019
Protésica	46,7% (14)	30,3% (313)	0,046
Dispositivo cardiaco	16,7% (5)	7,1% (73)	0,062
Válvula afectada			
Mitral	40,0% (12)	44,6% (461)	0,711
Aortica	60,0% (18)	43,3% (448)	0,092
Derecha	10,0% (3)	10,6% (110)	1,000
Foco primario bacteriémico			
Desconocido	33,3% (10)	54,3% (560)	0,026
Odontogeno	3,3% (1)	6,2% (64)	0,718
Genitourinario	10,0% (3)	4,4% (46)	0,156
Gastrointestinal	13,3% (4)	8,2% (85)	0,505
Vascular	20,0% (6)	17,1% (177)	0,806
Otros focos	23,3% (7)	12,2% (126)	0,121

Tabla 28: Clasificación de la EI índice en EI no operadas en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. S_{Co}N: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 28 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco primario. El 4,9% de las EI sobre prótesis valvular o dispositivo cardiaco no operadas tuvieron recidiva versus el 1,9% de las EI naturales no operadas ($p=0,006$). El 7,8% de las EI enterococicas no operadas tuvieron recidiva versus 1,8% de las EI no intervenidas y causadas por otros microorganismos ($p<0,001$).

Variable	Recidiva EI no operada (N=30)	EI no operada única (N=1,033)	p
Curso clínico			
Shock séptico	3,3% (1)	6,2% (64)	0,717
Bacteriemia persistente	26,7% (8)	10,0% (102)	0,009
Eventos SNC	10,0% (3)	16,5% (169)	0,456
Embolismos	33,3% (10)	26,9% (278)	0,628
Insuficiencia cardiaca aguda	23,3% (7)	19,6% (201)	0,641
Insuficiencia renal aguda	43,3% (13)	22,5% (231)	0,014
Ecocardiografía			
Vegetación	70,0% (21)	67,4% (697)	0,845
Absceso perivalvular	10,0% (3)	5,9% (61)	0,526
Perforación/rotura valvular	3,3% (1)	7,4% (76)	0,601
Pseudoaneurisma	3,3% (1)	2,3% (24)	1,000
Fistula intracardiaca	0	1,2% (12)	1,000
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	23,3% (7)	22,8% (234)	0,355
Duración antibiótica (días)	42 (30-51)	42 (29-45)	0,378
Duración hospitalización (días)	39 (25-57)	34 (20-49)	0,435

Tabla 29: Presentación clínica y evolución de la EI índice en EI no operadas en función de la aparición de recidiva. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 29 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis nosocomial en función de si hubo recidiva. Los pacientes con EI no intervenidas que presentaron bacteriemia persistente tuvieron más riesgo de recidivas (7,2% vs 2,3%, $p=0,009$). No hubo diferencias en función de la presencia o no de indicación quirúrgica. Los motivos para no operar a los pacientes que luego tuvieron recidiva fueron: cirrosis hepática (3 casos), complejidad técnica (2 casos), inestabilidad hemodinámica (1 caso) y rechazo del paciente (1 caso).

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar factores asociados a recidivas en endocarditis enterocócica. Se incluyeron: EI protésica o dispositivo cardíaco, EI enterocócica y bacteriemia persistente. No se incluyeron EI nosocomial, foco desconocido ni insuficiencia renal aguda por límite en el número de variables. El modelo se muestra en la tabla 30. En el modelo, todas las variables incluidas se asociaron a recidivas: EI sobre material protésico OR 2,60 (IC 95% 1,21-5,61), EI enterocócica OR 3,75 (IC 95% 1,76-7,97) y bacteriemia persistente OR 3,17 (IC 95% 1,36-7,36).

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
El protésica y/o dispositivo cardíaco	2,60	1,21-5,61	0,014
El enterocócica	3,75	1,76-7,97	0,001
Bacteriemia persistente	3,17	1,36-7,36	0,007

Tabla 30: Factores identificados en el episodio de EI índice en EI no operadas asociados a recidiva en el modelo de regresión logística multivariante. EI: Endocarditis infecciosa.

7.4. Factores asociados a reinfecciones

Setenta pacientes presentaron una reinfección de la EI tras el episodio índice. Se compararon las características de estos pacientes con los pacientes que no presentaron ningún tipo de recurrencia tras el primer episodio (n=2.152). La tabla 31 muestra las características basales. El 7,7% de los pacientes con cirrosis tuvieron reinfección versus 2,7% de los pacientes sin cirrosis (p=0,009). No pudimos analizar la relación entre hemodiálisis y reinfección, ya que en la mayoría de los pacientes esta variable no estaba recogida (1.530 de 2.222).

Variable	Reinfección EI (N=70)	EI única (N=2.152)	p
Edad (años)	64 (45-73)	66 (53-75)	0,066
Género (varón)	67,1% (47)	69,9% (1.505)	0,712
Índice de Charlson	4 (1-5)	4 (2-6)	0,318
Hipertensión arterial	48,6% (34)	52,0% (1.119)	0,681
Diabetes mellitus	20,0% (14)	25,0% (538)	0,416
EPOC	21,5% (14)	18,7% (348)	0,433
Insuficiencia cardiaca	28,6% (20)	25,2% (541)	0,609
Arteriopatía periférica	7,1% (5)	9,1% (196)	0,724
Ictus	11,4% (8)	11,1% (240)	0,904
Enfermedad renal crónica	15,7% (11)	19,1% (410)	0,584
Cirrosis hepática	18,6% (13)	7,2% (155)	0,009
UDVP	5,7% (4)	2,2% (47)	0,124
Neoplasia	21,4% (15)	13,0% (281)	0,064

Tabla 31: Características basales de los pacientes en función de si presentaron o no reinfección de EI. EI: Endocarditis infecciosa. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Variable	Reinfección EI (n=70)	EI única (n=2.152)	p
Forma de adquisición			
Nosocomial	20,0% (14)	23,9% (516)	0,531
ACS	12,8% (9)	8,1% (175)	0,233
Comunitaria	67,1% (47)	67,9% (1.461)	0,986
Tipo de endocarditis			
Natural	52,9% (37)	61,2% (1.317)	0,199
Protésica	38,6% (27)	27,0% (580)	0,044
Dispositivo cardiaco	8,6% (6)	12,9% (277)	0,378
Válvula afectada			
Mitral	55,7% (39)	48,4% (1.041)	0,276
Aortica	44,3% (31)	40,1% (862)	0,557
Derecha	4,3% (3)	7,3% (147)	0,697
Etiología			
SCon	20,0% (14)	15,4% (332)	0,383
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,6% (6)	19,3% (415)	0,036
<i>Enterococcus spp</i>	11,4% (8)	14,0% (302)	0,657
<i>Streptococcus spp</i>	27,1% (19)	30,4% (654)	0,652
Bacilos gram negativos	7,1% (5)	4,1% (89)	0,353
Anaerobios	5,7% (4)	1,3% (28)	0,011
Polimicrobiana	1,4% (1)	1,8% (38)	0,801
Otros microorganismos	18,6% (14)	10,4% (247)	0,047
Cultivos negativos	12,9% (9)	8,6% (186)	0,311
Foco bacteriémico primario			
Desconocido	47,1% (33)	54,3% (1.167)	0,273
Odontogeno	10,0% (7)	7,2% (156)	0,482
Genitourinario	5,7% (4)	4,7% (101)	0,771
Gastrointestinal	8,6% (6)	7,2% (154)	0,815
Vascular	14,3% (10)	15,7% (337)	0,868
Otros focos	5,7% (9)	12,3% (264)	0,852

Tabla 32: Clasificación de la EI índice en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. SCon: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 32 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y etiología. El 4,7% de las EI protésicas presentaron reinfección en comparación con el 2,8% de las EI comunitarias ($p=0,044$). El 12,5% de las EI por anaerobios presentaron reinfección versus el 3,0% de las EI causadas por otros microorganismo ($p=0,011$).

Variable	Reinfección EI (n=70)	EI única (n=2.152)	p
Curso clínico			
Shock séptico	4,3% (3)	5,9% (129)	0,735
Bacteriemia persistente	8,6% (6)	9,5% (206)	0,941
Eventos SNC	17,1% (12)	14,7% (318)	0,706
Embolismos	15,7% (11)	20,2% (435)	0,439
Insuficiencia cardiaca aguda	41,4% (29)	30,2% (651)	0,062
Insuficiencia renal aguda	27,1% (19)	27,3% (588)	0,918
Ecocardiografía			
Vegetación	70,0% (49)	71,2% (1.532)	0,934
Absceso perivalvular	17,4% (12)	12,7% (272)	0,353
Perforación/rotura valvular	11,6% (8)	13,2% (281)	0,827
Pseudoaneurisma	4,3% (3)	4,7% (101)	0,897
Fistula intracardiaca	4,3% (3)	2,0% (43)	0,370
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	71,4% (50)	61,2% (1.319)	0,111
Cirugía realizada	60,0% (42)	52,0% (1.119)	0,231
Cirugía indicada y no realizada	11,4% (8)	9,3% (200)	0,971
Duración antibiótica (días)	42 (28-53)	42 (30-47)	0,655
Duración hospitalización (días)	42 (37-49)	40 (25-54)	0,092

Tabla 33: Presentación clínica y evolución de la EI índice en función de la aparición de reinfección. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 33 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice en función de si hubo reinfección. No existieron diferencias estadísticamente significativas en estas variables.

Se realizó un modelo de regresión logística multivariante. Se incluyeron: cirrosis hepática, neoplasia, El protésica, El anaerobios, El por *Staphylococcus aureus* e insuficiencia cardiaca aguda. No se incluyeron la etiología “otros microorganismos” al ser este un grupo muy heterogéneo. No se incluyeron más variables por limitación en el número de eventos (reinfecciones).

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
Cirrosis hepática	3,00	1,57-5,81	0,001
Neoplasia	2,31	1,26-4,24	0,007
Endocarditis protésica	1,79	1,06-3,03	0,028
Anaerobios	4,05	1,34-12,30	0,013
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,41	0,18-0,97	0,044
Insuficiencia cardiaca aguda	1,70	1,04-2,79	0,036

Tabla 34: Factores identificados en el episodio de endocarditis índice asociados a reinfección en el modelo de regresión logística multivariante.

El modelo se muestra en la tabla 34. En el modelo, todas las variables incluidas se asociaron a reinfección: cirrosis hepática OR 3,00 (IC 95% 1,57-5,81); neoplasia OR 2,31 (IC95% 1,26-4,24); El protésica OR 1,71 (IC 95% 1,06-3,03); anaerobios OR 4,05 (IC 95% 1,34-12,30); insuficiencia cardiaca aguda OR 1,70 (IC 95% 1,04-2,79). *Staphylococcus aureus* fue un factor protector (OR 0,41, IC 95% 0,18-0,97)

7.4.1. Relación entre la etiología de El índice y reinfección

A continuación, analizamos si podían existir asociaciones entre el microorganismo causante de la El índice y el de la reinfección. La relación entre microorganismos se expone en la tabla 35.

Microorganismo del segundo episodio	Microorganismo del primer episodio							Total
	<u>Strep. spp</u>	<u>Entero. spp</u>	<u>Staph. spp</u>	<u>Fúngica</u>	<u>Otros</u>	<u>No conocido</u>		
<u>Strep. spp</u>	5	1	7	-	2	1	16	
<u>Entero. spp</u>	7	2	3	-	5	2	19	
<u>Staph. spp</u>	2	5	1	1	3	5	17	
<u>Fúngica</u>	1	-	2	-	-	1	4	
<u>Otros</u>	-	-	1	-	3	-	4	
<u>No conocido</u>	4	-	6	-	-	-	10	
<u>Total</u>	19	8	20	1	13	9	70	

Tabla 35: Relación de etiologías entre el primer y segundo episodio de endocarditis en los casos con reinfección. En los casos de reinfección causada por el mismo género, la especie bacteriana era distinta.

Si la El índice fue causada por *Streptococcus spp*, fue más frecuente la reinfección por *Enterococcus spp*: n=7/19 (36,8%) versus n=12/51 (23,5%), p=0,144; y otra especie de *Streptococcus spp*: n=5/19 (26,3%) versus n=11/51 (21,6%), p=0,260. Así, cuando la El índice fue estreptocócica, el 63,2% (n=12/19) de las reinfecciones fueron por estreptocócicas o enterococicas, en comparación con

45,0% de las reinfecciones tras otras de etiologías (n=23/51), aunque esta relación no llegó a alcanzar la significancia estadística (p=0,096).

Si la EI índice fue causada por *Enterococcus spp*, fue más frecuente la reinfección por *Staphylococcus spp* (n=5/8, 62,5%) en comparación con las reinfecciones tras otras etiologías (n=12/62, 19,4%), p=0,017.

Por último, si la EI índice fue causada por *Staphylococcus spp*, fue más frecuente la reinfección por *Streptococcus spp* (n=7/20, 35,0%) en comparación con las reinfecciones otras etiologías (n=11/50, 22,0%), aunque sin alcanzar la significancia estadística (p=0,140).

No existieron otras relaciones identificables entre las EI índice y reinfección.

7.4.2. Factores asociados a reinfección en EI por anaerobios

Entre las 32 EI por anaerobios (1,3% del total de EI), el 12,5% (n=4) pacientes presentaron recurrencias, todos ellos en forma de reinfección, siendo las reinfecciones más frecuentes que para otros microorganismos (3,0%, p=0,011).

De cara a definir factores asociados a reinfección en este subgrupo de pacientes se compararon las características de los pacientes con reinfección (n=4) con los que presentaron episodio único (n=28)

La tabla 36 muestra las características basales en función de la presencia de reinfección en EI por anaerobios. No hubo diferencias significativas las características basales de los pacientes con y sin reinfección.

Variable	Recidiva EI anaerobios (N=4)	EI anaerobios única (N=28)	p
Edad (años)	69 (30-75)	56 (41-66)	0,361
Género (varón)	75,0% (3)	89,3% (25)	1,000
Índice de Charlson	3 (1-6)	3 (1-5)	1,000
Hipertensión arterial	75,0% (3)	39,3% (11)	0,295
Diabetes mellitus	25,0% (1)	17,9% (5)	1,000
Insuficiencia cardiaca	50,0% (2)	28,6% (8)	0,683
EPOC	25,0% (1)	22,2% (6)	1,000
Arteriopatía periférica	0	3,6% (1)	1,000
Ictus	0	25,0% (7)	0,552
Enfermedad renal crónica	25,0% (1)	10,7% (3)	1,000
Cirrosis hepática	0	7,2% (2)	1,000
UDVP	0	0	-
Neoplasia	25,0% (1)	3,6% (1)	0,340

Tabla 36: Características basales de los pacientes con EI por anaerobios en función de si presentaron o no reinfección de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

La tabla 37 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco primario. Ninguna EI natural por anaerobios presentó reinfección versus el 25,0% de las EI protésicas (p=0,035). No hubo diferencias en la válvula afectada o el foco bacteriémico primario.

Variable	Recidiva EI anaerobios (N=4)	EI anaerobios única (N=28)	p
Tipo de endocarditis			
Natural	0	39,3% (11)	0,290
Protésica	100% (4)	46,4% (12)	0,035
Dispositivo cardiaco	0	17,9% (5)	0,593
Válvula afectada			
Mitral	25,0% (1)	39,3% (11)	1,000
Aortica	100% (4)	53,6% (15)	0,128
Derecha	0	0	-
Forma de adquisición			
Comunitaria	50,0% (2)	80,0% (20)	0,238
ACS	25,0% (1)	12,0% (3)	1,000
Nosocomial	25,0% (1)	8,0% (2)	0,371
Foco primario bacteriémico			
Desconocido	25,0% (1)	53,6% (15)	0,600
Odontogeno	25,0% (1)	14,3% (4)	1,000
Genitourinario	0	0	-
Gastrointestinal	25,0% (1)	3,6% (1)	0,238
Vascular	0	10,7% (3)	1,000
Otros focos	25,0% (1)	21,4% (6)	1,000
Microorganismo			
<i>Bacterioides spp</i>	0	3,6% (1)	0,255
<i>Clostridium spp</i>	25,0% (1)	3,6% (1)	
<i>Gemella spp</i>	50,0% (2)	32,1% (9)	
<i>Propionibacterium spp</i>	25,0% (1)	60,7% (17)	

Tabla 37: Clasificación de la EI índice en EI por anaerobios en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios.

Variable	Recidiva EI anaerobios (N=4)	EI anaerobios única (N=28)	p
Curso clínico			
Shock séptico	0	7,1% (2)	1,000
Bacteriemia persistente	0	3,6% (1)	1,000
Eventos SNC	25,0% (1)	11,1% (3)	1,000
Embolismos	25,0% (1)	21,4% (6)	1,000
Insuficiencia cardiaca aguda	75,0% (3)	32,1% (9)	0,271
Insuficiencia renal aguda	25,0% (1)	25,0% (7)	1,000
Ecocardiografía			
Vegetación	75,0% (3)	71,4% (20)	1,000
Absceso perivalvular	75,0% (3)	14,3% (4)	0,025
Perforación/rotura valvular	0	14,3% (4)	1,000
Pseudoaneurisma	0	3,6% (1)	1,000
Fistula intracardiaca	0	0	-
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	100% (4)	78,6% (22)	0,566
Cirugía realizada	100% (4)	78,6% (22)	0,566
Cirugía indicada y no realizada	0	0	-
Duración antibiótica (días)	60 (44-74)	42 (29-46)	0,023
Duración hospitalización (días)	72 (43-102)	35 (23-59)	0,062

Tabla 38: Presentación clínica y evolución de la EI índice en EI por anaerobios en función de la aparición de reinfección. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 38 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis nosocomial en función de si hubo recidiva. La gran mayoría de los pacientes con EI por anaerobios fueron operados, tanto en el grupo de reinfecciones como en EI única. El 42,8% (n=3/7) de los pacientes con absceso paravalvular presentaron reinfección versus el 4% de los pacientes sin absceso

($p=0,025$). La duración de antibioterapia y de estancia hospitalaria fue mayor en pacientes con reinfección (figura 6).

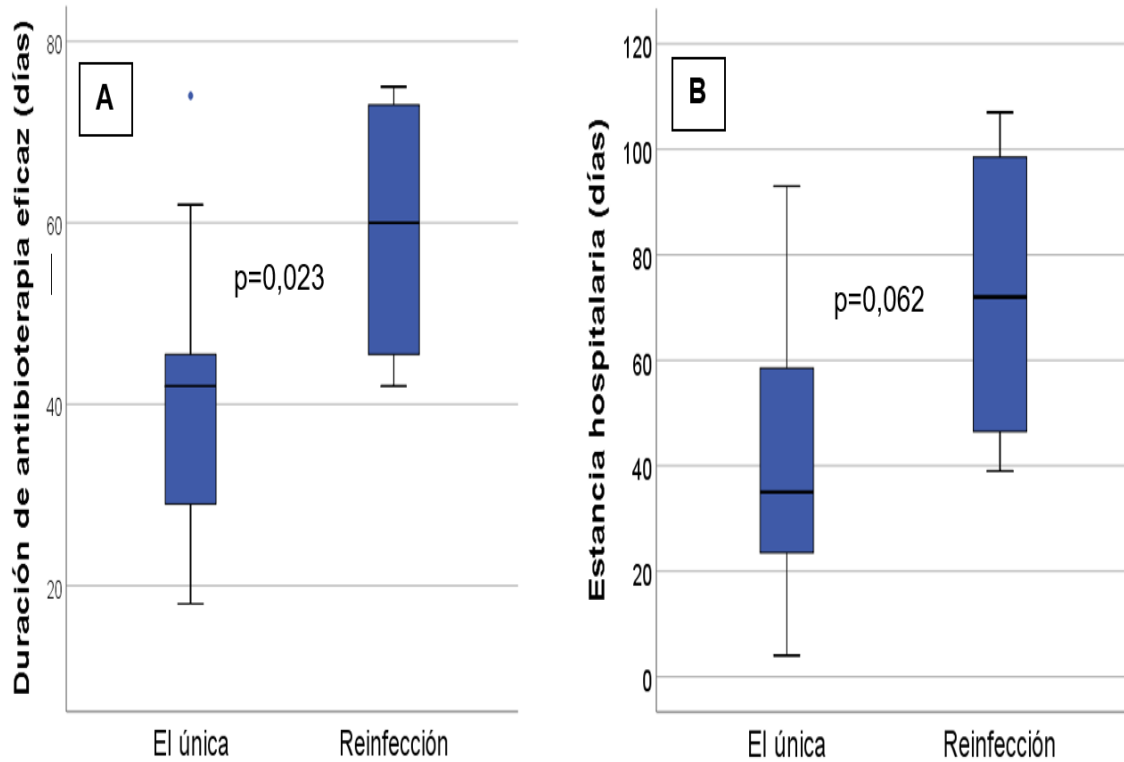


Figura 6: Diagrama de tallos y hojas con la duración de la antibioterapia eficaz (A) y la estancia hospitalaria (B) en EI por anaerobio con y sin reinfección posterior.

