



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

TESIS DOCTORAL

**Endocarditis infecciosa en el Hospital Universitario
Central de Asturias: Alternativas diagnósticas y
terapéuticas. Estudio de *Enterococcus* spp. como
agente etiológico emergente**

Raquel María Rodríguez García

Oviedo, 2022



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

TESIS DOCTORAL

**Endocarditis infecciosa en el Hospital Universitario
Central de Asturias: Alternativas diagnósticas y
terapéuticas. Estudio de *Enterococcus* spp. como
agente etiológico emergente**

Raquel María Rodríguez García

Oviedo, 2022



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Endocarditis infecciosa en el Hospital Universitario Central de Asturias: Alternativas diagnósticas y terapéuticas. Estudio de <i>Enterococcus</i> spp. como agente etiológico emergente	Inglés: Infective endocarditis at the Central University Hospital of Asturias: Diagnostic and therapeutic alternatives. Study of <i>Enterococcus</i> spp. as an emerging etiological pathogen
2.- Autor	
Nombre: RAQUEL MARÍA RODRÍGUEZ GARCÍA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO	

RESUMEN (en español)

La endocarditis infecciosa (EI) se define como una enfermedad multisistémica que resulta de la invasión, generalmente bacteriana pero también fúngica, de la superficie endocárdica valvular y/o mural del corazón o del material protésico intracardiaco. Se trata de una entidad clínica compleja debido a los mecanismos fisiopatológicos implicados, a las dificultades en su tratamiento, a la necesidad de cirugía cardíaca y en los últimos años a los factores del propio paciente. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad de los pacientes afectados por EI continúa siendo elevada. Por lo tanto, es necesario explorar herramientas que permitan un diagnóstico microbiológico preciso y precoz, así como nuevas alternativas terapéuticas.

En la presente Tesis Doctoral se abordaron varios aspectos relacionados con la EI. En primer lugar, se realizó una descripción detallada de las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y pronósticas de una cohorte de pacientes con EI atendidos en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) durante el periodo 2015-2019. Nuestro estudio confirmó el cambio en el perfil de los pacientes con EI, en los que la infección afectó a personas de edad más avanzada con más comorbilidades y en relación directa con la atención sanitaria; en consonancia con lo documentado en otras series recientes publicadas en la literatura científica. Posteriormente se realizó una comparación entre las EI producidas por *Enterococcus* spp. y el resto de microorganismos. Se observó que la EI causada por *Enterococcus* spp., afecta a pacientes añosos con comorbilidades y en nuestra serie apareció generalmente tras una bacteriemia de origen urinario o gastrointestinal por manipulaciones



previas. Aunque se necesitan más estudios para confirmarlo, parece que cada vez se diagnostica de forma más precoz, causando menos complicaciones y presentando un mejor pronóstico en los pacientes afectados por la misma.

En segundo lugar, con la intención de reconocer aquellas variables que desde el punto de vista clínico pudieran facilitar la predicción precoz del agente etiológico de la EI en las primeras 48 horas de ingreso, se realizó una valoración global de todas las familias de microorganismos mediante un modelo de *machine learning* de clasificación multiclase, y posteriormente se realizó un modelo de clasificación binaria comparando diferentes grupos de microorganismos por pares. Condicionado por el bajo número de pacientes de la serie, las métricas de la mayoría de los modelos generados y evaluados fueron limitadas. Sólo el modelo de clasificación binaria para distinguir la EI causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* frente a la causada por *Enterococcus* spp. presentó valores de precisión considerables, lo que indica que el modelo diferencia de forma robusta entre ambos grupos de agentes etiológicos.

En tercer lugar, se realizó una comparación de las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA en el diagnóstico etiológico de la enfermedad. En la actualidad, los hemocultivos y el cultivo del tejido de la válvula cardiaca son el *gold estandar* para la identificación del patógeno, hasta un 10% de todas las EI se asocian con hemocultivos negativos. En nuestro estudio se confirmó el papel de las nuevas técnicas moleculares para el diagnóstico de esta enfermedad. La amplificación a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior secuenciación de un fragmento del gen 16S rDNA sobre tejido cardiaco proporciona información adicional que puede orientar la terapia antimicrobiana, especialmente en pacientes con hemocultivos negativos. Además, nuestros datos apoyan el uso de este método para confirmar los resultados de pacientes con hemocultivos positivos sospechosos de ser contaminantes, como los casos causados por bacterias de la microbiota cutánea.

Finalmente, se realizó una evaluación *in vitro* de la actividad de dos nuevas cefalosporinas de amplio espectro de acción, como son la ceftarolina y el ceftobiprole, solos y en combinación con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI. Ambos antibióticos mostraron una alta potencia frente a los aislados Gram positivos procedentes de los pacientes con EI de nuestra serie. Además, la combinación de ambos, y especialmente el ceftobiprole con ampicilina mostró una actividad rápidamente bactericida frente a una cepa de *Enterococcus faecalis*. Es por ello, que dada su potente actividad *in vitro*, unido a su perfil de seguridad y su actividad *in vivo* demostrada en otros trabajos, ceftarolina y ceftobiprole pueden ser dos buenas opciones en el tratamiento inicial de la EI.