Debido al bajo número de eventos (reinfecciones) en este subgrupo no se realizó análisis multivariante.

7.4.3. Factores asociados a reinfección en cirrosis hepática

Entre las 176 EI en pacientes con cirrosis hepática, 155 (88,1%) presentaron episodio único y 21 (11,9%) recurrencias, incluyendo 13 (7,4%) reinfecciones. Las reinfecciones fueron más frecuentes que en pacientes sin cirrosis (2,8%, $p=0,009$). Se compararon las características de los pacientes con reinfección ($n=13$) con los que presentaron episodio único ($n=155$). La tabla 39 muestra las características basales en función de la presencia de recidiva en EI enterococicas. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Variable	Recidiva EI en cirrótico (N=13)	EI única en cirrótico (N=155)	p
Edad (años)	65 (56-71)	60 (48-70)	0,233
Género (varón)	76,9% (10)	78,7% (122)	1,000
Índice de Charlson	5 (3-7)	5 (3-8)	0,891
Hipertensión arterial	53,8% (7)	45,8% (71)	0,791
Diabetes mellitus	46,2% (6)	25,8% (40)	0,191
Insuficiencia cardiaca	38,5% (5)	19,4% (30)	0,183
EPOC	30,8% (4)	19,3% (27)	0,172
Arteriopatía periférica	23,1% (3)	9,7% (15)	0,337
Ictus	7,7% (1)	6,5% (10)	1,000
Enfermedad renal crónica	15,4% (2)	16,1% (25)	1,000
UDVP	0	13,6% (21)	0,225
Neoplasia	16,7% (2)	12,3% (19)	1,000

Tabla 39: Características basales de los pacientes cirróticos en función de si presentaron o no reinfección de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

Variable	Recidiva EI en cirrótico (N=13)	EI única en cirrótico (N=155)	p
Etiología			
SCoN	38,5% (5)	11,0% (17)	0,015
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	27,1% (42)	0,040
<i>Enterococcus spp</i>	15,4% (2)	14,2% (22)	1,000
<i>Streptococcus spp</i>	38,5% (5)	29,7% (46)	0,536
Bacilos gram negativos	0	3,9% (6)	1,000
Otros microorganismos	0	10,3% (16)	0,298
Cultivos negativos	7,7% (1)	8,4% (13)	1,000
Forma de adquisición			
Comunitaria	38,5% (5)	71,9% (105)	0,024
ACS	23,1% (3)	7,5% (11)	0,092
Nosocomial	38,5% (5)	20,5% (30)	0,162
Tipo de endocarditis			
Natural	38,5% (5)	77,4% (120)	0,005
Protésica	38,5% (5)	18,1% (28)	0,136
Dispositivo cardiaco	23,1% (3)	5,8% (9)	0,053
Válvula afectada			
Mitral	30,8% (4)	34,8% (54)	1,000
Aortica	61,5% (8)	52,3% (81)	0,575
Derecha	0	12,9% (20)	0,366
Foco primario bacteriémico			
Desconocido	61,5% (8)	52,9% (82)	0,579
Odontogeno	7,7% (1)	4,5% (7)	1,000
Genitourinario	7,7% (1)	7,1% (11)	1,000
Gastrointestinal	23,1% (3)	7,7% (12)	0,096
Vascular	15,4% (2)	21,3% (33)	0,739
Otros focos	7,7% (1)	16,8% (26)	0,695

Tabla 40: Clasificación de la EI índice en pacientes cirróticos en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. SCoN: Estafilococo coagulasa negativo.

La tabla 40 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco. El 17,0% (n=8/47) de las EI sobre material protésico en cirróticos presentaron reinfección vs el 4,0% de las EI en válvula natural (p=0,005). Números similares encontramos para las EI no comunitarias (19,5% vs 4,5%, p=0,024). El 22,7% de las EI por estafilococo coagulasa negativo en cirrótico presentaron reinfección vs el 5,4% de otros microorganismos (p=0,015).

Variable	Recidiva EI en cirrótico (N=13)	EI única en cirrótico (N=155)	p
Curso clínico			
Shock séptico	0	7,2% (11)	0,604
Bacteriemia persistente	7,7% (1)	12,6% (19)	0,710
Eventos SNC	0	12,5% (19)	0,366
Embolismos	15,4% (2)	34,8% (54)	0,390
Insuficiencia cardiaca aguda	30,8% (4)	31,2% (48)	1,000
Insuficiencia renal aguda	38,5% (5)	35,3% (54)	1,000
Ecocardiografía			
Vegetación	76,9% (10)	73,5% (114)	1,000
Absceso perivalvular	15,4% (2)	10,3% (16)	1,000
Perforación/rotura valvular	15,4% (2)	18,7% (29)	0,318
Otras complicaciones	0	8,3% (13)	0,109
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	69,2% (9)	56,8% (88)	0,143
Cirugía realizada	61,5% (8)	45,2% (70)	0,386
Cirugía indicada no realizada	7,7% (1)	11,6% (18)	1,000
Duración antibiótica (días)	46 (21-57)	41 (29-55)	0,151
Duración hospitalización (días)	45 (42-49)	42 (29-46)	0,972

Tabla 41: Presentación clínica y evolución de la EI índice en pacientes cirróticos en función de la aparición de reinfección. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 41 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis en paciente cirrótico en función de si hubo reinfección. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar factores asociados a reinfección en endocarditis en paciente cirrótico. Se incluyeron: EI sobre material protésico y EI por SCoN. No se incluyó EI no comunitaria por su probable interacción con las variables anteriores y la limitación en el número de variables por el número de pacientes con recidivas. El modelo se muestra en la tabla 42. En el modelo, sólo la EI protésica se asoció independientemente a reinfección (OR 3,83, IC 95% 1,12-13,03).

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
EI sobre material protésico	3,83	1,12-13,03	0,032
SCoN	3,48	0,95-12,66	0,058

Tabla 42: Factores identificados en el episodio de EI índice asociados a reinfección en pacientes cirróticos el modelo de regresión logística multivariante. SCoN: Estafilococo coagulasa negativo.

7.4.4. Factores asociados a reinfección en EI protésica

Entre las 627 EI protésicas, 580 (92,5%) presentaron episodio único y 47 (7,5%) recurrencias, incluyendo 27 (4,3%) reinfecciones. Las reinfecciones fueron más frecuentes que en pacientes con EI natural (2,8%, $p=0,044$). Se compararon las características de los pacientes con reinfección ($n=27$) con los que presentaron episodio único ($n=580$). La tabla 43 muestra las características basales en

función de la presencia de reinfección en EI protésica. Los pacientes cirróticos presentaron reinfecciones más frecuentemente (15,1% vs 3,8%, p=0,012).

Variable	Recidiva EI protésica (N=27)	EI protésica única (N=580)	p
Edad (años)	68 (63-74)	69 (60-76)	0,522
Género (varón)	48,1% (13)	66,3% (383)	0,063
Índice de Charlson	4 (3-7)	4 (3-6)	0,874
Hipertensión arterial	59,3% (16)	62,4% (362)	0,853
Diabetes mellitus	22,2% (6)	24,0% (139)	1,000
Insuficiencia cardiaca	44,4% (12)	33,5% (194)	0,353
EPOC	23,1% (6)	17,7% (92)	0,410
Arteriopatía periférica	7,4% (2)	8,3% (48)	1,000
Ictus	14,8% (4)	17,8% (103)	0,803
Enfermedad renal crónica	14,8% (4)	22,4% (130)	0,478
Cirrosis hepática	18,5% (5)	4,9% (28)	0,012
UDVP	0	0,2% (1)	1,000
Neoplasia	18,5% (5)	11,6% (67)	0,383

Tabla 43: Características basales de los pacientes con EI protésica en función de si presentaron o no reinfección de EI. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

La tabla 44 muestra la clasificación del episodio de EI índice en función de forma de adquisición, tipo de EI y foco primario. Los pacientes con foco primario gastrointestinal tuvieron más frecuentemente reinfecciones: 13,6% (n=6/42) vs 3,7% (21/563), p=0,010.

Variable	Recidiva EI protésica (N=27)	EI protésica única (N=580)	p
Etiología			
SCoN	18,5% (5)	23,8% (138)	0,647
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4% (2)	9,8% (57)	0,763
<i>Enterococcus spp</i>	14,8% (4)	19,1% (111)	0,632
<i>Streptococcus spp</i>	25,9% (7)	22,9% (133)	0,815
Bacilos gram negativos	7,4% (2)	4,1% (24)	0,622
Otros microorganismos	22,2% (6)	16,5% (96)	0,429
Cultivos negativos	3,7% (1)	11,0% (64)	0,344
Forma de adquisición			
Comunitaria	59,3% (16)	57,0% (316)	0,845
ACS	14,8% (4)	7,6% (43)	0,263
Nosocomial	25,9% (7)	35,2% (195)	0,410
Válvula afectada			
Mitral	48,1% (13)	38,1% (221)	0,316
Aortica	59,3% (16)	68,4% (397)	0,398
Derecha	0	0	-
Tiempo desde la cirugía valvular			
Tiempo (meses)	25 (6-88)	29 (5-89)	0,907
El precoz	36,0% (9)	36,1% (191)	1,000
El tardía	64,0% (16)	63,9% (338)	
Foco primario bacteriémico			
Desconocido	40,7% (11)	59,5% (345)	0,071
Odontogeno	3,7% (1)	5,5% (32)	1,000
Genitourinario	3,7% (1)	3,3% (19)	1,000
Gastrointestinal	22,2% (6)	6,6% (38)	0,010
Vascular	18,5% (5)	14,1% (82)	0,571
Otros focos	11,5% (3)	10,9% (63)	1,000

Tabla 44: Clasificación de la EI índice en EI protésica en función de la forma de adquisición, tipo de EI y etiología. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. SCoN: Estafilococo coagulasa negativo.

Variable	Recidiva EI protésica (N=27)	EI protésica única (N=580)	p
Curso clínico			
Shock séptico	0	4,3% (25)	0,406
Bacteriemia persistente	3,8% (1)	8,0% (46)	0,516
Eventos SNC	25,9% (7)	17,5% (101)	0,301
Embolismos	22,2% (6)	22,9% (133)	1,000
Insuficiencia cardiaca aguda	42,3% (11)	28,7% (165)	0,184
Insuficiencia renal aguda	33,3% (9)	34,2% (198)	1,000
Ecocardiografía			
Vegetación	59,3% (16)	59,1% (343)	1,000
Absceso perivalvular	40,7% (11)	24,3% (141)	0,110
Perforación/rotura valvular	0	2,4% (14)	0,680
Pseudoaneurisma o fístula	3,7% (1)	7,8% (45)	0,702
Nueva dehiscencia valvular	18,5% (5)	22,2% (125)	0,830
Manejo y evolución			
Indicación quirúrgica	61,5% (16)	58,7% (339)	0,951
Cirugía realizada	40,7% (11)	46,0% (267)	0,694
Cirugía indicada y no realizada	18,5% (5)	12,4% (72)	0,843
Duración antibiótica (días)	44 (42-50)	42 (41-49)	0,515
Duración hospitalización (días)	47 (34-63)	45 (29-58)	0,723

Tabla 45: Presentación clínica y evolución de la EI índice en EI protésica en función de la aparición de reinfección. EI: Endocarditis infecciosa. SNC: Sistema nervioso central.

La tabla 45 presenta el curso clínico y tratamiento del episodio índice de endocarditis en paciente con EI protésica en función de si hubo reinfección. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Con los resultados anteriores, se realizó un modelo de regresión logística multivariante para analizar factores asociados a reinfección en endocarditis protésica.

Se incluyeron: cirrosis hepática y foco primario gastrointestinal. El modelo se muestra en la tabla 46. Ambas variables se asociaron independientemente a reinfección en EI protésica: cirrosis hepática OR 3,75 (IC 95% 1,28-10,95) y foco primario gastrointestinal OR 3,49 (IC 95% 1,29-9,39).

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%	p
Cirrosis hepática	3,75	1,28-10,95	0,016
Foco primario gastrointestinal	3,49	1,29-9,39	0,014

Tabla 46: Factores identificados en el episodio de EI índice asociados a reinfección en EI protésica el modelo de regresión logística multivariante. EI: Endocarditis infecciosa

7.5. Características de las recurrencias

De los 130 pacientes con recurrencia, se disponía de datos clínicos y evolución del episodio de recurrencia en 101 casos (77,7%). Se disponía de datos clínicos y de evolución de 28 de las 32 recidivas (73,6%), 56 de las 70 reinfecciones (80,0%) y 17 de las 22 recurrencias causadas por el mismo microorganismo pasados los 6 primeros meses (77,3%). Se compararon las características clínicas y evolutivas de las recidivas y reinfecciones. Dado que los datos disponibles de las EI parten de supervivencia al ingreso, se consideró grupo no comparable en cuanto a características clínicas y evolución

Las EI recurrentes ocurrieron en pacientes con una mediana de edad de 66 años (RIQ 48-75) y el 68,3% (n=69) varones. Mediana de índice de Charlson 5 (RIQ 2-7). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial 55,4% (n=56), insuficiencia cardíaca 31,7% (n=32), diabetes mellitus 27,7% (n=28), EPOC 18,8% (n=19) y enfermedad renal crónica 16,8% (n=17).

Los pacientes con reinfección tuvieron antecedente de neoplasia más frecuentemente que los del grupo de recidiva (21,4% vs 0%, p=0,017). No hubo otras diferencias en las principales comorbilidades entre el ambos grupos (tabla 47).

Variable	Total (N=101)	Recidiva (N=28)	Reinfección (n=56)	p
Edad (años)	66 (48-75)	66 (60-78)	66 (45-75)	0,595
Género (varón)	68,3% (69)	69,6% (39)	64,3% (18)	0,805
Índice de Charlson	5 (2-7)	6 (2-7)	4 (1-7)	0,695
Diabetes mellitus	27,7% (28)	21,4% (6)	26,8% (15)	0,790
Hipertensión arterial	55,4% (56)	50,0% (14)	55,4% (31)	0,817
Insuficiencia cardiaca	31,7% (32)	32,1% (9)	33,9% (19)	1,000
EPOC	18,8% (19)	12,5% (3)	24,0% (12)	0,283
Arteriopatía periférica	9,9% (10)	3,6% (1)	12,5% (7)	0,259
Ictus	11,9% (12)	14,3% (4)	8,9% (5)	0,745
Enfermedad renal crónica	16,8% (17)	16,1% (9)	21,4% (6)	0,764
Cirrosis hepática	9,9% (10)	7,1% (2)	12,7% (7)	0,687
Neoplasia	16,8% (17)	0	21,4% (12)	0,017

Tabla 47: Características basales de los pacientes durante la recurrencia según si correspondían a recidiva o reinfección. EI: Endocarditis infecciosa. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La mayoría (60,4%, n=61/101) fueron EI protésicas, siendo la afectación aórtica más frecuente que la mitral (51,5% vs 37,6% respectivamente). La adquisición relacionada con el contacto sanitario (nosocomial y ACS) fue frecuente (49,5%, n=50/101). Las etiologías más frecuentes fueron: *Enterococcus faecalis* 26,7% (n=27), *Streptococcus* spp. 21,8% (n=22), SCoN 14,8% (n=15), *Staphylococcus aureus* 13,8% (n=14) y BGN 4,0% (n=4). Todos los casos de BGN fueron por *Pseudomonas aeruginosa*, y fue más frecuente en recidiva (n=3) que en reinfección (n=1), p=0,070. La tabla 48 muestra la forma de adquisición, tipo de EI y etiología de la recurrencia en función de si se trató de recidiva o reinfección.

Variable	Total (N=101)	Recidiva (N=28)	Reinfección (n=56)	p
Forma de adquisición				
Nosocomial	30,7% (31)	50,0% (14)	35,7% (20)	0,243
ACS	18,8% (19)	10,7% (3)	8,9% (5)	1,000
Comunitaria	50,5% (51)	39,3% (11)	55,4% (31)	0,247
Tipo de endocarditis				
Natural	31,7% (32)	35,7% (10)	26,8% (15)	0,452
Protésica	60,4% (61)	57,1% (16)	70,4% (38)	0,469
Dispositivo cardiaco	7,8% (8)	14,3% (4)	12,5% (7)	1,000
Válvula afectada				
Mitral	37,6% (38)	42,9% (12)	35,7% (20)	0,635
Aortica	51,5% (52)	53,6% (15)	53,6% (30)	1,000
Derecha	8,9% (9)	10,7% (3)	9,0% (5)	1,000
Etiología				
SCon	14,8% (15)	14,3% (4)	12,5% (7)	0,743
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,8% (14)	25,0% (7)	5,3% (3)	0,013
<i>Enterococcus spp</i>	26,7% (27)	32,1% (9)	26,8% (15)	0,617
<i>Streptococcus spp</i>	21,8% (22)	17,9% (5)	26,8% (15)	0,426
Bacilos Gram negativos	4,0% (4)	10,7% (3)	1,8% (1)	0,070
Fúngica	2,0% (2)	0	3,6% (2)	1,000
Otros microorganismos	6,9% (7)	0	5,4% (3)	0,548
Cultivos negativos	9,9% (10)	0	16,1% (9)	0,050
Foco bacteriémico primario				
Desconocido	45,5% (46)	35,7% (10)	51,8% (29)	0,246
Vascular	20,8% (21)	28,6% (8)	14,3% (8)	0,144
Genitourinario	5,0% (5)	3,6% (1)	7,1% (4)	0,661
Gastrointestinal	9,9% (10)	10,7% (3)	10,7% (6)	1,000
Odontogeno	8,9% (9)	7,1% (2)	8,9% (5)	1,000
Otros focos	9,9% (10)	14,3% (4)	7,1% (4)	0,603

Tabla 48: Forma de adquisición, tipo de EI y etiología de la recurrencia según se trató de recidiva o reinfección. EI: Endocarditis infecciosa. ACS: Asociada a cuidados sanitarios. SCon: Estafilococo coagulasa negativo

Variable	Total (N=101)	Recidiva (N=28)	Reinfección (n=56)	p
Curso clínico				
Fiebre	77,2% (78)	78,6% (22)	75,1% (32)	0,753
Nuevo soplo	20,8% (21)	21,4% (6)	17,9% (10)	0,908
Sepsis grave	10,9% (11)	14,3% (4)	8,9% (5)	0,454
Shock séptico	3,0% (3)	3,6% (1)	1,8% (1)	1,000
Bacteriemia persistente	12,9% (13)	25,0% (7)	5,4% (3)	0,019
Eventos SNC	12,9% (13)	7,2% (2)	14,3% (8)	0,341
Embolismos	14,9% (15)	7,1% (2)	23,2% (13)	0,128
Insuficiencia cardiaca aguda	26,7% (27)	21,4% (6)	28,6% (16)	0,602
Insuficiencia renal aguda	30,7% (31)	29,6% (8)	30,4% (17)	1,000
Ecocardiografía				
Vegetación	71,3% (72)	71,4% (20)	67,9% (38)	0,896
Complicación intracardiaca	23,8% (24)	21,4% (6)	30,4% (17)	0,684
Absceso perivalvular	14,9% (15)	20,8% (5)	17,6% (9)	0,890
Perforación/rotura valvular	3,0% (3)	4,2% (1)	3,9% (2)	1,000
Pseudoaneurisma	7,9% (8)	4,2% (1)	13,7% (7)	0,403
Fistula intracardiaca	4,0% (4)	0	7,8% (4)	0,470
Nueva dehiscencia	18,8% (19)	11,1% (2)	35,6% (16)	0,055

Tabla 49: Presentación clínica y ecocardiográfica de la recurrencia en función de si se trató de recidiva o reinfección. EI: Endocarditis infecciosa

La tabla 49 muestra la presentación clínica y ecocardiográfica de la recurrencia. La presencia de bacteriemia persistente fue más frecuente en los casos de recidivas (25,0% vs 5,4%, $p=0,019$). Hubo tendencia a mayor presencia de nueva dehiscencia valvular en casos de reinfección (35,6% vs 11,1%, $p=0,055$). No se encontraron otras diferencias significativas.

La tabla 50 describe el manejo y evolución de los episodios de recurrencia. Un 69,3% (n=70) tuvo indicación quirúrgica, mientras un 53,5% (n=54) fueron finalmente intervenidos. La EI recurrente tuvo una mortalidad al ingreso de 13,9% (n=14). Tras el alta hospitalaria, fueron frecuentes las secuelas (29,9%, n=26/87) y la necesidad de reingreso hospitalario (18,4%, n=16/87). Se produjeron nuevas recurrencias en el 10,3% (n=9/87), con una frecuencia superior a la ocurrida en los primeros episodios (n=130/2.282, p=0,047).

Variable	Total (N=101)	Recidiva (N=28)	Reinfección (n=56)	p
Indicación quirúrgica	69,3% (70)	75,0% (21)	71,4% (40)	0,794
Cirugía realizada	53,5% (54)	57,1% (16)	55,4% (31)	1,000
Cirugía indicada y no realizada	15,9% (16)	17,9% (5)	16,1% (9)	1,000
Duración antibiótica (días)	42 (30-52)	45 (35-55)	42 (29-48)	0,155
Duración hospitalización (días)	43 (23-56)	48 (23-62)	43 (22-56)	0,501
Exitus al ingreso	13,9% (14)	10,7% (3)	14,3% (8)	0,744
Reingreso	18,4% (16/87)	8,0% (2/25)	22,9% (11/48)	0,196
Recurrencia	10,3% (9/87)	12,0% (3/25)	8,3% (4/48)	0,684
Secuelas	29,9% (26/87)	32,0% (8/25)	31,3% (15/48)	1,000

Tabla 50: Manejo y evolución de los episodios de EI recurrente. EI: Endocarditis infecciosa

8. DISCUSIÓN

8.1. Descripción general

Este estudio representa la cohorte más amplia de pacientes con endocarditis recurrentes descritas hasta la fecha. Gracias a la colaboración del proyecto GAMES y la gran cohorte prospectiva multicéntrica iniciada en 2008 ha sido posible reunir al elevado número de pacientes necesarios para identificar factores asociados a recurrencia.

En nuestra serie, hemos encontrado un porcentaje de recurrencias cercano al 6%, con una incidencia de 6,2 casos por 1.000 pacientes/año. De estas recurrencias, el 55% fueron reinfecciones, el 30% recidivas y 15% restante no pudieron ser clasificados, al presentar EI por el mismo microorganismo, pero tras más de 6 meses del primer episodio. Nuestros datos están en rango de lo que han encontrado otros autores, con cifras que se encuentran entre el 4 y 15% (9,11,111,112,130,137). En un análisis de recurrencias reciente de la cohorte ICE, *Alagna et al* (9) encontraron un porcentaje de recurrencias del 5%, similar al nuestro. Igual que en nuestro caso, en este trabajo la reinfección fue más frecuente que la recidiva (80% y 20%, respectivamente). En un estudio de recurrencias de EI que se desarrolló de forma simultánea al nuestro, *Freitas-Ferraz et al* (137) describen recurrencias en el 8% de sus pacientes y, de forma similar a nuestro grupo, describen una mayor frecuencia de reinfecciones respecto a recidivas (85% y 15% respectivamente). Nótese que en ambos estudios si un paciente presentaba una recurrencia causada por el mismo microorganismo tras más de 6 meses era clasificado como reinfección. Si hubiéramos decidido aplicar los mismos criterios en nuestros pacientes, hubiéramos obtenido un 70% de

reinfecciones y 30% de recidivas, porcentajes superponibles a los encontrados por los autores previos.

En nuestra serie hemos observado una disminución de la incidencia de recurrencias en la última década. Así, la tasa de recurrencias fue de 6,7% en el periodo 2008-2012 en comparación con 4,1% en el periodo 2013-2018 ($p=0,009$). Aunque nuestra valoración de la evolución temporal puede estar limitada por un posible retraso en la comunicación de pacientes a la cohorte GAMES, otros autores han llegado a conclusiones similares. En un estudio simultáneo a nuestro trabajo, *Freitas-Ferraz et al* (137) también describen una menor tasa de recurrencias en los últimos años: 7,5% en la década de 1996-2005 en comparación con 3,8% en la década 2006-2015). Estos datos también parecen estar corroborados al comparar la tasa de recurrencias de los diversos estudios según el periodo de inclusión, como se muestra en la tabla 51. Esta disminución progresiva de la incidencia podría explicarse por varios factores, como el mejor conocimiento actual de la patología y su manejo, así como la menor prevalencia de UDVP en los últimos años (56,57), habiéndose reportado que este grupo de pacientes presentan tasas de recurrencia de hasta el 40% (138).

Publicación	Periodo de estudio	Tasa de recurrencia
Calderón-Parra et al (este documento)	2013-2018	4,1%
	2008-2012	6,7%
Freitas-Ferraz et al (137)	2006-2015	3,8%
	1996-2005	7,5%
Alagna et al (9)	2000-2006	8,9%
Fernández-hidalgo et al (139)	2000-2011	4,8%
Tahon et al (61)	2000-2007	10,4%
Heiro et al (140)	1980-2004	8,9%
Renzulli et al (114)	1979-2000	22,5%
Mansur et al (112)	1978-1994	14,7%
Gentry et al (141)	1983-1989	12,4%
Mcgiffin et al (142)	1967-1990	21,0%
Pelletier et al (143)	1963-1978	19,0%
Welton et al (144)	1968-1973	31,0%

Tabla 51: Porcentaje recurrencia encontradas por diversos autores a lo largo de los últimos 60 años. El porcentaje de recurrencias se ha calculado con los datos aportados por los autores en sus manuscritos, siendo el numerador en número de pacientes con al menos un episodio repetido de endocarditis y el denominador el número de pacientes que sobrevivieron al primer episodio.

8.2. Factores asociados a recurrencias

Este trabajo constituye el estudio sobre recurrencias de EI con mayor tamaño muestral comunicado hasta la fecha. El importante tamaño muestral conseguido gracias a la cohorte prospectiva GAMES nos ha permitido analizar los factores asociados a recurrencia, incluyendo métodos de estadística avanzada como los modelos multivariantes. En nuestro trabajo, la presencia de cirrosis hepática y válvula protésica se asociaron a recurrencia, tras ajustar en el modelo de regresión logística multivariante.

En el caso de la cirrosis hepática, en nuestro estudio evidenciamos que el 11,9% de los pacientes con esta comorbilidad presentaron recurrencias, con un incremento sustancial del riesgo de las mismas (OR 2,64, IC 95% 1,56-4,47). La cirrosis hepática ha sido claramente relacionada con un mayor riesgo de un primer episodio de EI (38,145), aunque hasta ahora no se había reportado como factor de riesgo de recurrencia. Hay que destacar que dos de los estudios más relevantes sobre factores asociados a recurrencia (*Alagna et al*, y *Freitas-Ferraz et al*) no se reportó si los pacientes tenían enfermedad hepática (9,137). Como veremos, en nuestro estudio hemos asociado la cirrosis hepática con un riesgo especialmente aumentado de reinfecciones, pero no de recidivas.

Otro factor asociado independientemente a recurrencias fue la presencia de válvula protésica al momento del primer episodio de EI. El 8,1% de los pacientes con EIP presentaron recurrencia. En este caso, *Freitas-Ferraz et al* (137) también observaron el mayor número de recurrencias en pacientes con EIP, aunque otros

estudios habían fallado en encontrar este factor (9,112). Es probable que nuestro mayor tamaño muestral nos haya permitido desenmascarar esta asociación, aunque, de forma similar al caso de la cirrosis, se vio aumentado sobre todo el riesgo de reinfecciones y no el de recidivas.

Hay que destacar que no pudimos analizar la influencia de otro factor asociado a recurrencia, la presencia de EI previa, ya que solo incluimos a pacientes con un primer episodio. Sin embargo, cuando analizamos los datos clínicos de los episodios recurrentes, vemos que la presencia de otro episodio ulterior fue más frecuente que la de un segundo episodio (10,3% vs 5,7%), aunque los grupos no eran claramente comparables. Esta asociación ha sido comprobada previamente por otros autores (9,112,114).

8.2.1. Factores asociados a recurrencias en pacientes UDVP

Mención especial merece la clásica asociación entre el empleo de drogas por vía parenteral y las recurrencias de las EI.

En nuestro estudio hemos observado que la tasa más alta de recurrencias la presentan los pacientes UDVP: un 14,5% de estos pacientes presentarán segundos episodios ($p=0,004$ en el análisis univariante). Aunque al realizar el ajuste por regresión multivariante este factor no se asoció independientemente a recurrencias ($p=0,067$), es probable que este análisis se haya visto limitado por el hecho de que los pacientes UDVP supusieron menos del 3% del total de los pacientes.

El mayor riesgo de recurrencia de EI en pacientes UDVP está claramente identificado en la literatura (27,113,138), incluso con casos donde se reportan más de 6 recurrencias por paciente (146). *Pericas et al* (27) han reportado recientemente un 10% de recurrencia en estos pacientes, aunque en otros trabajos ese porcentaje llega a alcanzar el 40% (138,147).

En nuestro trabajo hemos encontrado factores asociados a recurrencia en UDVP. Así, hemos visto que la afectación de válvulas izquierdas durante el primer episodio predispone a recurrencia. Otros estudios no habían mostrado esta asociación (27), aunque nuestros pacientes UDVP tuvieron mayor frecuencia de afectación izquierda que en el mencionado estudio. Una cohorte reciente sugiere incluso que sería la presencia de vegetación en válvulas derechas la que predispone a EI repetida (147). Sin embargo, en este estudio, dentro de los pacientes que no tuvieron recurrencias, fue especialmente frecuente que no se encontrara encontrar vegetación ni otro tipo de afectación cardiaca definida (40% vs 13%, $p=0,03$). Ello hace posible que los pacientes con afectación valvular derecha en el mencionado tuvieran más recurrencias porque los pacientes con un único episodio realmente no hayan presentado nunca EI. En cualquier caso, nuestro hallazgo de mayor tendencia a recurrencia cuando existe afectación izquierda tiene plausibilidad biológica, ya que es probable que la afectación izquierda se relacione con la mayor frecuencia de intervención quirúrgica en estos pacientes, lo que aumentaría el riesgo de reinfección por la nueva presencia de válvulas protésicas.

Por otro lado, no pudimos analizar factores importantes asociados a recurrencias en este subgrupo de pacientes por limitación en la base de datos. Destacar el hecho de continuar el empleo de drogas intravenosas, identificado previamente por otros autores (138,147), dato del que no pudimos disponer.

Por último, vale la pena mencionar la etiología de las recurrencias en estos pacientes. Así, mientras en el primer episodio la causa predominante fue *Staphylococcus aureus* (58,1%) en el segundo episodio hubo un claro predominio de *Streptococcus spp* (62,5%, $p=0,015$). Este cambio de etiología entre el primer episodio y la recurrencia, con mayor presencia de estreptococos y menor de estafilococos en los episodios repetidos ha sido también descrita en la literatura (138,147,148) aunque la explicación detrás de este fenómeno es poco clara.

8.3. Factores asociados a recidivas

Los episodios de recidivas sugieren un fracaso en la erradicación completa del episodio inicial, lo que en última instancia provocaría una persistencia del foco infeccioso, ya sea cardíaco o extracardiaco, y un resurgimiento de la infección clínica a los pocos meses (137).

Se puede teorizar que existen dos factores fundamentales en el fracaso terapéutico: una pauta antibiótica insuficiente (bien por falta actividad bactericida o por duración inapropiada) o una cirugía cardíaca incompleta (bien por no haberse realizado cuando fuese apropiado o por ausencia de desbridamiento de todo el tejido infectado en el acto quirúrgico).

Para que la recurrencia sea atribuida a un fracaso en el tratamiento inicial, el segundo episodio debiera de ser causado por la misma cepa del microorganismo, y no solo por la misma especie. (9,112). Dado que el resurgimiento de la El se daría en los primeros meses, se puede pensar que un nuevo episodio en los primeros 6 meses será causado con toda probabilidad por la misma cepa, como se muestra en estudios moleculares previos (60). Sin embargo, episodios más tardíos causados por la misma especie pueden ser también reinfecciones (60,127), sin que se pueda distinguir salvo que se usen técnicas moleculares. Por ello, de cara a analizar los factores asociados a recidivas, en nuestro trabajo decidimos clasificar como tal solamente a los que presentaran el segundo episodio en los primeros 6 meses.

La tasa de recidivas en nuestra población, medido según el criterio mencionado, fue del 1,7%, similar a la tasa de 1,5% descrita por *Freitas-Ferraz et al* en un estudio simultaneo al nuestro (137) y levemente superior al 0,9% descrito por *Alagna et al* en otro estudio reciente (9). Destacar que estudios anteriores han descrito tasas incluso superiores al 30% (112), diferencia que puede ser debida al mejor manejo actual de la EI.

Gracias a la importante cantidad de pacientes con recidivas registrados, en nuestro trabajo hemos conseguido identificar varios factores de riesgo de recidiva, como son la adquisición nosocomial, la EI enterococica y la no realización de cirugía cardiaca, factores que ya habían sido identificados en la literatura y de los cuales hablaremos en profundidad en próximas secciones del texto.

Un factor adicional que hemos encontrado asociado a recidiva y no descrito previamente es la bacteriemia persistente. Hasta el 3,7% de los pacientes que presentaron bacteriemia persistente durante la EI índice tuvieron posteriormente al menos una recidiva. Tras ajustar por otros factores, la bacteriemia persistente duplicó el riesgo de recidiva (OR 2,37, IC 95% 1,05-5,36). El único otro trabajo disponible hasta la fecha que estudia los factores asociados específicamente a recidiva no incluyó la bacteriemia persistente entre sus variables (137). En el resto de estudios de recurrencias, la bacteriemia persistente no se asoció a las mismas, aunque el mayor porcentaje de reinfecciones puede haber ocultado esta asociación (9,112,142,144). Además, esta asociación tiene plausibilidad biológica. La presencia de bacteriemia persistente podría deberse a un alto inoculo bacteriano inicial, presencia de un foco no controlado que requiere cirugía, o al

empleo de pauta antibiótica inadecuada. Ambas circunstancias favorecerían la ausencia de erradicación completa de la infección, por lo que se favorece la aparición de recidivas (110).

Por otro lado, no hemos podido confirmar otros dos factores asociados a recidivas mencionados por *Freitas-Ferraz et al* (137) en su estudio paralelo: la EI protésica y la causada por SA. En su serie, la incidencia de recidiva en estos grupos fue de 2,4% y 2,3% respectivamente. *Kanyo et al* también encontraron una tasa de recidiva cercana al 4% en SA (149). La mayor presencia de recidivas en EI protésica también fue advertida por *Fernández-Hidalgo et al* en un estudio reciente (139). En nuestro caso, la incidencia de recidiva en estos grupos fue parecida a lo comunicado por *Freitas-Ferraz et al* (2,5% y 2,6% respectivamente), aunque no se llegó a alcanzar la significación estadística. La distinta definición de recidiva en ambos trabajos puede haber motivado la diferencia. Hasta donde sabemos, no se han publicado otros estudios que analicen factores asociados de forma específica a recidiva en EI.

8.3.1. Factores asociados a recidivas en EI enterococica

En nuestro trabajo observamos una clara relación entre la etiología enterococica de la EI índice con la presencia posterior de recidivas. Así, vimos que hasta el 4,2% de las EI enterococicas presentaron recidivas, un porcentaje que triplica al encontrado en otras etiologías (OR 3,01 IC 95% 1,51-6,01).

En un estudio previo de la cohorte GAMES, *Pericás et al* también encontraron una mayor presencia de recurrencias en EI enterocócica en comparación con otras etiologías (65). Estos hallazgos fueron comprobados posteriormente en dos estudios externos a la cohorte GAMES (126,150).

Al estudiar los factores específicos asociados a mayor recidivas en EI enterocócicas observamos que la bacteriemia persistente y la no realización de cirugía asociaron mayor riesgo. El primer factor ya fue descrito en el estudio previo de *Pericás et al* (65).

En cuanto a pacientes no operados con EI enterocócica, llama la atención que el porcentaje de recidivas en este grupo fue de casi 8% mientras que en los pacientes operados fue del 0,5%. La mayor predisposición de los enterococos a presentar recidivas sino se realiza la cirugía ha sido descrita previamente en pacientes con EIP por *Lecomte et al* (150). En su trabajo, que analiza EIP no operadas, el porcentaje de recidivas en EIP enterocócica no operada fue de 23,5% (4/17). Es probable que muchos de estos pacientes no operados hayan tenido alto riesgo quirúrgico, debido a la mayor edad y comorbilidad que entraña la EI enterocócica en comparación con otras etiologías (65,66,151). Al igual que lo encontrado en otros trabajos, la EI protésica no fue factor de riesgo de recidiva en EI enterocócica (65,152).

Por limitaciones en la base del registro GAMES no pudimos analizar la influencia de la duración del tratamiento antibiótico en la aparición de recidivas. Aunque algunos estudios proponen el tratamiento de 4 semanas en EI enterocócica

(153), *Pericás et al* encontraron que el tratamiento por menos de 4 semanas se asoció a una tasa de recidivas superior al 15%, mientras que con 6 semanas solo hubo un 2% de recidivas (126). A destacar que en este estudio todos los pacientes tratados con 4 semanas tenían EIN.

En conclusión, podemos afirmar que la EI enterocócica se asoció a mayor tasa de recidivas, especialmente en pacientes no operados. Sería recomendable hacer una valoración de la indicación quirúrgica cuidadosa en estos pacientes, y, en pacientes de alto riesgo, evaluar el riesgo-beneficio de intervenir teniendo en cuenta la mayor posibilidad de recidivas sino se realiza la operación (150,152). Además, en pacientes con EI enterocócica no operada puede ser razonable ampliar el tratamiento antibiótico hasta 6 semanas en EIN (56,126), o incluso tratamiento supresor crónico si presentara indicación quirúrgica (154). Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar el beneficio de estas estrategias.