RESUMEN (en Inglés)

Infective endocarditis (IE) is defined as a multisystemic disease that results from the invasion, usually bacterial but also fungal, of the valvular and/or mural endocardial surface of the heart, the prosthetic heart valve or an implanted cardiac device. IE is a serious and complex disease due to the pathophysiological mechanisms, the difficulties in its treatment, the need for cardiac surgery and, in recent years, the patient's own factors. Despite the improvements in diagnosis and treatment of IE, the outcomes of patients with this infection are still poor, with high mortality rates. Therefore, an early and accurate microbiological diagnosis, as well as new therapeutic alternatives are essential to improve patient outcomes.

This Doctoral Thesis addressed the study of several aspects related to IE. The first part of the Thesis focused on the description of the epidemiological, clinical, echocardiographic, and prognostic features of a cohort of patients with IE treated at the Central University Hospital of Asturias (HUCA) during the period 2015-2019. Our study confirmed the change in the profile of patients with IE. As a result, IE affected older people with comorbidities who has a relationship with health care. This has been documented in other recent series published in the scientific literature. Subsequently, we made a comparison between the IE produced by *Enterococcus* spp. and the rest of microorganisms. IE caused by *Enterococcus* spp. affected elderly patients with comorbidities and generally appeared after bacteremia due to previous urinary or gastrointestinal manipulations. Although more studies are needed to confirm these results, it seems that IE caused by *Enterococcus* spp. is being diagnosed earlier. Consequence of that, there are less complications and patients affected by IE has a better prognosis.

Secondly, we tried to recognize those variables that, from a clinical point of view, could facilitate the early prediction (in the first 48 hours of admission) of the etiological agent of IE. We carried out a global assessment of all the families of microorganisms using a multiclass classification machine learning model and then a binary classification model comparing different groups of microorganisms in pairs. Conditioned by the low number of patients in the series, the metrics of most of the generated and evaluated models were limited. Only the binary classification model to distinguish IE caused by *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* against IE caused by *Enterococcus* spp. had a significant precision value to differentiates robustly between both groups of etiological agents.

Third, we performed a comparison of the microbiological techniques used in the HUCA in the etiological diagnosis of the IE. Currently, blood and heart valve tissue cultures are the gold standard for the identification of the causative pathogen, with up to 10% of all IE are associated with negative blood cultures. Our results illustrate the role of new molecular



Universidad de Oviedo

techniques such as the amplification through polymerase chain reaction (PCR) and subsequent sequencing of a fragment of the 16S rDNA gene on heart tissue in the microbiological diagnosis of IE. This technique may provide additional information which can guide antibiotic therapy, especially in patients with negative blood cultures. Furthermore, our data supports the use of this method to confirm the results of patients with positive blood cultures suspected as contaminants, such as those cases caused by bacteria from the skin microbiota.

Finally, we carried out an *in vitro* evaluation of two new broad-spectrum cephalosporins, ceftaroline and ceftobiprole, alone and in combination with other antimicrobials against bacteria causing IE. As expected, both antibiotics demonstrated a potent activity against Gram-positive isolates from patients with IE. Furthermore, the combination of both, and especially ceftobiprole with ampicillin, showed rapidly bactericidal activity against a strain of *Enterococcus faecalis*. Our data confirm that, due to its broad spectrum, their safety profile and the *in vivo* activity demonstrated in other studies, ceftaroline and ceftobiprole could be a good choice for the initial treatment of IE.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____**

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

Esta Tesis Doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda y colaboración de familia, amigos y compañeros a los que quiero mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, quiero comenzar dando las gracias a mis directores de Tesis y en especial a Javi por su paciencia, trabajo y por dedicar su tiempo a dirigir y revisar esta tesis.

A todos mis compañeros y al Servicio de Microbiología del HUCA por su colaboración e implicación en el estudio de los datos.

Por supuesto, a mis padres, Alfredo y Soledad, y a mis abuelos, por enseñarme lo que es el sacrificio y la lucha diaria, y por animarme a ser cada día mejor médico y lo que es más importante, mejor persona.

Y, por último, a todos aquellos que me han acompañado en estos años y que durante este tiempo me han apoyado y ayudado para que esta tesis sea hoy una realidad.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	XVII
LISTA DE TABLAS	XXI
ABREVIATURAS	XXV
RESUMEN	XXVII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA.....	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	4
1.2.1. Incidencia y demografía	4
1.2.2. Factores de riesgo predisponentes	6
1.2.2.1. <i>El sobre válvula protésica</i>	6
1.2.2.2. <i>El en prótesis valvulares aórticas transcatóter</i>	7
1.2.2.3. <i>El sobre dispositivos de electroestimulación</i>	7
1.3. PREVENCIÓN	8
1.4. PATOGENIA	10
1.4.1. Factores inmunopatológicos	12
1.4.2. Formación de biopelículas o <i>biofilms</i>	12
1.4.3. Bacterias fastidiosas	13
1.4.4. El sobre prótesis valvulares.....	13
1.5. ETIOLOGÍA.....	14