8.3.2. Factores asociados a recidivas en EI nosocomial

En nuestro trabajo hemos evidenciado la mayor incidencia de recidivas en aquellas EI que tuvieron una adquisición nosocomial. El 3,2% de las EI de adquisición nosocomial presentaron recidivas, tasa que duplicó a la presentada por la EI comunitaria (OR 2,67, IC 95% 1,37-5,29).

Alagna et al ya habían señalado que la adquisición hospitalaria suponía un factor de riesgo de recurrencia (9), aunque nuestro estudio es el primero en asociar este factor a recidiva. Hay que destacar que, igual que en el caso de EI enterocócica, la cirugía no realizada fue un factor asociado a recidiva dentro de EI nosocomial, de tal forma que en pacientes no operados la incidencia de recidiva fue superior a 5% y en los operados inferior a 2%.

Varios estudios previos han identificado la EI nosocomial y ACS como patologías con características clínico, microbiológicas y pronósticas distintas a la EI comunitaria (155–161). Varios autores han encontrado que las EI nosocomiales se presentan en pacientes más ancianos y con mayor comorbilidad (159–161). La microbiología en estos pacientes también es diferente, con un predominio de gérmenes agresivos y multirresistentes (156,157), más difíciles de tratar apropiadamente, así como mayor frecuencia de enterococos (157). Es frecuente bacteriemia recurrente (157). Finalmente, los pacientes con EI nosocomial son operados con menor frecuencia que las EI comunitarias (157,159) pese a tener similares tasas de indicación quirúrgica (160).

Por todo ello, no es sorprendente la mayor presencia de recidivas que hemos encontrado en EI nosocomial. La menor realización de intervenciones quirúrgicas en conjunción con la presencia de gérmenes más difíciles de tratar son explicaciones plausibles para justificar este hallazgo. En estos pacientes sería necesario realizar una selección apropiada de antibióticos, incluso en combinación, asegurándonos la acción sinérgica en el interior de la vegetación, y realizar una

evaluación cuidadosa de aquellos pacientes que pudieran ser rescatados para cirugía en seno del “equipo de endocarditis” (87).

8.3.3. Factores asociados a recidivas en pacientes no operados

Como hemos mencionado en los apartados previos, la no realización de cirugía cardíaca supuso un factor de riesgo de recidivas en varios subgrupos. En el sentido contrario, la cirugía cardíaca fue un factor protector contra aparición de recidivas. En el conjunto de los datos, ocurrieron recidivas en el 0,5% aproximadamente de los pacientes operados, en comparación con el 3% de los no operados.

Aunque otros estudios previos no habían encontrado esta asociación (9,112,137), si observamos los datos de las grandes cohortes de pacientes operados (162,163) y no operados (107,150), vemos tasas de recidivas superiores en los segundos. Por ejemplo, en un estudio reciente, *Rao et al* (163) encuentran solo 2 recidivas en 189 pacientes operados, mientras que la incidencia descrita por *Lecomte et al* (150) en un estudio similar fue del 5% en pacientes operados. En una comparación más directa, *Mabilangan et al* (164) describieron tasas de recurrencia durante el primer año del 17% en pacientes no operados, evidentemente superior al 7% encontrado en pacientes operados por *Maruschack et al* en los mismos hospitales y en el mismo periodo de tiempo (165). La no observación de este hallazgo en los estudios previos puede deberse a que estos trabajos analizan los factores asociados al recurrencias en conjunto, sin separar recidiva

o reinfección (9,60). Es plausible que la no intervención favorezca el riesgo específicamente de recidivas por un mal control del foco (provocando el fracaso en la erradicación de la EI). Al ser menos frecuente la recidiva que la reinfección (130,137), en los trabajos mencionados esta asociación puede haber quedado “oculta”.

Al analizar los factores asociados a recidiva específicamente en pacientes no operados, vimos que la presencia de material protésico (OR 2,60 IC 95% 1,21-5,61), El enterococica (OR 3,75 IC 95% 1,76-7,97) y bacteriemia persistente (OR 3,17, IC 95% 1,36-7,36) se asociaron de forma independiente a la presencia de recidivas. Adicionalmente también observamos mayor cantidad de recidivas en El nosocomial (5,7% vs 1,9%) aunque no pudimos incluir esta variable en el análisis multivariante por limitación en el tamaño muestral.

Observando nuestros datos en conjunto, podemos hipotetizar que las válvulas protésicas, etiología enterococica, adquisición nosocomial, bacteriemia persistente y no realización de intervención quirúrgica actual en conjunto aumentando el riesgo de infección. Destacar que un trabajo previo puso de manifiesto que, dentro de las EI protésicas no operadas, la etiología enterococica aumentaba el riesgo de recidiva (150), lo que apoya nuestra hipótesis. Además, es plausible que estos factores se presenten más frecuentemente en conjunción que por separado, pues todos ellos pueden verse más frecuentemente en pacientes ancianos, con importante comorbilidad y contactos hospitalarios (65,107,110,159,161).

Así, en pacientes con estos factores de riesgo, es posible que una evaluación individualizada de la indicación y riesgo quirúrgico en el “equipo de endocarditis” (intentando rescatar algunos pacientes para cirugía) pueda disminuir la aparición de recidivas (88,166). Alternativamente, una búsqueda de pautas antibióticas bactericidas en el seno de la vegetación y/o mayor duración de antibiótico podrían tener beneficio (126,163,167). Incluso algunos autores incluso han propuesto tratamientos antibióticos supresores crónicos en algunos pacientes con indicación quirúrgica no operados (154,168,169). Sin embargo se necesitan más estudios para comprobar la eficacia de estas medidas en disminuir las recidivas en pacientes de alto riesgo.

8.4. Factores asociados a reinfecciones

Los episodios de reinfección consistirían en la aparición de una nueva EI tras la erradicación completa de la EI índice, adquirida a través de nuevas bacteriemia en pacientes con condiciones predisponentes (60).

Así, se puede teorizar que los factores asociados a reinfección pueden ser distintos a los asociados a recidivas y que se requerirían dos circunstancias para la aparición de reinfecciones: alteración cardíaca tras la primera endocarditis y la presencia de nuevos episodios de bacteriemias (49).

Como hemos mencionado anteriormente, una reinfección es fácilmente diferenciable si la especie causante es distinta a la del primer episodio. Sin embargo, si se trata de la misma especie y el episodio ocurre tras los primeros 6 meses, es imposible diferenciar reinfección de recidiva sin estudios moleculares (60). Por ello, en nuestro estudio decidimos considerar reinfección exclusivamente aquellas recurrencias causadas por especies microbiológicas distintas.

La tasa de reinfección en nuestra población, medido según el criterio mencionado, fue del 3,1%, levemente inferior a la tasa de 4,3% descrita por *Freitas-Ferraz et al* en un estudio simultáneo al nuestro (137) y a la tasa de 3,9% por *Alagna et al* en otro estudio reciente (9). Las diferencias en los criterios de reinfección y recidivas pueden explicar esta variación.

Gracias a la importante cantidad de pacientes con reinfección registrados, en nuestro trabajo hemos conseguido identificar varios factores de riesgo de estos episodios, como son la presencia de válvula protésica, la EI causada por anaerobios y el antecedente de cirrosis hepática, de los cuales hablaremos en profundidad en próximas secciones del texto.

Adicionalmente, hemos encontrado dos asociaciones con reinfección esperables, aunque no descritas previamente: el antecedente de neoplasias y la presencia de insuficiencia cardíaca durante la EI índice. El primer factor podría asociarse a la ocurrencia de nuevos episodios de bacteriemia, bien por el foco primario del tumor (por ejemplo, tumores gastrointestinales y bacteriemias por enterococos o estreptococos (170)), o bien por el mayor contacto hospitalario y presencia de catéteres venosos centrales de larga duración (171,172). El segundo factor traduciría la presencia de una alteración estructural cardíaca importante durante el primer episodio, lo que podría favorecer la presencia de alteraciones endoteliales cardíacas residuales (173). Así, se facilitaría la adherencia de bacterias a las estructuras cardíacas en caso de nuevas bacteriemias (48,49).

Existen otras variables clásicamente asociadas a reinfección que en nuestro estudio no hemos podido comprobar. Tenemos que mencionar la hemodiálisis, factor de riesgo de EI (174,175) y que otros autores han asociado a recurrencias (9,137). En otro estudio reciente, *Pericas et al* describe una mayor tasa de recurrencias en pacientes en hemodiálisis (9,4% vs 2,7%, $p < 0,001$), aunque sin diferenciar entre recidiva o reinfección (176). En nuestro estudio no pudimos

corroborar esta asociación ya que solo el 30% de los pacientes tenían información válida sobre esta variable.

Otras variables que en otros estudios se han asociado a reinfección, tales como el uso de drogas por vía parenteral [3, 4], podrían no haberse detectado en nuestra cohorte debido al bajo número de pacientes con estos factores de riesgo.

8.4.1. Relación entre la etiología de EI índice y reinfección

Un aspecto novedoso de nuestro trabajo es el estudio de la posible relación entre la microbiología del primer episodio y de la reinfección. Hasta donde sabemos, ningún otro trabajo ha planteado esta relación. Planteamos la hipótesis de que la microbiología del segundo episodio puede verse influida por lo encontrado en el primero, bien por la selección de microorganismos por la presión antibiótica de la EI índice o bien por la persistencia de un mismo origen de bacteriemias, como gastrointestinal o catéteres (177). Si existiera, esta asociación podría ayudar en la selección antibiótica empírica en caso de sospecha de EI en pacientes con episodios previos. Nuestros resultados han conseguido demostrar asociaciones con potencial interés clínico.

En primer lugar, nuestros resultados sugieren que tras una EI estreptocócica hubo tendencia a una mayor frecuencia de enterococos y/o estreptococos en la reinfección. El amplio uso de cefalosporinas como tratamiento antibiótico de EI estreptocócicas (178) y/o el posible foco gastrointestinal compartido entre ambos

microorganismos, como neoplasias colónicas (170,179), pueden explicar esta asociación.

En segundo lugar, resulta interesante la mayor frecuencia de estafilococos como etiología de la reinfección tras una EI enterocócica. Sabiendo que la gran mayoría de las EI enterocócicas son causadas por *Enterococcus faecalis* (65), los largos recomendados tratamientos basados en ampicilina propuestos para este microorganismo (56,180) pudieran haber seleccionado estafilococos en la reinfección, debido a cerca del 90% de estos microorganismos son resistentes a penicilina (181–183).

Por último, mencionar la mayor tendencia a reinfección por *Streptococcus spp* cuando la EI índice fue causada por *Staphylococcus spp*. Esta relación se puede explicar por la presencia de ambos géneros bacterianos en la flora cutánea, oral y de vías respiratorias altas (184–186).

8.4.2. Factores asociados a reinfección en EI por anaerobios

En este trabajo hemos encontrado una asociación entre la presencia de anaerobios y una mayor tasa de reinfecciones. Así, el 12,5% de las EI por anaerobios presentaron reinfecciones. No hubo ninguna recidiva en este grupo.

Hasta la fecha, esta asociación no había sido descrita previamente en estudios que analizan las recurrencias (9,112,137). Los anaerobios son causa de EI en

menos del 1% de los casos según una cohorte reciente (69), lo puede haber ocultado esta asociación.

Aunque no se haya asociado específicamente con reinfecciones, sí que existen múltiples reportes de casos que hablan de segundas Ei tras una Ei anaeróbica (69,187–190).

Por otro lado, esta asociación alberga plausibilidad biológica. Las Ei causadas por anaerobios tienen frecuentemente foco clínico aparente, ya sea odontogénico, gastrointestinal o vascular según la especie en concreto (69,191). En estos focos suele existir flora polimicrobiana. La no resolución de dicho foco (por ejemplo, mala higiene dental) podría favorecer un nuevo episodio de bacteriemia tras la Ei índice. Ello, unido a la mayor frecuencia de válvula protésica en este tipo de Ei (69,189) podría explicar la mayor presencia de reinfecciones. De hecho, en nuestra serie la presencia de válvula protésica fue el único factor asociado a reinfección tras una Ei por estos microorganismos.

Por ello, se podría recomendar prestar atención al foco primario de la infección en casos de Ei por anaerobios y realizar esfuerzos para su control. Con ello, podríamos disminuir las reinfecciones en este tipo de pacientes. Sin embargo, nuestras conclusiones en este sentido deben de ser cautas por el bajo número de episodios de Ei por anaerobios registrados.

8.4.3. Factores asociados a reinfección en cirrosis hepática

También hemos encontrado asociación entre la cirrosis hepática y las reinfecciones. En nuestra serie hasta el 7,4% de los pacientes cirróticos presentaron reinfección frente al 2,8% de los pacientes sin cirrosis.

La asociación entre cirrosis hepática y reinfecciones es esperable y puede tener varias explicaciones. Por un lado, la cirrosis hepática es más frecuente en UDVP y pacientes con VIH, factores clásicamente asociados a recurrencias (9,137). Debido al aumento de riesgo quirúrgico, el porcentaje de reintervención quirúrgica también es menor que en pacientes sin cirrosis (128,192), lo que puede favorecer el mayor daño estructural cardíaco tras la EI índice que favorecería la reinfección. Además, el único factor asociado independientemente a reinfección en estos pacientes en este estudio fue la presencia de material protésico.

Por otro lado, los pacientes cirróticos tienen mayor riesgo de bacteriemias (193), lo que puede estar asociado a aumento de permeabilidad intestinal (194), aumento de translocación bacteriana (195,196), disfunción inmunológica (197) y la necesidad de procedimientos invasivos (129,198). *Wiese et al* y *Szubert et al* han descrito recientemente la asociación entre cirrosis hepática y reinfecciones en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (199,200). Se sabe también que la cirrosis hepática es un factor predisponente importante de EI, especialmente en estadios avanzados (38,128,145,192,201).

En conclusión, en los pacientes cirróticos existe un aumento de riesgo de reinfección justificado tanto por el mayor riesgo de bacteriemias de causa multifactorial y un perfil de paciente con menor cirugía durante la EI índice y más material protésico. Se podría proponer intensificar las indicaciones de profilaxis antibiótica en estos pacientes en distintos procedimientos que puedan incrementar el riesgo de infección (gastroscopias, paracentesis, biopsias, etc.) así como reforzar las medidas preventivas no farmacológicas. Sin embargo, para ello se requerirían ensayos clínicos de difícil realización por el escaso número de EI en estos pacientes.

8.4.4. Factores asociados a reinfección en EI protésica

Por último, hemos encontrado asociación entre la EI protésica y las reinfecciones. En nuestra serie hasta el 4,3% de los pacientes con válvula protésica presentaron reinfección frente al 2,8% de los pacientes sin válvulas protésica.

La asociación entre presencia de válvula protésica y reinfección ha sido descrita previamente en algunos estudios, aunque no en todos. En los trabajos de *Alagna et al* (9) y *Mansur et al* (112) no se encontraron asociación entre EIP y recurrencias. Estos trabajos no distinguieron recidivas de reinfecciones, por lo que la asociación pudo haber quedado oculta. Por el contrario, *Freitas-Ferraz et al* (137), en un trabajo que se realizó simultáneamente al nuestro, sí que observaron que la presencia de válvula protésica se asoció específicamente a mayor frecuencia

de reinfecciones. En este trabajo, el 13% de las EIP protésicas tuvieron reinfección en comparación con el 2,8% de las EIN. Por su parte, *Renzulli et al* (114), en una serie más antigua y con más prevalencia de recurrencias, describen una tasa de recurrencias del 39% en EIP frente al 14% en EIN. Adicionalmente, *Heiro et al* (140) también describen un 30% de recurrencia en EIP, frente a 3,7% en EIN.

Al estudiar los factores asociados a reinfecciones dentro de las EIP, observamos que fueron más frecuentes los pacientes con cirrosis hepática y en aquellos con foco primario gastrointestinal. La presencia de un foco conocido también fue más frecuente en reinfecciones, aunque no pudimos comprobar su asociación independiente por la interdependencia con foco gastrointestinal y el limitado número de pacientes. Ya hemos comentado previamente la asociación de cirrosis y reinfecciones. Se podría hipotetizar en un efecto sumatorio entre ambos factores: la cirrosis favorecería nuevos episodios bacteriémicos y la presencia de válvula protésica facilitaría la adhesión de bacterias durante dichos episodios (49). La presencia de un foco polimicrobiano con difícil control como puede ser el gastrointestinal también podría favorecer nuevas bacteriemias en pacientes con válvula protésica (196).

En conclusión, los pacientes con válvula protésica se encuentran en riesgo aumentado de reinfección, explicado por la mayor alteración estructural cardíaca tras una EI en estos pacientes. El riesgo de reinfección en estos pacientes se ve incrementado en presencia de cirrosis o foco gastrointestinal primario. Se puede hipotetizar que reforzar las medidas preventivas en estos pacientes pudiera tener

beneficio en reducir las reinfecciones. Estas medidas pueden incluir ampliar las indicaciones de profilaxis antibiótica tanto en intervenciones dentales (202) ante pruebas y exploraciones en las que actualmente no están indicadas, como gastroscopias, colonoscopias o cistoscopias, lo que ya realiza hasta el 30% de los especialistas (203–205). Un argumento a favor de incrementar las indicaciones de profilaxis antibiótica en estos pacientes es el aumento de casos de EI vistos por varios autores tras la restricción de las indicaciones en las últimas guías (14,206). Sin embargo, para adoptar estas medidas serían necesarios más estudios que confirmen su eficacia (207).

8.5 Características de las recurrencia

Por último, quisimos estudiar las características clínicas, microbiologías y pronósticas de los episodios de recurrencias, incluyendo determinar si existen diferencias entre recidiva y reinfección. Hipotetizamos que ello nos permitiría individualizar el abordaje de estos pacientes. Disponíamos de estos datos en 101 de los 130 pacientes con recurrencia (incluyendo 28 recidivas y 56 reinfecciones), gracias a lo cual hemos podido encontrar asociaciones interesantes.

Hemos observado que en los episodios de recurrencia los pacientes tenían importante comorbilidad, con índice de Charlson 5 (RIQ 2-7), con prevalencia de varias comorbilidades mayor que en series europeas recientes (4,208). No hubo claras diferencias entre recidivas y reinfecciones en este aspecto, salvo por la mayor presencia de neoplasias en el segundo grupo, que se puede explicar por la relación previamente comentada entre neoplasia y riesgo de reinfección.

La mayoría de las recurrencias fueron EIP, en un porcentaje mayor al primer episodio y a lo descrito en otras series (4,208), lo que se puede explicar por el mayor riesgo de la válvulas protésicas a recurrencias así como que un porcentaje de las recurrencias tras EIN índice serán en pacientes intervenidos durante dicho episodio. Casi la mitad tuvieron adquisición relacionada con la atención hospitalaria, un porcentaje que duplica a lo descrito en otras series (157,161) y en nuestros primeros episodios.

La etiología más frecuente fue el *Enterococcus spp* en contraste con *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus spp* descritos en la mayoría de series (19,39,62,208). Hipotetizamos que este hallazgo está relacionado con el mayor riesgo de *Enterococcus spp.* para recidiva (65) y la mayor frecuencia de reinfección etiología enterocócica tras EI estreptocócica que hemos encontrado en nuestros datos. Destacar también que todos los casos de BGN fueron producidos por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que puede asociarse con la mayor relación de la EI por este microorganismo con contactos hospitalarios (39). Por último, *Staphylococcus aureus* fue más frecuente como causa de recidiva que reinfección. La tendencia de SA a recidiva (en contra de reinfección) ha descrito previamente en bacteriemias (200) y en EI (9).

No hubo claras diferencias en presentación clínica entre los episodios de recurrencia y lo descrito en la literatura más reciente (4,62,208). Destaca que fue más frecuente la bacteriemia persistente en recidivas en comparación con reinfecciones, lo que es esperable dado el mecanismo fisiopatológico subyacente (49).

Los episodios de EI tuvieron una mortalidad no desdeñable, de cerca del 15%. Es una mortalidad similar al 17% la descrita por *Habib et al* en una serie internacional reciente (208), aunque sensiblemente menor que la descrita en otros trabajos del grupo GAMES (4,39). Esta menor mortalidad pudiera deberse a diferencias en la microbiología, por la mayor presencia de enterococos que estafilococos, especialmente SA, que se ha asociado clásicamente a mayor mortalidad en EI (12,149,208). Mencionar que otros autores han encontrado una mortalidad similar entre los episodios recurrentes y el primer episodio (9,137). En su estudio,

Alagna et al encontraron una mayor mortalidad a 3 años tras la EI índice en pacientes que padecieron recurrencia durante el seguimiento respecto a los que no tuvieron. Este hallazgo, junto con nuestra mortalidad, recalcarían la importancia de invertir esfuerzos en prevenir la aparición de estos episodios.

Cabe destacar que dos tercios de los pacientes presentaron indicación quirúrgica, siendo intervenidos la mitad del total. Aunque estudios antiguos no consiguieron relacionar la recurrencia de EI con mayor necesidad de intervención quirúrgica en el seguimiento (112), nuestro hallazgo pone de manifiesto la alta frecuencia con la que estos episodios necesitan intervención quirúrgica.

Por último, en cuanto a al pronóstico a largo plazo, vimos que el 30% de los supervivientes presentaron secuelas y hasta 1 de cada 5 tuvo que reingresar por otro motivo. Mencionar también la elevada tasa de terceros episodios tras la primera recurrencia (10% vs 5,7%, $p=0,047$), lo que avala los hallazgos de otros autores que sugerían que las recurrencias son más frecuentes si se había padecido otra EI antes del episodio índice (9). Este hallazgo se puede explicar por la todavía mayor alteración endotelial en válvulas cardíacas que se puede producir después de un segundo episodio.

En conclusión, hemos observado características específicas de las EI recurrentes, destacando la mayor presencia de enterococo y su presentación en pacientes complejos, EIP y adquisición nosocomial. La mitad de los casos necesitan cirugía cardíaca y presentan una mortalidad importante. Conocer estos hallazgos

9. LIMITACIONES

9.1. Limitaciones del trabajo

Este trabajo presenta una serie de limitaciones que se deben tener en cuenta.

En primer lugar, no disponemos de técnicas moleculares ni electroforesis de campo pulsado para poder realizar una identificación fiable de recidivas o reinfecciones. Un estudio previo demuestra que las recurrencias causadas por la misma especie bacteriana en los primeros 6 meses corresponden con toda probabilidad a recidivas (60). Sin embargo, más allá de 6 meses no se puede distinguir entre recidiva o reinfección, existiendo casos de recidivas incluso años después. Por ello, decidimos no clasificar como reinfección o recidiva estas recurrencias causadas por el mismo microorganismo pasado 6 meses y excluirlos de los análisis de subgrupos. Sin embargo, este método nos ha podido servir para limitar la presencia de sesgo de clasificación,

En segundo lugar, otro aspecto que tenemos que mencionar es la relativa baja cantidad de pacientes, en especial de recidivas, por lo que nos puede haber impedido encontrar alguna asociación importante. En este sentido, la exclusión de 22 recurrencias por el motivo previamente comentado puede haber disminuido el poder estadístico del estudio. Sin embargo, fue la decisión correcta ya que aumenta la validez del mismo a disminuir posibles sesgos. Además, nuestro estudio trata la cohorte más amplia descrita sobre recurrencias y, junto con el trabajo paralelo de *Freitas-Ferraz et al* (137), supone el primer proyecto que estudia separadamente factores asociados a recidivas y reinfecciones. Ello nos ha permitido aportar datos valiosos en la práctica clínica y con potencial de modificar el

tratamiento de ciertos subgrupos de pacientes y un promover un manejo individualizado según el paciente tenga más riesgo de recidiva o reinfección.

En tercer lugar, el trabajo se basa en la cohorte prospectiva GAMES, mantenida a través de 35 centros de toda la geografía nacional a través de un CRD estandarizado. Aunque esto tiene ventajas, como el tamaño muestral y el emplear las mismas definiciones en todos los centros (lo que aumenta la validez y reproducibilidad del estudio), no está exento de inconvenientes. El principal es que el CRD no ha sido diseñado específicamente para estudiar recurrencias, por lo que algunas variables importantes pueden no estar recogidas. En segundo lugar, puede existir cierta heterogeneidad a la hora de rellenar algunos datos en todos los centros, por lo que en algunas variables no tenemos información completa, siendo la más destacada hemodiálisis. Ello nos ha podido impedir estudiar la asociación de esta variable previamente descrita (9,137) con recidiva o reinfección. Igualmente, al no ser frecuente en nuestro medio las personas UDVP ni la EI en paciente VIH, no hemos podido estudiar la relación de estos factores con recurrencias. Sin embargo, pese a estos inconvenientes, contar con la infraestructura y cohorte GAMES nos ha permitido obtener información relevante de una gran cantidad de pacientes, lo que en última estancia nos ha facilitado el estudio de factores asociados a recurrencia.

Por último, a la hora de describir las características de las recurrencias (objetivo secundario del estudio), contamos con dos limitaciones a tener en cuenta. Por un lado, no disponemos de información clínica de todos los episodios, sino del 78% de los mismos. Sin embargo, la igual distribución de pacientes perdidos en

recidivas o reinfecciones nos ha permitido estudiar las características de ambos tipos de recurrencia. Además, por otro lado, dado que el objetivo primario era estudiar factores asociados a recurrencias, seleccionamos de la base GAMES únicamente aquellos pacientes que habían sobrevivido al ingreso inicial. Como daño colateral, ello ha provocado que no hayamos podido realizar una comparación directa entre la presentación, microbiología y evolución de los episodios de recurrencia y las EI índice, pues hubiera sido una comparación influenciada por el sesgo del superviviente. Hemos intentado solventar esta limitación comparando las características de las recurrencias con las de las grandes cohortes europeas contemporáneas a nuestro estudio, lo que nos ha permitido extraer conclusiones relevantes.

En resumen, aunque nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones, las mayores inherentes a su diseño y la disponibilidad de técnicas complementarias, hemos llevado a cabo el mayor estudio hasta la fecha de recurrencias. Así, hemos conseguido extraer conclusiones relevantes que pueden ayudar a avanzar en el tratamiento individualizado de la endocarditis infecciosa y, por lo tanto, a mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

10. CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas del presente estudio son

1. La incidencia de las recurrencias ha disminuido en las últimas décadas en probable relación a un mejor manejo agudo de la endocarditis Infecciosa.
2. El antecedente de cirrosis hepática y presencia de válvula protésica durante la EI índice asociaron un mayor riesgo de recurrencia.
3. La etiología enterocica, adquisición nosocomial, presencia de bacteriemia persistente y la no realización de cirugía cardíaca asociaron un mayor riesgo de recidivas.
4. Los antecedentes de cirrosis hepática y neoplasia, la presencia de válvula protésica y la etiología anaeróbica se asociaron a mayor riesgo de reinfección.
5. El microorganismo de la EI índice condicionó la etiología de la reinfección. En las EI enterococicas fue más frecuente la reinfección estafilocócica. En las EI estreptocócica hubo tendencia a mayor frecuencia de reinfecciones enterococicas y/o estreptocócicas, y en las EI estafilocócicas hubo tendencia a mayor frecuencia de reinfección enterococica.
6. Las recurrencias tuvieron una importante mortalidad y altas tasas de necesidad de cirugía cardíaca. La aparición de un tercer episodio y la presencia de secuelas durante el seguimiento fueron frecuentes.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chambers HF, Bayer AS. Native-Valve Infective Endocarditis. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de agosto de 2020 [citado 6 de marzo de 2022];383(6):567-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2000400>
2. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*. 3 de julio de 2018;320(1):72-83.
3. Gutiérrez-Villanueva A, Muñoz P, Delgado-Montero A, Olmedo-Samperio M, de Alarcón A, Gutiérrez-Carretero E, et al. Mural Endocarditis: The GAMES Registry Series and Review of the Literature. *Infect Dis Ther*. diciembre de 2021;10(4):2749-64.
4. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. octubre de 2015;94(43):e1816.
5. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 12 de diciembre de 2017;17(1):291.
6. Chaudhary G, Lee JD. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. octubre de 2013;13(10):380.
7. Chen C-C, Wu VC-C, Chang C-H, Chen C-T, Hsieh P-C, Liu Z-H, et al. Long-term Outcome of Neurological Complications after Infective Endocarditis. *Sci Rep*. 4 de marzo de 2020;10(1):3994.
8. Ahtela E, Oksi J, Vahlberg T, Sipilä J, Rautava P, Kytö V. Short- and long-term outcomes of infective endocarditis admission in adults: A population-based registry study in Finland. *PloS One*. 2021;16(7):e0254553.
9. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. junio de 2014 [citado 5 de marzo de 2022];20(6):566-75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14641872>
10. Dogliotti GC, Lenti G. The classification of endocarditis. *Panminerva Med*. octubre de 1960;2:453-6.
11. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. septiembre de 2013;66(9):728-33.
12. Heredia-Rodríguez M, Hernández A, Bustamante-Munguira J, Álvarez FJ, Eiros JM, Castrodeza J, et al. Evolution of the Incidence, Mortality, and Cost of Infective Endocarditis in Spain Between 1997 and 2014. *J Gen Intern Med*. octubre de 2018;33(10):1610-3.

13. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, Hall J, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation*. 23 de junio de 2020;141(25):2067-77.
14. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. octubre de 2021;8(2):e001846.
15. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 19 de mayo de 2015;65(19):2070-6.
16. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mayo de 2012;54(9):1230-9.
17. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet Lond Engl*. 27 de febrero de 2016;387(10021):882-93.
18. Khardori N, Yassien M. Biofilms in device-related infections. *J Ind Microbiol*. septiembre de 1995;15(3):141-7.
19. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 28 de marzo de 2007;297(12):1354-61.
20. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Bundgaard H, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J*. 14 de febrero de 2018;39(7):623-9.
21. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petersen P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation*. 1 de febrero de 2019;
22. Calderón-Parra J, Sánchez-Chica E, Asensio-Vegas Á, Fernández-Lozano I, Toquero-Ramos J, Castro-Urda V, et al. Proposal for a Novel Score to Determine the Risk of Cardiac Implantable Electronic Device Infection. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. octubre de 2019;72(10):806-12.
23. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care–Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis [Internet]*. 15 de noviembre de 2008 [citado 5 de marzo de 2022];47(10):1287-97. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/592576>
24. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1 de octubre de 1993;119(7 Pt 1):560-7.

25. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation*. 5 de diciembre de 2000;102(23):2842-8.
26. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 16 de agosto de 2018;20(10):86.
27. Pericàs JM, Llopis J, Athan E, Hernández-Meneses M, Hannan MM, Murdoch DR, et al. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 9 de febrero de 2021;77(5):544-55.
28. Chen S-J, Liu C-J, Chao T-F, Wang K-L, Wang F-D, Chen T-J, et al. Dental scaling and risk reduction in infective endocarditis: a nationwide population-based case-control study. *Can J Cardiol*. abril de 2013;29(4):429-33.
29. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 1939. octubre de 2009;140(10):1238-44.
30. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Mesa D, Suárez de Lezo J. Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. mayo de 2015;68(5):445-8.
31. Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, Martínez Sellés M, González-Ramallo V, Miro JM, et al. Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 19 de junio de 2018;71(24):2731-40.
32. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J*. abril de 1995;16 Suppl B:2-6.
33. Østergaard L, Valeur N, Wang A, Bundgaard H, Aslam M, Gislason G, et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. *Eur Heart J*. 1 de mayo de 2019;40(17):1355-61.
34. Montanaro C, Dimopoulos K, Shore DF. Infective endocarditis in patients with congenital heart disease: When, where and how. *Int J Cardiol*. 15 de diciembre de 2017;249:171-2.
35. Tornos M-P. Long-Term Complications of Native Valve Infective Endocarditis in Non-Addicts: A 15-Year Follow-up Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1 de octubre de 1992 [citado 5 de marzo de 2022];117(7):567. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-117-7-567>
36. Ortega-Loubon C, Muñoz-Moreno MF, Andrés-García I, Álvarez FJ, Gómez-Sánchez E, Bustamante-Munguira J, et al. Nosocomial Vs. Community-Acquired Infective Endocarditis in Spain: Location, Trends, Clinical Presentation, Etiology, and Survival in the 21st Century. *J Clin Med*. 22 de octubre de 2019;8(10):E1755.

37. Labriola L, Jadoul M. Haemodialysis is a major risk factor for infective endocarditis. *Lancet Lond Engl*. 23 de julio de 2016;388(10042):339-40.
38. Hung T-H, Hsieh Y-H, Tseng K-C, Tsai C-C, Tsai C-C. The risk for bacterial endocarditis in cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Int J Infect Dis [Internet]*. junio de 2013 [citado 5 de marzo de 2022];17(6):e391-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971213000118>
39. Calderon Parra J, Castro-Campos DD, García PM, Samperio MO, Arriaza MM, Alarcón AD, et al. Non-HACEK gram negative bacilli endocarditis: Analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med [Internet]*. 9 de mayo de 2021 [citado 11 de septiembre de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(21\)00144-8/fulltext#relatedArticles](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(21)00144-8/fulltext#relatedArticles)
40. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest*. agosto de 2005;128(2):772-9.
41. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med*. junio de 1970;42(6):394-410.
42. Perlman BB, Freedman LR. Experimental endocarditis. II. Staphylococcal infection of the aortic valve following placement of a polyethylene catheter in the left side of the heart. *Yale J Biol Med*. octubre de 1971;44(2):206-13.
43. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol*. abril de 1973;54(2):142-51.
44. Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. *J Pathol*. febrero de 1975;115(2):81-9.
45. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol*. febrero de 1972;53(1):44-9.
46. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest*. diciembre de 1975;56(6):1364-70.
47. Scheld WM, Valone JA, Sande MA. Bacterial adherence in the pathogenesis of endocarditis. Interaction of bacterial dextran, platelets, and fibrin. *J Clin Invest*. mayo de 1978;61(5):1394-404.
48. Liesenborghs L, Meyers S, Lox M, Criel M, Claes J, Peetermans M, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves. *Eur Heart J*. 14 de octubre de 2019;40(39):3248-59.

49. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber R-E, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2014;11(1):35-50.
50. Piroth L, Que Y-A, Widmer E, Panchaud A, Piu S, Entenza JM, et al. The fibrinogen- and fibronectin-binding domains of *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein A synergistically promote endothelial invasion and experimental endocarditis. *Infect Immun.* agosto de 2008;76(8):3824-31.
51. Foster TJ. The remarkably multifunctional fibronectin binding proteins of *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* diciembre de 2016;35(12):1923-31.
52. Jung C-J, Yeh C-Y, Hsu R-B, Lee C-M, Shun C-T, Chia J-S. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. *Circulation.* 10 de febrero de 2015;131(6):571-81.
53. Ferguson DJ, McColm AA, Savage TJ, Ryan DM, Acred P. A morphological study of experimental rabbit staphylococcal endocarditis and aortitis. I. Formation and effect of infected and uninfected vegetations on the aorta. *Br J Exp Pathol.* octubre de 1986;67(5):667-78.
54. Ferguson DJ, McColm AA, Ryan DM, Acred P. A morphological study of experimental staphylococcal endocarditis and aortitis. II. Inter-relationship of bacteria, vegetation and cardiovascular in established infections. *Br J Exp Pathol.* octubre de 1986;67(5):679-86.
55. Jung C-J, Yeh C-Y, Shun C-T, Hsu R-B, Cheng H-W, Lin C-S, et al. Platelets enhance biofilm formation and resistance of endocarditis-inducing streptococci on the injured heart valve. *J Infect Dis.* 1 de abril de 2012;205(7):1066-75.
56. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, 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 [Internet].* 21 de noviembre de 2015 [citado 20 de septiembre de 2021];36(44):3075-128. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv319>
57. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 13 de octubre de 2015;132(15):1435-86.
58. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA.* 3 de julio de 2018;320(1):72-83.

59. Conlon BP. Staphylococcus aureus chronic and relapsing infections: Evidence of a role for persister cells: An investigation of persister cells, their formation and their role in *S. aureus* disease. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* octubre de 2014;36(10):991-6.
60. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Barth RL, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat Infective Endocarditis: Differentiating Relapse from Reinfection. *Clin Infect Dis [Internet].* 1 de agosto de 2005 [citado 5 de marzo de 2022];41(3):406-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/431590>
61. Tahon J, Geselle P-J, Vandenberg B, Hill EE, Peetermans WE, Herijgers P, et al. Long-term follow-up of patients with infective endocarditis in a tertiary referral center. *Int J Cardiol.* 15 de mayo de 2021;331:176-82.
62. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 9 de marzo de 2009;169(5):463-73.
63. Noshak MA, Rezaee MA, Hasani A, Mirzaii M. The Role of the Coagulase-negative Staphylococci (CoNS) in Infective Endocarditis; A Narrative Review from 2000 to 2020. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(12):1140-53.
64. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, Arpi M, Fosbøl E, Boel J, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species. *Circulation.* 25 de agosto de 2020;142(8):720-30.
65. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 11 de febrero de 2020;75(5):482-94.
66. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med.* julio de 2005;118(7):759-66.
67. Téllez A, Ambrosioni J, Llopis J, Pericàs JM, Falces C, Almela M, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcome of Infective Endocarditis due to Abiotrophia Species and Granulicatella Species: Report of 76 Cases, 2000-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 6 de enero de 2018;66(1):104-11.
68. Bläckberg A, Morenius C, Olaison L, Berge A, Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria-a registry-based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* septiembre de 2021;40(9):1919-24.
69. Kestler M, Muñoz P, Marín M, Goenaga MA, Idígoras Viedma P, de Alarcón A, et al. Endocarditis caused by anaerobic bacteria. *Anaerobe [Internet].* octubre de 2017 [citado 5 de marzo de 2022];47:33-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996417300690>

70. Valerio M, Camici M, Machado M, Galar A, Olmedo M, Sousa D, et al. Aspergillus endocarditis in the recent years, report of cases of a multicentric national cohort and literature review. *Mycoses*. marzo de 2022;65(3):362-73.
71. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, Charlier C, Fontanet A, Delahaye F, et al. Prosthetic Valve Candida spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 de marzo de 2018;66(6):825-32.
72. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart Br Card Soc*. marzo de 2003;89(3):258-62.
73. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2005;84(3):162-73.
74. Gonzalez MD, Chao T, Pettengill MA. Modern Blood Culture: Management Decisions and Method Options. *Clin Lab Med*. diciembre de 2020;40(4):379-92.
75. Godfrey R, Curtis S, Schilling WH, James PR. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clin Med Lond Engl*. julio de 2020;20(4):412-6.
76. Subedi S, Jennings Z, Chen SC-A. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Heart Lung Circ*. agosto de 2017;26(8):763-71.
77. Anton-Vazquez V, Dworakowski R, Cannata A, Amin-Youssef G, Gunning M, Papachristidis A, et al. 16S rDNA PCR for the aetiological diagnosis of culture-negative infective endocarditis. *Infection*. febrero de 2022;50(1):243-9.
78. Bai AD, Steinberg M, Showler A, Burry L, Bhatia RS, Tomlinson GA, et al. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. julio de 2017;30(7):639-646.e8.
79. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep*. 25 de octubre de 2017;19(12):127.
80. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O'Horo JC, Chareonthaitawee P, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. junio de 2019;26(3):922-35.
81. de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, Soares J, Gonçalves LFT, Buchpiguel CA, et al. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose

- Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 de febrero de 2020;70(4):583-94.
82. Mikail N, Benali K, Mahida B, Vigne J, Hyafil F, Rouzet F, et al. 18F-FDG-PET/CT Imaging to Diagnose Septic Emboli and Mycotic Aneurysms in Patients with Endocarditis and Cardiac Device Infections. *Curr Cardiol Rep.* 6 de marzo de 2018;20(3):14.
 83. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, Esposito-Farèse M, Ilic-Habensus E, Leclercq F, et al. Impact of Systematic Whole-body 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2 de agosto de 2021;73(3):393-403.
 84. Rodríguez-Alfonso B, Mitjavila Casanovas M, Castro Urda V, Cobo Marcos M, Sánchez Romero I, Ramos-Martínez A. PET/CT with 18F-FDG in suspected intracardiac device-related infections: analysis of performance and diagnostic usefulness. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* marzo de 2021;74(3):238-46.
 85. Oliveira M, Guittet L, Hamon M, Hamon M. Comparative Value of Cardiac CT and Transesophageal Echocardiography in Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging.* junio de 2020;2(3):e190189.
 86. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an «Endocarditis Team». *Ann Cardiothorac Surg.* noviembre de 2019;8(6):621-9.
 87. El-Dalati S, Cronin D, Riddell J, Shea M, Weinberg RL, Washer L, et al. The Clinical Impact of Implementation of a Multidisciplinary Endocarditis Team. *Ann Thorac Surg.* enero de 2022;113(1):118-24.
 88. Diab M, Franz M, Hagel S, Guenther A, Struve A, Musleh R, et al. Impact of an In-Hospital Endocarditis Team and a State-Wide Endocarditis Network on Perioperative Outcomes. *J Clin Med.* 15 de octubre de 2021;10(20):4734.
 89. Mestres CA, Paré JC, Miró JM, Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clínic de Barcelona. Organization and Functioning of a Multidisciplinary Team for the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: A 30-year Perspective (1985-2014). *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* mayo de 2015;68(5):363-8.
 90. El-Dalati S, Khurana I, Soper N, Cronin D, Shea M, Weinberg RL, et al. Physician perceptions of a multidisciplinary endocarditis team. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* abril de 2020;39(4):735-9.
 91. Besnier JM, Choutet P. Medical treatment of infective endocarditis: general principles. *Eur Heart J.* abril de 1995;16 Suppl B:72-4.

92. Werth BJ, Shireman LM. Pharmacodynamics of Ceftaroline plus Ampicillin against *Enterococcus faecalis* in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2017;61(4):e02235-16.
93. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mayo de 2013;56(9):1261-8.
94. Tsaganos T, Skiadas I, Koutoukas P, Adamis T, Baxevanos N, Tzepe I, et al. Efficacy and pharmacodynamics of linezolid, alone and in combination with rifampicin, in an experimental model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* agosto de 2008;62(2):381-3.
95. Ramos-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-Cruz A, Valerio M, et al. Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* julio de 2018;24(7):555-62.
96. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi J-L. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* junio de 2020;26(6):723-8.
97. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *Int J Cardiol.* 1 de octubre de 2016;220:162-5.
98. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 31 de enero de 2019;380(5):415-24.
99. Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, López-Cortés LE, Luque-Márquez R, López-Cortés LF, Gutiérrez-Valencia A, et al. *Enterococcus faecalis* Endocarditis and Outpatient Treatment: A Systematic Review of Current Alternatives. *Antibiot Basel Switz.* 30 de septiembre de 2020;9(10):E657.
100. Durojaiye OC, Morgan R, Chelaghma N, Kritsotakis EI. Clinical predictors of outcome in patients with infective endocarditis receiving outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). *J Infect.* diciembre de 2021;83(6):644-9.
101. Pericà S JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MÁ, Muñoz P, García-Leoni ME, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 de octubre de 2019;69(10):1690-700.
102. Brown E, Gould FK. Oral antibiotics for infective endocarditis: a clinical review. *J Antimicrob Chemother.* 1 de agosto de 2020;75(8):2021-7.

103. Tattevin P, Revest M. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: Insights From Real Life. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 de octubre de 2019;69(10):1701-2.
104. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* marzo de 2016;22(3):336-45.
105. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 28 de junio de 2012;366(26):2466-73.
106. Kang D-H. Timing of surgery in infective endocarditis. *Heart Br Card Soc.* noviembre de 2015;101(22):1786-91.
107. Ramos-Martínez A, Calderón-Parra J, Miró JM, Muñoz P, Rodríguez-Abella H, Valerio M, et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. *Int J Cardiol.* 1 de mayo de 2019;282:24-30.
108. Alves SG, Pivatto Júnior F, Filippini FB, Dannenhauer GP, Miglioranza MH. SHARPEN score accurately predicts in-hospital mortality in infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* octubre de 2021;92:124-7.
109. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, Maroto L, Fernández C, López J, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart Br Card Soc.* septiembre de 2017;103(18):1435-42.
110. 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 [Internet].* enero de 2007 [citado 5 de marzo de 2022];133(1):144-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522306016904>
111. Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, Delgado Ortega M, Mesa Rubio D, Ruiz Ortiz M, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un período de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol [Internet].* octubre de 2005 [citado 5 de marzo de 2022];58(10):1188-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893205740343>
112. Mansur AJ, Dal Bó CMR, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantz PMA. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J [Internet].* enero de 2001 [citado 5 de marzo de 2022];141(1):78-86. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870301074294>
113. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol [Internet].* febrero de 2019 [citado 5 de marzo de 2022];73(5):611-9.

2022];73(5):559-70. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718393963>

114. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* [Internet]. julio de 2001 [citado 5 de marzo de 2022];72(1):39-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497501027035>
115. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. junio de 2017;103(12):937-44.
116. Brignardello-Petersen R. Antibiotic prophylaxis probably reduces the risk of developing bacteremia in patients at risk of developing infective endocarditis who are undergoing dental extractions. *J Am Dent Assoc* 1939. noviembre de 2017;148(11):e169.
117. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 9 de octubre de 2007;116(15):1736-54.
118. Lartiguet null, Fassy null. Osler's disease; healing by penicillin therapy. *Arch Fr Pediatr*. 1947;4(6):577.
119. De Gennes L, Briskier A. On two cases of Osler's disease treated with massive doses of penicillin. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1946;62(1-2):8-13.
120. Donzelot E, Kaufmann H, Escalle JE. Notes on 100 cases of subacute infectious endocarditis (Osler's disease) treated with penicillin. *Bull Acad Natl Med*. 20 de enero de 1948;132(3-4):58.
121. Robbins WC, Tompsett R. Chronic recurrent nonhemolytic streptococcal endocarditis; report of a patient treated with penicillin and dihydrostreptomycin. *AMA Arch Intern Med*. octubre de 1950;86(4):578-84.
122. Macrez C. [Recurrent Osler's disease]. *Entret Bichat Med Entret Bichat*. mayo de 1950;31(5):9-11.
123. Schaal K. [Recurrence of endocarditis lenta after 3 years]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 29 de febrero de 1952;77(9):280-1.
124. Lossos IS, Oren R. Recurrent infective endocarditis. *Postgrad Med J* [Internet]. 1 de octubre de 1993 [citado 5 de marzo de 2022];69(816):816-8. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pgmj.69.816.816>

125. Potron A, Mainardi J-L, Podglajen I, Meunier F, Sanson-le Pors M-J, Berçot B. Recurrent infective endocarditis due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: reinfection or relapse? *J Med Microbiol.* diciembre de 2010;59(Pt 12):1524-6.
126. Pericàs JM, Cervera C, Moreno A, Garcia-de-la-Mària C, Almela M, Falces C, et al. Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. De Socio GV, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 20 de febrero de 2018 [citado 5 de marzo de 2022];13(2):e0192387. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0192387>
127. López-Cortés LE, Fernández-Cuenca F, Luque-Márquez R, de Alarcón A. Enterococcal Endocarditis: Relapses or Reinfections? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 27 de enero de 2021;72(2):360-1.
128. Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garioud A, Heng R, Dao T, Cadranet J-FD. Infectious endocarditis in the case of cirrhosis: where do we stand? *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 5 de marzo de 2022];30(12):1406-10. Disponible en: <https://journals.lww.com/00042737-201812000-00002>
129. Lin OS, Wu S-S, Chen Y-Y, Soon M-S. Bacterial peritonitis after elective endoscopic variceal ligation: a prospective study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. enero de 2000 [citado 5 de marzo de 2022];95(1):214-7. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2000.01687.x>
130. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 5 de marzo de 2022];18(12):E522-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14608144>
131. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* julio de 1999;16(1):9-13.
132. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. enero de 1987 [citado 5 de marzo de 2022];40(5):373-83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968187901718>
133. García-Granja PE, López J, Vilacosta I, Ortiz-Bautista C, Sevilla T, Olmos C, et al. Polymicrobial Infective Endocarditis: Clinical Features and Prognosis. *Medicine (Baltimore).* diciembre de 2015;94(49):e2000.
134. Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med.* mayo de 1972;129(5):836.

135. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976 [citado 5 de marzo de 2022];16(1):31-41. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/180580>
136. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):775-87.
137. Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Vilacosta I, Olmos C, Sáez C, López J, et al. Contemporary epidemiology and outcomes in recurrent infective endocarditis. *Heart* [Internet]. abril de 2020 [citado 5 de marzo de 2022];106(8):596-602. Disponible en: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2019-315433>
138. Suzuki J, Johnson JA, Montgomery MW, Hayden MC, Price CN, Solomon DA, et al. Long-term Outcomes of Injection Drug-related Infective Endocarditis Among People Who Inject Drugs. *J Addict Med*. agosto de 2020;14(4):282-6.
139. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. diciembre de 2012;18(12):E522-530.
140. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsärinne K, Engblom E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 17 de abril de 2008;8:49.
141. Gentry LO, Khoshdel A. New approaches to the diagnosis and treatment of infective endocarditis: review of 100 consecutive cases. *Tex Heart Inst J*. 1989;16(4):250-7.
142. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, Stower RE, Wong ML, Stafford EG, et al. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. agosto de 1992;104(2):511-20.
143. Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)*. julio de 1977;56(4):287-313.
144. Welton DE, Young JB, Gentry WO, Raizner AE, Alexander JK, Chahine RA, et al. Recurrent infective endocarditis: analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med*. junio de 1979;66(6):932-8.
145. Ioannou P, Savva E, Kofteridis DP. Infective endocarditis in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *J Chemother Florence Italy*. noviembre de 2021;33(7):443-51.

146. Mokotoff D, Young JB, Welton DE, Gentry LO, Alexander JK, Miller RR. Recurrent infective endocarditis in a drug addict. Multiple separate episodes in nine years. *Chest*. noviembre de 1979;76(5):592-4.
147. Huang G, Barnes EW, Peacock JE. Repeat Infective Endocarditis in Persons Who Inject Drugs: «Take Another Little Piece of my Heart». *Open Forum Infect Dis*. diciembre de 2018;5(12):ofy304.
148. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. diciembre de 1988;10(6):1163-70.
149. Kanyo EC, Nowacki AS, Gordon SM, Shrestha NK. Comparison of mortality, stroke, and relapse for methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a retrospective cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]*. 1 de agosto de 2021 [citado 6 de marzo de 2022];100(4):115395. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889321000882>
150. Lecomte R, Laine J-B, Issa N, Revest M, Gaborit B, Le Turnier P, et al. Long-term Outcome of Patients With Nonoperated Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Is Relapse the Main Issue? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 22 de agosto de 2020;71(5):1316-9.
151. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. diciembre de 2013;19(12):1140-7.
152. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal Endocarditis on Native and Prosthetic Valves: A Review of Clinical and Prognostic Factors With Emphasis on Hospital-Acquired Infections as a Major Determinant of Outcome. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. noviembre de 2007 [citado 5 de marzo de 2022];86(6):363-77. Disponible en: <https://journals.lww.com/00005792-200711000-00006>
153. Ramos-Martínez A, Pericàs JM, Fernández-Cruz A, Muñoz P, Valerio M, Kestler M, et al. Four weeks versus six weeks of ampicillin plus ceftriaxone in *Enterococcus faecalis* native valve endocarditis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237011.
154. Vallejo Camazon N, Mateu L, Cedié G, Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Gurgui Ferrer M, et al. Long-term antibiotic therapy in patients with surgery-indicated not undergoing surgery infective endocarditis. *Cardiol J*. 2021;28(4):566-78.
155. Siegman-Igra Y, Koifman B, Porat R, Porat D, Giladi M. Healthcare associated infective endocarditis: a distinct entity. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6-7):474-80.

156. Cardoso T, Almeida M, Carratalà J, Araújo I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Microbiology of healthcare-associated infections and the definition accuracy to predict infection by potentially drug resistant pathogens: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 11 de diciembre de 2015;15:565.
157. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 5 de mayo de 2009;150(9):586-94.
158. Francischetto O, Silva LAP da, Senna KMS e, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: a case series in a referral hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. octubre de 2014;103(4):292-8.
159. Kiriyaama H, Daimon M, Nakanishi K, Kaneko H, Nakao T, Morimoto-Ichikawa R, et al. Comparison Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infective Endocarditis at Tertiary Care Hospitals in Japan. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 25 de marzo de 2020;84(4):670-6.
160. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. noviembre de 2010;16(11):1683-90.
161. Yang F, Zhang B, Yu J, Shao L, Zhou P, Zhu L, et al. Epidemiology and the prognosis of healthcare-associated infective endocarditis in China: the significance of non-nosocomial acquisition. *Emerg Microbes Infect*. julio de 2015;4(7):e38.
162. Eranki A, Wilson-Smith AR, Ali U, Saxena A, Slimani E. Outcomes of surgically treated infective endocarditis in a Western Australian population. *J Cardiothorac Surg*. 7 de diciembre de 2021;16(1):349.
163. Rao VP, Wu J, Gillott R, Baig MW, Kaul P, Sandoe JAT. Impact of the duration of antibiotic therapy on relapse and survival following surgery for active infective endocarditis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1 de abril de 2019;55(4):760-5.
164. Mabilangan C, Cole H, Hiebert B, Keynan Y, Arora RC, Shah P. Short- and Long-term Outcomes of Medically Treated Isolated Left-Sided Endocarditis: A Retrospective Study With 5-Year Longitudinal Follow-up. *Can J Cardiol*. septiembre de 2020;36(9):1534-40.
165. Marushchak O, Cole H, Hiebert B, Lo E, Keynan Y, Tam J, et al. Analysis of Short- and Long-term Outcomes of Patients With Surgically Treated Left-sided Infective Endocarditis: A 5-Year Longitudinal Follow-up Study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Autumn de 2017;29(3):311-20.
166. Pollari F, Ziegler R, Nappi F, Großmann I, Steinmann J, Fischlein T. Redo aortic valve replacement for prosthesis endocarditis in patients previously classified as high or prohibitive risk: a narrative review. *Ann Transl Med*. diciembre de 2020;8(23):1629.

167. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 15 de julio de 2018 [citado 17 de marzo de 2022];67(2):303-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248357/>
168. Baddour LM, Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. Am J Med Sci. octubre de 2001;322(4):209-12.
169. Tan EM, DeSimone DC, Sohail MR, Baddour LM, Wilson WR, Steckelberg JM, et al. Outcomes in Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection Managed With Chronic Antibiotic Suppression. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de junio de 2017;64(11):1516-21.
170. Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, de Alarcón A, Kestler M, Mari-Hualde A, et al. Prevalence of Colorectal Neoplasms Among Patients With Enterococcus faecalis Endocarditis in the GAMES Cohort (2008-2017). Mayo Clin Proc. enero de 2021;96(1):132-46.
171. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, Fariñas C, Gutiérrez-Cuadra M, Pericàs Pulido JM, et al. Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm?: A prospective, multicenter cohort. Medicine (Baltimore). septiembre de 2017;96(38):e7913.
172. Mesa Del Castillo-Payá C, Rodríguez-Esteban M, Quijada-Fumero A, Carballo-Arzola L, Farras-Villalba M, Afonso R, et al. Infective endocarditis in patients with oncological diseases. Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed. febrero de 2018;36(2):72-7.
173. Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, Martínez-Sellés M, Álvarez-Uria A, de Alarcón A, et al. Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Infective Endocarditis: Focus on Cardiogenic Shock. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 7 de septiembre de 2021;73(5):765-74.
174. Sadeghi M, Behdad S, Shahsanaei F. Infective Endocarditis and Its Short and Long-Term Prognosis in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Curr Probl Cardiol. marzo de 2021;46(3):100680.
175. Ramos-Martínez A, Roque F, Fariñas MC, Muñoz P, Verde E, Cuerpo GP, et al. Prognostic factors of infective endocarditis in patients on hemodialysis: A case series from a National Multicenter Registry. Int J Cardiol. 15 de agosto de 2017;241:295-301.
176. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, Kourany WM, Almirante B, Carosi G, et al. Infective Endocarditis in Patients on Chronic Hemodialysis. J Am Coll Cardiol. 6 de abril de 2021;77(13):1629-40.
177. Ramos-Martínez A, Cobo M, Restrepo A, Mucientes J, Orden Martínez B, Rodríguez-Alfonso B. Colonoscopia y endocarditis: una relación

comprometida. Rev Esp Cardiol [Internet]. octubre de 2018 [citado 5 de marzo de 2022];71(10):862-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893217304025>

178. Escrihuela-Vidal F, López-Cortés LE, Escolà-Vergé L, De Alarcón González A, Cuervo G, Sánchez-Porto A, et al. Clinical Features and Outcomes of Streptococcus anginosus Group Infective Endocarditis: A Multicenter Matched Cohort Study. Open Forum Infect Dis. junio de 2021;8(6):ofab163.
179. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. Streptococcus bovis endocarditis, a silent sign for colonic tumour. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. marzo de 2010;12(3):164-71.
180. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. marzo de 2021;27(3):364-71.
181. Resman F, Thegerström J, Månsson F, Ahl J, Tham J, Riesbeck K. The prevalence, population structure and screening test specificity of penicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia isolates in Malmö, Sweden. J Infect. agosto de 2016;73(2):129-35.
182. Renneberg J, Rosdahl VT. Epidemiological studies of penicillin resistance in Danish Staphylococcus aureus strains in the period 1977-1990. Scand J Infect Dis. 1992;24(4):401-9.
183. Butler-Laporte G, Lee TC, Cheng MP. Increasing Rates of Penicillin Sensitivity in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. julio de 2018;62(7):e00680-18.
184. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. J Clin Microbiol. noviembre de 2005;43(11):5721-32.
185. Sander MA, Sander MS, Isaac-Renton JL, Croxson MA. The Cutaneous Microbiome: Implications for Dermatology Practice. J Cutan Med Surg. agosto de 2019;23(4):436-41.
186. Norder Grusell E, Dahlén G, Ruth M, Ny L, Quiding-Järbrink M, Bergquist H, et al. Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. enero de 2013;26(1):84-90.
187. Abdelhamid AA, Kobayashi T, Tholany J, Sekar P. Recurrent Cutibacterium acnes prosthetic valve endocarditis. BMJ Case Rep. 29 de julio de 2021;14(7):e243878.
188. Fry C, Primus CP, Serafino-Wani R, Woldman S. Recurrent strokes in an occult case of recurrent Cutibacterium acnes prosthetic valve infective endocarditis: a case report. Eur Heart J Case Rep. junio de 2021;5(6):ytab148.

189. Banzon JM, Rehm SJ, Gordon SM, Hussain ST, Pettersson GB, Shrestha NK. Propionibacterium acnes endocarditis: a case series. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. junio de 2017;23(6):396-9.
190. Crofton KR, Ye J, Lesho EP. Severe recurrent Streptobacillus moniliformis endocarditis in a pregnant woman, and review of the literature. Antimicrob Resist Infect Control. 29 de julio de 2020;9(1):119.
191. Brook I. Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. Arch Cardiovasc Dis [Internet]. octubre de 2008 [citado 5 de marzo de 2022];101(10):665-76. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875213608001447>
192. Ruiz-Morales J, Ivanova-Georgieva R, Fernández-Hidalgo N, García-Cabrera E, Miró JM, Muñoz P, et al. Left-sided infective endocarditis in patients with liver cirrhosis. J Infect. diciembre de 2015;71(6):627-41.
193. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. Virulence. 2 de abril de 2016;7(3):309-19.
194. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? Inflamm Intest Dis. octubre de 2016;1(3):135-45.
195. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. enero de 2014;60(1):197-209.
196. Gómez-Hurtado I, Such J, Francés R. Microbiome and bacterial translocation in cirrhosis. Gastroenterol Hepatol. diciembre de 2016;39(10):687-96.
197. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol. diciembre de 2014;61(6):1385-96.
198. Zhang X, Liu X, Yang M, Dong H, Xv L, Li L. Occurrence of infective endocarditis following endoscopic variceal ligation therapy: A case report. Medicine (Baltimore). agosto de 2016;95(35):e4482.
199. Wiese L, Mejer N, Schønheyder HC, Westh H, Jensen AG, Larsen AR, et al. A nationwide study of comorbidity and risk of reinfection after Staphylococcus aureus bacteraemia. J Infect. septiembre de 2013;67(3):199-205.
200. Szubert A, Bailey SL, Cooke GS, Peto T, Llewelyn MJ, Edgeworth JD, et al. Predictors of recurrence, early treatment failure and death from Staphylococcus aureus bacteraemia: Observational analyses within the ARREST trial. J Infect. octubre de 2019;79(4):332-40.
201. Seminari E, De Silvestri A, Ravasio V, Ludovisi S, Utili R, Petrosillo N, et al. Infective endocarditis in patients with hepatic diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. febrero de 2016;35(2):279-84.

202. Goff DA, Mangino JE, Glassman AH, Goff D, Larsen P, Scheetz R. Review of Guidelines for Dental Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Endocarditis and Prosthetic Joint Infections and Need for Dental Stewardship. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 11 de julio de 2020;71(2):455-62.
203. Sánchez Ledesma DM, Arias-Peso DB, González Call DD, Elvira Laffond DA, Villacorta Argüelles DE. Prevention of infective endocarditis and clinical practice guidelines: From theory to real clinical practice. *Eur J Intern Med.* septiembre de 2020;79:134-5.
204. Patanè S. Is there a need for bacterial endocarditis prophylaxis in patients undergoing gastrointestinal endoscopy? *J Cardiovasc Transl Res.* abril de 2014;7(3):372-4.
205. Patanè S. Is there a need for bacterial endocarditis prophylaxis in patients undergoing urological procedures? *J Cardiovasc Transl Res.* abril de 2014;7(3):369-71.
206. Quan TP, Muller-Pebody B, Fawcett N, Young BC, Minaji M, Sandoe J, et al. Investigation of the impact of the NICE guidelines regarding antibiotic prophylaxis during invasive dental procedures on the incidence of infective endocarditis in England: an electronic health records study. *BMC Med.* 2 de abril de 2020;18(1):84.
207. Brubert J, Cahill TJ, Prendergast BD. How to prevent infective endocarditis in 2020? Practical issues. *Kardiol Pol.* 23 de octubre de 2020;78(10):959-66.
208. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 14 de octubre de 2019;40(39):3222-32.

12. ANEXOS

12.1. Anexo I: Cuaderno de Recogida de Datos

Grupo de Apoyo al Manejo de Endocarditis	Numero de Hospital/ Numero de Paciente <u> / </u>
Fax 91-5044906 Email: qames08@vmail.com	

Datos demográficos

1. Fecha de nacimiento: _____ (dd/mm/aaaa)
2. Numero de Hospital/ Numero de Paciente /
3. Iniciales del paciente (no imprescindible) _____
4. Fecha de ingreso: _____ (dd/mm/aaaa)
5. Fecha de Alta: _____ (dd/mm/aaaa) (hacer coincidir con la de EXITUS si muerte intrahospitalaria en 1º ingreso)
6. Genero: Sexo: Varón Mujer
7. Estatura: _____ Centímetros
8. Peso _____ Kilogramos

Tipo de endocarditis infecciosa

9. V. Natural V. Protésica Implante endovascular
 - a. En caso de endocarditis protésica o implante endovascular poner fecha de prótesis _____ y/ó implante endovascular _____ ó el intervalo de tiempo en meses hasta el inicio de los síntomas

prótesis <input type="checkbox"/> < 2 meses <input type="checkbox"/> 2 – 6 meses <input type="checkbox"/> 6 - 12 meses <input type="checkbox"/> > de 12 meses	implante <input type="checkbox"/> < 2 meses <input type="checkbox"/> 2 – 6 meses <input type="checkbox"/> 6 - 12 meses <input type="checkbox"/> > de 12 meses
--	--
 - b. Localización : Señalar todas las que correspondan:
Aórtica Mitral Tricúspide Pulmonar
Cable de marcapaso/DAI No conocida Otros
Especificar otros _____
 - c. Caso nuevo Recidiva
 - d. Clasificación de Duke:
Definida Posible
 - e. Etiología microbiana Género _____ Especie _____
 - f. ¿Fue intervenido el paciente durante el ingreso? No Sí
 - g. Exitus en el ingreso: No Sí

Episodio actual de EI

10. Fecha de las primeras manifestaciones clínicas de la E.I. _____ (si la fecha no se conoce, contestar la pregunta 10a).
10a) ¿Cuándo ocurrieron aproximadamente las primeras manifestaciones clínicas?:
 < 2 semanas 2– 4 semanas 1-3 meses 3-6 meses >6 meses Desconocido
11. Fecha del primer contacto médico: _____
12. Fecha de ingreso en su hospital: _____
13. ¿El paciente fue trasladado a su hospital desde otra institución?:
 No
 Si. Fecha de la primera hospitalización: _____ hospital (nombre y ciudad): _____
14. ¿Estaba el paciente en tratamiento con aspirina cuando se diagnosticó de EI?
 No Sí Desconocido/No documentado

Numero de Hospital/ Numero de Paciente _/

- ↳ En caso afirmativo:
- Dosis diaria mg
 - Tiempo de tratamiento <1 mes 1-6 meses > 6 meses
 - Se continuó la aspirina durante la hospitalización?
 - No
 - Sí, durante toda o la mayor parte de ella

15. ¿Estaba el paciente con warfarina/dicumarínicos cuando se diagnosticó la EI?

- No Sí Desconocido/No documentado

- ↳ En caso afirmativo:
- INR UI (poner último disponible si fue suspendido)
 - Tiempo de tratamiento: <1 mes 1-6 meses > 6 meses
 - Se continuó la administración de warfarina/dicumarínicos durante la hospitalización?
 - Sí, durante toda o la mayor parte de la hospitalización
 - No, se retiró en su mayor parte (fecha de retirada: _____)
 - No, pero se cambió a heparina (fecha _____)

Status valvular al inicio del episodio: Indique fecha del último reemplazo o marque nativa solamente.

	<i>Natural</i>	<i>Reparada sin prótesis</i>	<i>Válvula reparada y prótesis</i>	<i>Prótesis mecánica</i>	<i>Prótesis biológica</i>	<i>Homo injerto</i>	<i>Auto injerto</i>
16. Aortica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
17. Mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
18. Tricuspide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
19. Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fechas	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Historial Medico (Diagnósticos conocidos antes del episodio de EI)

20. Fumador: Nunca abandono <1 mes abandono ≥1 mes Activo → nº cigar/día ____
21. Enfermedad Pulmonar crónica No Si Desconocido/ No documentado
- EPOC →(grados GOLD): Leve Moderado Grave Muy Grave
 - Otra, especificar:
22. Enfermedad coronaria (evaluada antes ó durante este episodio de EI)
- No Si Desconocido/ No documentado
 - a. Numero de vasos con estenosis significativa (≥ 50%) 1 2 3 Desconocido/ No documentado
 - b. Estenosis principal izquierda ≥ 50% No Si Desconocido/ No documentado
 - c. Infarto de Miocardio No Si Desconocido/ No documentado
 - d. Intervención coronaria percutánea No Si Desconocido/ No documentado
 - e. Cirugía coronaria con bypass (previa) No Si Desconocido/ No documentado
23. Fibrilación atrial /flutter No Si Desconocido/ No documentado

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

24. Dispositivo cardiaco endocavitario No Si Desconocido/ No documentado

 a. Marcapaso No Si Desconocido/ No documentado

 b. Desfibrilador (DAI) No Si Desconocido/ No documentado

 c. Combinado (MP + DAI) No Si, Desconocido/ No documentado

25. Insuficiencia cardiaca congestiva No Si Desconocido/ No documentado

 a. Clase NYHA (antes de este episodio de EI) I II III IV

 b. Miocardiopatía No Si → especificar

26. Diabetes Mellitus No Si Desconocido/ No documentado

 a. Daño orgánico No Si Desconocido/ No documentado

27. Hipertensión No Si Desconocido/ No documentado

28. Hiperlipidemia No Si Desconocido/ No documentado

29. Enfermedad vascular periférica No Si Desconocido/ No documentado

30. Enfermedad cerebrovascular No Si Desconocido/ No documentado

 a. ACV previo No Si Desconocido/ No documentado

 b. AIT previo No Si Desconocido/ No documentado

31. Transplante No Si Desconocido/ No documentado

 a. especificar:

 b. Tiempo desde el transplante meses

32. Enfermedad de tejido conectivo No Si Desconocido/ No documentado

 a. Especificar

33. Terapia inmunosupresora No Si Desconocido/ No documentado

34. Neoplasia No Si Desconocido/ No documentado

 a. Leucemia/ Linfoma No Si Desconocido/ No documentado

 i. Especificar

 b. Órgano sólido No Si Desconocido/ No documentado

 i. Especificar

 ii. ¿metástasis? No Si, especificar:

 iii. patología "benigna" de colon (pólipos)? No Si, especificar:

↳ si afirmativo, fecha diagnóstico _____

35. Creatinina basal: mg/ dL Desconocido/ No documentado

36. Insuficiencia renal leve (Cr ≤1.4 mg/ dl) No Si Desconocido/ No documentado

37. Insuficiencia renal moderada o grave No Si Desconocido/ No documentado

 a. Hemodiálisis No Si Desconocido/ No documentado

 b. Diálisis peritoneal (actual) No Si Desconocido/ No documentado

38. Úlcera péptica No Si Desconocido/ No documentado

39. Enfermedad Hepática No leve moderada/grave Desconocido/ No documentado

 a. Child-Pugh (previo al episodio de EI) Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/child-pugh.htm>

 b. MELD pto (previo al episodio de EI) Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/meld.htm>

40. Enfermedad neurológica (distinta a vascular) No Si Desconocido/ No documentado

 a. Demencia No Si Desconocido/ No documentado

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

- b. ¿Presenta disfunciones neurológicas que afectan la deambulación o actividades básicas de la vida diaria?
- No Si Desconocido/ No documentado
41. VIH No Si Desconocido/ No documentado
- a. Diagnostico previo de SIDA No Si Desconocido/ No documentado
- b. Numero de CD4 previo a la EI (hasta 4 meses) Desconocido/ No documentado
- c. TARGA No Si Desconocido/ No documentado
- d. Carga Viral previa a la EI (hasta 4 meses) Desconocido/ No documentado
42. ADVP activo No Si Desconocido/ No documentado
43. Historia de EI previa No Si Desconocido/ No documentado
- a. Registrado en el GAME No Si, número __/ __
44. Cardiopatía congénita No Si Desconocido/ No documentado
- a. Especificar _____
45. Válvulopatía natural No Si Desconocido/ No documentado
- En caso afirmativo, especificar: reumática degenerativa-calcificada prolapso-mixioide congénita
46. Cirugía cardiaca valvular (previa) No Si Desconocido/ No documentad
47. Función valvular
- a. Regurgitación aórtica No Si Desconocido/ No documentado
↳ Leve Moderado Grave
- b. Estenosis aórtica No Si Desconocido/ No documentado
i. ↳ Leve Moderado Grave
- c. Regurgitación mitral No Si Desconocido/ No documentado
i. ↳ Leve Moderado Grave
- d. Estenosis mitral No Si Desconocido/ No documentado
i. ↳ Leve Moderado Grave
48. Otra enfermedad de interés No Si, especificar todas:
49. Índice de comorbilidad de Charlson http://www.medalreg.com/qhc/medal/ch1/1_13/01-13-01-ver9.php3
Sume los puntos que representan la enfermedades de base listadas abajo

- | | |
|-----------|---|
| x1 | <i>Infarto de miocardio, Insuficiencia cardiaca, Enf. vascular periférica, Enf. cerebrovascular, Demencia, Enf. pulmonar crónica, Enf. del tejido conectivo, Enf. ulcerosa, Hepatopatía crónica de poca gravedad, Diabetes.</i> |
| x2 | <i>Hemiplejía, Enf. renal moderada o grave, Diabetes con daños tisulares, Tumor maligno, Leucemia, Linfoma.</i> |
| x3 | <i>Hepatopatía crónica moderada o grave.</i> |
| x6 | <i>Tumor sólido metastásico, SIDA.</i> |

NOTA: Añadir un punto por cada década cumplida a partir de los 40 años

Charlson simple Charlson ajustado por edad

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

Información de la prótesis:

50. Tenia el paciente alguna prótesis o dispositivo?

No → Ir a la pregunta 56

Si → Complete las secciones 51 a 55. *Completar, si se presupone que ha podido ser la causa de la bacteriemia de origen*

	Presente	Fecha de Implantación dd/mm/aaaa	Retirado	Fecha de Retirada dd/mm/aaaa	Desbridado	Fecha de Desbridado dd/mm/aaaa
51. Catéter Intravascular						
Catéter central corta duración (no-hemodiálisis)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter central larga duración (tunelizado/ reservorio (no-hemodiálisis)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter intraarterial / Swan-Ganz	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter periférico	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
52. Dispositivo cardiaco	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Marcapasos	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Marcapasos-Desfibrilador (DAI)	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Otro, especificar:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
53. Hemodiálisis						
Prótesis vascular de hemodiálisis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Fístula A / V	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter de hemodiálisis corta duración	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Catéter de hemodiálisis larga duración.	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
54. Prótesis articulares						
Prótesis de rodilla	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
Prótesis de cadera	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____
55. Otro, :	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	_____		

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

Cultivo / Serología

56. ¿Hemocultivos extraídos? No → Ir a la pregunta 57
 Si → Complete las secciones a y b
- a. Fecha de los primeros hemocultivos extraídos (dd/mm/aaaa) _____
- b. ¿Mostraron crecimiento los hemocultivos?
- No. ¿Estaba el paciente en ese momento (o en los 7 días previos) tratado con antibióticos
- No
 Si
- Si. **Rellenar el formulario de Hemocultivos de la página 16**

57. Durante el episodio de EI, ¿se le realizaron otros cultivos relacionados con la endocarditis?
- No → Ir a la siguiente sección
 Si → Complete los siguientes items

a. ¿Cuál fue la muestra más significativa de entre estos "otros" cultivos y que ayudó a diagnosticar la EI?:

- | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Válvula | <input type="checkbox"/> Articulación | <input type="checkbox"/> Catéter | } Completar Formulario de Otros cultivos (página 19) |
| <input type="checkbox"/> LCR | <input type="checkbox"/> Espudo | <input type="checkbox"/> Orina | |
| <input type="checkbox"/> Marcapasos | <input type="checkbox"/> Otros | | |
| | | | |

Serología / PCR

• Responda **NO** si la serología o PCR no está documentado o desconocido. Si se desconoce título escriba **ND**; en el título

58. No (Continuar pregunta 59) Si. En caso afirmativo, ¿fueron positivas algunas de las siguientes?. Indicar el título. (responder a-e) :

a. <i>Bartonella</i> :	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí.	Título:	_____
b. <i>Brucella</i> :	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí.	Título:	_____
c. <i>Aspergillus</i> :	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí.	Título:	_____
d. <i>Coxiella burnetii</i> :			
FASE I	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí.	Título:	_____
FASE II	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí.	Título:	_____
e. <i>Legionella</i> :	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí.	Título:	_____
f. Otros:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, Especificar	Título:	_____
g. ¿Ha sido archivado el suero?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí. <input type="checkbox"/> Se desconoce		

59. ¿Se realizó PCR? No (Continuar pregunta 69) Sí. En caso afirmativo contestar a y b:

- a. ¿Cual fue la fuente? Válvula Sangre Otros, especificar _____
- b. ¿cual fue el microorganismo? Género _____ Especie _____
- [Si no encuentra el código escribir en género y especie*

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

Lugar Presuntivo de Adquisición de la EI:

60. Para este episodio de EI ¿donde piensa que se adquirió la endocarditis?

- a. Comunidad
- b. Relacionada con el sistema de salud: hospitalaria
- c. Relacionada con el sistema de salud: no hospitalaria
- d. Desconocida

61. ¿Existe sospecha de foco bacteriémico? No Sí (responder a-g)

- a. Odontológico b. Respiratorio c. Genitourinario
- d. Gastrointestinal e. Vascular → En caso afirmativo, especificar tipo:
- f. Cutáneo g. Otros

Especificar foco detalladamente

62. ¿Se realizó maniobra diagnóstica o terapéutica invasiva que fuera el presumible origen de la bacteriemia?

- No Sí, Especificar fecha _____ y maniobra

Ecocardiografía:

63. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma Transtorácico (ETT) en la evaluación diagnóstica inicial?

- No Sí. En caso afirmativo indique en qué Fecha (dd/mm/aaaa) _____

64. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma Transesofágico (ETE) en la evaluación diagnóstica inicial?

- No Sí. En caso afirmativo indique en qué Fecha (dd/mm/aaaa) _____

65. ¿Cual de los dos dió mayor información diagnóstica? ETT ETE No diferencias

Por favor, conteste las siguientes preguntas en referencia al ecocardiograma más diagnóstico.

¿Hay pruebas de vegetaciones en las siguientes localizaciones?

	¿Presente?				¿Oscilante?		
66. Aórtica	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
67. Mitral	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
68. Tricúspide	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
69. Pulmonar	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
70. Cuerdas tendinosas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
71. Catéter	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
72. Pared del miocardio	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
73. Dispositivo IC	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND
74. Otros,	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Definida	<input type="checkbox"/> D/ND	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> D/ND

Especificar

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

¿Hay signos de complicación intracardiaca? (para naturales o protésicas)

75. Perforación-rotura No Si Desconocido/ No documentado
- a. En válvula mitral
- b. En raíz aórtica
-
76. Pseudoaneurisma No Si Desconocido/ No documentado
- c. En válvula mitral
- d. En raíz aórtica
-
77. Absceso No Si Desconocido/ No documentado
- e. En válvula mitral
- f. En raíz aórtica
-
78. Fístula Intracardiaca No Si Desconocido/ No documentado
- g. Describir trayecto _____
-
79. Otros, Especificar _____

Para pacientes con válvulas protésicas, ¿Hay evidencias de complicaciones paravalvulares?

80. Dehiscencia No Si Desconocido/ No documentado
81. **Nueva** moderada-grave regurgitación paravalvular No Si Desconocido/ No documentado

Otros Hallazgos

82. Fracción de eyección (*redondear al 5% más próximo*) FE = %
- a. Normal (estimativa) Deprimida (estimativa)
83. Estimación de la arteria pulmonar derecha o presión sistólica ventricular PSAP= Desconocido/ ND
- PSAP = 4 (velocidad de eyección tricúspide)² + estimación de la presión en AD*
84. Derrame pericárdico No Leve Moderado Severo

Regurgitación

85. Mitral Ninguna Leve Moderada Grave D/ND
86. Aórtica Ninguna Leve Moderada Grave D/ND
87. Tricúspide Ninguna Leve Moderada Grave D/ND
88. Pulmonar Ninguna Leve Moderada Grave D/ND

Estenosis

89. Mitral Ninguna Leve Moderada Grave D/ND
90. Aórtica Ninguna Leve Moderada Grave D/ND
91. Tricúspide Ninguna Leve Moderada Grave D/ND
92. Pulmonar Ninguna Leve Moderada Grave D/ND

Tamaño de la vegetación más grande

93. Mitral _____ mm x _____ mm ó D/ND
94. Aórtica _____ mm x _____ mm ó D/ND
95. Tricúspide _____ mm x _____ mm ó D/ND

	Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/			
96. Pulmonar	_____ mm x _____ mm	ó	<input type="checkbox"/>	D/ND
97. Dispositivo IC	_____ mm x _____ mm	ó	<input type="checkbox"/>	D/ND
98. Catéter IC	_____ mm x _____ mm	ó	<input type="checkbox"/>	D/ND
99. Otros IC	_____ mm x _____ mm	ó	<input type="checkbox"/>	D/ND

Características de la vegetación más grande

100. Movilidad	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> D/ND
101. Extensión	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> D/ND
102. Consistencia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> D/ND

Curso clínico

Alguno de los siguientes marcadores de endocarditis estuvo presente durante el episodio?

103. Fiebre >38°C	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si, continua	<input type="checkbox"/> Si, intermitente	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado
104. Fenómenos vasculares	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
i. Nódulos de Osler	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
ii. Hemorragias conjuntivales	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
iii. Manchas de Roth	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
iv. Lesiones de Janeway	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
v. Hemorragias en astilla	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
vi. Petequias	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
105. Embolismos	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
106. Nuevo soplo	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
107. Empeoramiento soplo previo	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
108. Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
109. F. reumatoide elevado	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
110. Prot C reactiva	_____ mg/l	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado		
111. VSG	_____ mm 1º h	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado		
112. Glomerulonefritis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desconocido/ No documentado	
vii. En caso afirmativo, especificar biopsia				
113. Otro fenómeno autoinmune	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Especificar:	

Desarrollo de complicaciones

114. Fallo cardíaco de nueva aparición o empeoramiento del previo
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳(responder a-b)
 a. Clase NYHA I II III IV Desconocido/ No documentado
 b. Secundario a insuficiencia de la válvula mitral o aórtica
 c. Secundario a otra causa → Especificar causa
 d. Fecha (dd/mm/aaaa) _____

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

115. Infarto de Miocardio (durante el episodio de EI)
 No Si Desconocido/ No documentado

↳ Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

116. ¿Había evidencia de aneurisma micótico extracardiaco?

No Si Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-b)

a. Intracerebral, Intrabdominal, Otro, Especificar

b. ¿Existió rotura? No Si → En caso afirmativo, Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

117. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (hemocultivo + al 7º día de tto ATB apropiado)

No Si Desconocido/ No documentado

↳ (completar en formulario de hemocultivo pág 17)

118. ¿Evento vascular en el Sistema Nerviosos Central?

No Si Encefalopatía sin componente vascular identificado Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-c)

a) Embolia sin hemorragia

b) Embolia con hemorragia

c) Hemorragia intracraneal

d) Extensión: pequeño mediano extenso

e) Numero de eventos: 1 2 3 >3

f) Localización

g) Fecha

En ausencia de síntomas neurológicos, ¿se realizó TAC o RNM protocolizada? No Si, TAC Sí, RNM

119. Embolización (diferente al ictus cerebral)

No Si Desconocido/ No documentado

↳ responder:

a. Localización: (multirespuesta)

Vascular (ej: arteria mesentérica)

Esplénico

Renal

Hepático

Pulmonar

Otros Especificar

b. Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

En ausencia de síntomas abdominales, ¿se realizó TAC o ecografía protocolizada? No Si, TAC Sí, eco

120. Embolia recurrente después de antibioterapia adecuada (más de 7 días)?

No Si Desconocido/ No documentado

↳ (responder a-c)

a. Numero de embolos? 1 2-4 >4

b. Continúa la vegetación presente después del último embolo documentado?

No Si Desconocido/ No documentado

Fecha: (dd/mm/aaaa) _____

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

-
121. ¿Nueva anomalía en la conducción?
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ Localización :(seleccionar uno)
 Bloqueo en rama izquierda
 Bloqueo en rama derecha
 Fibrilación/ flutter auricular
 Bloqueo cardíaco
 ↳ Grado máximo 1° 2° 3°
 Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
-
122. ¿Nueva insuficiencia renal? Empeoramiento de la cifra de creatinina ó aclaramiento un 25%, por encima de 1.4 mg/l de creatinina
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ (responder a-b)
 a. Mayor nivel de Creatinina antes de la cirugía _____ mg/dL
 b. Mayor nivel de creatinina alcanzado _____ mg/dL Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
123. ¿Existe taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o muerte súbita cardiaca revertida?
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
124. ¿Resucitación cardiopulmonar (RCP) o masaje cardíaco?
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
125. ¿Ventilación mecánica? (antes del inicio de la anestesia de la cirugía)
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
126. ¿Aporte de aminos? (antes del inicio de la anestesia de la cirugía)
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
127. Balón intraaortico, bomba o otro dispositivo de asistencia ventricular?
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
128. Angina inestable (requiere nitratos intravenosos)
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
129. Shock séptico (antes de la cirugía)
 No Si Desconocido/ No documentado
 ↳ (Fecha: (dd/mm/aaaa) _____
130. Sepsis grave (aunque sin criterios de shock)
 No Si Desconocido/ No documentado

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

131. Empeoramiento de hepatopatía previa

- No Si Desconocido/ No documentado
- b. Child-Pugh (tras el diagnóstico de EI) Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/child-pugh.htm>
- c. MELD ptos (tras el diagnóstico de EII) Descon/ ND <http://www.hepatitis.cl/meld.htm>

Tratamiento

132. Tratamiento antimicrobiano principal. Marcar las pautas utilizadas

Tratamiento 1

Fármaco 1 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Especificar Otros _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

*Si daptomicina indicar por favor el peso del paciente (al menos aproximado) Kg.

Motivo de cambio: _____

Efectos secundarios No Si, Especificar: fármaco 1 _____ y efecto _____

fármaco 2 _____ y efecto _____

** Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72 h de tto mcg/ml

Tratamiento 2

Fármaco 1 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Especificar Otros _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

*Si daptomicina indicar por favor el peso del paciente (al menos aproximado) Kg.

Motivo de cambio: _____

Efectos secundarios No Si, Especificar: fármaco 1 _____ y efecto _____

fármaco 2 _____ y efecto _____

** Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72 h de tto mcg/ml

Tratamiento 3

Fármaco 1 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 2 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Fármaco 3 _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

Especificar Otros _____ dosis _____ mg cada ___ horas, desde _____ hasta _____

*Si daptomicina indicar por favor el peso del paciente (al menos aproximado) Kg.

Motivo de cambio: _____

Efectos secundarios No Si, Especificar: fármaco 1 _____ y efecto _____

fármaco 2 _____ y efecto _____

** Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72 h de tto mcg/ml

133. Fecha de la primera dosis efectiva de antibióticos: _____ (dd/mm/aaaa)

134. ¿La pauta antimicrobiana elegida fué apropiada? (según guías al uso) No Sí

a) precisar duración total de tratamiento antimicrobiano efectivo en días: _____

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

135. Fecha último día de fiebre tras iniciar tto efectivo: _____ (dd/mm/aaaa)

136. Tiempo de terapia efectiva tras la cirugía: _____ días

137. ¿Había indicación de cirugía **cardiovascular**? (independientemente de que el paciente fuera o no intervenido)

No Si No lo tengo claro

138. ¿Fue consultado el cirujano cardiaco en este caso?

No Si Desconocido/ No documentado

↳(responder a-d)

a. Recomendó el cirujano la intervención? No Si

b. Fecha de la consulta (dd/mm/aaaa) _____

c. EuroScore _____ www.euroscore.org/cal

d. Log EuroScore _____

139. ¿El paciente recibió cirugía **cardiovascular**?

No, pero si estaba indicada y no se realizó, complete el formulario de **NO cirugía (página 14)**

Si → completar apartados a-e

a. Fecha de cirugía: (dd/mm/aaaa) _____

b. ¿Había evidencias de endocarditis en el momento de la intervención por los hallazgos quirúrgicos (vegetaciones/abscesos/fistulas/perforaciones)?

No Si Desconocido/ No documentado

c. ¿Hubo confirmación histológica, mostrando una endocarditis activa?

No Si Desconocido/ No documentado

d. Cultivos valvulares

Positivo Negativo No realizados

e. La cirugía fué realizada: De elección Urgente (en las siguientes 24 h, por el equipo habitual)
 de Emergencia (en el mismo día de la indicación)

Especifique si lo desea los hallazgos quirúrgicos y de AP _____

140. **Motivo de cirugía**

Especifique entre los siguientes, el/los motivo (s) de la cirugía

- (a) Signos de Insuficiencia cardíaca izquierda (*aclarar más abajo si dehiscencia significativa*)
- (b) Embolias sistémicas de repetición
- (c) Endocarditis protésica precoz
- (d) Endocarditis protésica tardía
- (e) Regurgitación valvular severa o dehiscencia protésica
- (f) Signos sugestivos de invasión miocárdica (*bloqueo A-V, imagen en ecocardiograma de absceso perivalvular o fistula Ao-cavitaria..*).
- (g) Persistencia de cuadro séptico (*persistencia de hemocultivos positivos durante más de una semana pese a tratamiento antibiótico correcto*).
- (h) Infección por microorganismo "agresivo" ej: *S. aureus, S. agalactiae, S. pneumoniae, enterobacterias ó Pseudomonas, levaduras o hongos filamentosos*
- (i) Recidiva de la endocarditis (*reaparición de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo en los primeros tres meses de haber finalizado el tratamiento*)

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

(j) Otros. Especificar _____

141. Resultados de la cirugía:

- Sin Complicaciones
 Con Complicaciones

(a) detallar a continuación

- (i) Ictus isquémico
- (ii) Hemorragia cerebral
- (iii) Agravamiento del ictus previo/ resangrado
- (iv) Fracaso hemodinámico
- (v) Sangrado del lecho quirúrgico que precisa reintervención
- (vi) Infección del lecho quirúrgico (mediastinitis/osteomielitis)
- (vii) Neumonía en paciente intubado
- (viii) Sepsis por catéter
- (ix) Fracaso renal o empeoramiento del previo que requiere HD
- (x) Bloqueo cardiaco que requiere MP definitivo
- (xi) Polineuropatía del paciente crítico
- (xii) Otras (especificar) _____

142. Tipo de Cirugía Valvular

	No		Reparada		Reemplazada		
	Cirugía	Sin prótesis	Con prótesis	Mecánica	Biológica	Homoinjerto	Autóloga
a. Aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b Mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c Tricúspide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

143. Tipo de Cirugía No Valvular

- a Retirada de marcapasos o Desfibrilador Si, con CEC Si, con tracción percutánea
 b Otra cirugía cardiovascular No Si, Especificar _____

144. Formulario de NO Cirugía cuando estaba indicada

Por favor, complete las siguientes preguntas si el paciente tenía una indicación clara para la cirugía, pero no fue intervenido

¿Cual fue el motivo de no operarse?

- a. Ictus con severo deterioro neurológico
- b. Hemorragia intracraneal
- c. Inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis
- d. Complejidad técnica
- e. No disponibilidad de cirugía cardiaca urgente

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

- f. Mal pronóstico independientemente de la EI (*ej: neoplasia con metástasis, o demencia avanzada*)
- g. Paciente con mal pronóstico quirúrgico (*Euroscore > 50*)
- h. Paciente/familia rehúsa
- i. Cirujano rehúsa
- j. Paciente fallece antes de la intervención
- k. Cirrosis hepática avanzada
- l. Otras contraindicaciones de cirugía, especificar _____

145. Diseminación de la Infección		Confirmado por:				Especificar localización
		Cultivo	Radiología	Examen	Otros: especificar	
a) Prótesis no articulares	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
b) Absceso cutáneo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
c) Osteomielitis vertebral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
d) Osteomielitis no vertebral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
e) Absceso Epidural	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
f) Absceso Psoas	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
g) Embolismos pulmonares	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
h) Empiema pulmonar	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
i) Tromboflebitis séptica	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	_____
Abscesos viscerales						
j) Riñón	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	
k) Hígado	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	
l) Bazo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	
m) Meningitis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	
n) Endoftalmitis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	
o) Absceso cerebral	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	
p) Otros, especificar _____	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____	

Diseminación de la Infección – Artritis Séptica

Confirmado por:

		Prótesis	Cultivo	Radiología	Examen	Otros: especificar
a. Cadera	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____
b. Rodilla	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____
c. Hombro	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____
d. Codo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____
e. Tobillo	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> , _____

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/							
f. Otros, especificar _____	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

146. Fin del Episodio

- Vivo (rellenar apartados del a-e) Exitus (rellenar apartados f-h)
- a. Fecha de alta del hospital: _____
- b. Traslado a:
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Domicilio | <input type="checkbox"/> Hospitalización domiciliaria |
| <input type="checkbox"/> Otro centro hospitalario | <input type="checkbox"/> Cuidados paliativos |
| <input type="checkbox"/> Residencia ancianos | <input type="checkbox"/> Traslado a centro de rehabilitación |
| <input type="checkbox"/> Otros. Especificar _____ | |
- c. ¿Completó el tratamiento de forma ambulatoria? No Si
 En caso afirmativo, referir:
 Ámbito: Hospital de día En domicilio
 Fechas de tto: _____ al _____ (dd/mm/aaaa)
- d. ¿Hubo necesidad de reingresar al paciente? No Sí
 En caso afirmativo, especificar: causa _____
 Fecha _____ (dd/mm/aaaa)
- e. Situación final:
- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Curado | (rellenar si se dispone ya de hemocultivos negativos a los 3 meses) |
| <input type="checkbox"/> Recidiva post alta | (aislamiento del mismo microorganismo en los 3 siguientes meses) |
| <input type="checkbox"/> Re-infección precoz | (por ej, si El protésica precoz por microorganismo diferente. Rellenar otro protocolo) |
| <input type="checkbox"/> Exitus por causa diferente a El | |
- f. Presencia de secuelas
- | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Desconocido/No documentado |
|-----------------------------|-----------------------------|---|
- En caso afirmativo, responder categoría siguiente:
- | | |
|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Leves | (no impiden el desarrollo normal de la actividad; ej, disartria leve) |
| <input type="checkbox"/> Moderadas | (disminución de actividad en grado valorable; ej, hemiparesia parcial o insuficiencia cardíaca grado III de la NYHA) |
| <input type="checkbox"/> Severas | (ej, hemiplejía completa) |
- g. Fecha de Exitus: _____
- h. Motivo del Éxitus _____

147. CLASIFICACIÓN FINAL

- a. Criterios clínicos (Duke)
- mayores: _____
- menores: _____
- b. Criterios anatomopatológicos (cirugía o necropsia con vegetaciones)
- Presentes Ausentes No realizados
- c. Diagnóstico final
- El definida El posible

148. DATOS SUPLEMENTARIOS/COMENTARIOS DEL CASO (si lo considera de interés)

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

¿Se ha recibido /documentado consentimiento informado para la obtención y posterior análisis de los datos incluidos en este protocolo?

- SÍ NO

FIRMA

He revisado todos los datos registrados en las páginas de este CRD para este paciente y certifico de la forma más precisa y completa a mi leal saber y entender.

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

Coordinador del estudio ____ Fecha: ____

Formulario de Hemocultivo

1. Número de hemocultivos positivos: ____ Fecha de los primeros **positivos** ____
2. Número total de cultivos: ____ (1 punción intravenosa = 1 hemocultivo)
3. ¿Hubo al menos 2 hemocultivos positivos con 12 horas de intervalo? SÍ NO
4. ¿Fueron positivos 3/3 hemocultivos (o la mayoría + si hay ≥4 muestras)? SÍ NO
5. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (hemocultivo positivo tras 7 días de tto antibiótico adecuado)
 - No Sí Desconocido/ No documentado (si no se tomaron hemocultivos cada 24-48h)
 - a. Fecha del último hemocultivo positivo ____
 - b. Numero de días de fiebre tras el inicio de tto ATB efectivo ____
 - c. Numero de días de leucocitosis > 12.000 cél. / ml ____ Desconocido /No documentado
6. ¿Fue una infección polimicrobiana? NO SÍ (Completar la página 18, Formulario de Hemocultivo Polimicrobiano)
7. **Género y/o especie** del microorganismo Género ____ Especie ____.

ANTIBIÓTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8. Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9. Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10. Cloxacilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11. Cefazolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12. Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13. Vancomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> microdiluc <input type="checkbox"/> E-test
14. Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
15. Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Daptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Para resistencia a <i>Enterococcus</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19. Estreptomicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20. Gentamicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

Formulario de Hemocultivo Polimicrobiano

1. **Género y/o especie** del microorganismo infectante secundario

2. Género _____ Especie _____

ANTIBIÓTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> microdiluc <input type="checkbox"/> E-test
8. Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9. Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10. Cloxacilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11. Cefazolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12. Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13. Vancomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
14. Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
15. Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Daptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Para resistencia a <i>Enterococcus</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19. Estreptomina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20. Gentamicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Numero de Hospital/ Numero de Paciente __/

Formulario de Otros cultivo

Rellene este formulario si contestó "Sí" a la pregunta 67b del formulario (página 6).

1. **Género y/o especie** del microorganismo Género _____ Especie _____

ANTIBIÓTICOS	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI	Método
7. Gentamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8. Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9. Ampicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10. Cloxacilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11. Cefazolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12. Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
13. Vancomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> microdiluc <input type="checkbox"/> E-test
14. Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
15. Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Daptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18. Otros:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Para resistencia a <i>Enterococcus</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19. Estreptomina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20. Gentamicina de alto nivel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

12.2. Anexo II: Hoja de Consentimiento Informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Nombre y Servicio del IP correspondiente al centro

CENTRO:

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes.

Lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de su lectura.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio es dirigido y realizado por el Grupo Español de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa, conformado por diferentes grupos españoles que unen sus esfuerzos para obtener un mayor conocimiento de esta enfermedad y por tanto lograr un mejor manejo en su prevención, diagnóstico y tratamiento.

En este estudio participan, por tanto, múltiples hospitales (aproximadamente 30) con el propósito de recoger determinada información sobre todos y cada uno de los episodios de Endocarditis detectada en cada uno de ellos. Dicha información hace referencia a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, su evolución y datos obtenidos de las pruebas que habitualmente se utilizan para el diagnóstico de Endocarditis o sus complicaciones (extracciones de sangre, ecocardiograma o pruebas de imagen abdominales).

Es importante destacar que NO se trata de un ensayo clínico, sino que es un estudio observacional no intervencionista, es decir, el hecho de participar en este estudio no implicará recibir tratamientos ni pruebas adicionales a las que se recibirían en caso de no estar en el estudio. Por tanto, la participación en el estudio no implica ningún inconveniente o riesgo adicional.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código cumpliendo todos los requisitos de la Ley de Protección de Datos

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier

momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código del Estudio:

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad.

SÍ

NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

Código del Estudio:
Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 4. Cuando quiera.
- 5. Sin tener que dar explicaciones
- 6. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad.

SÍ

NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha: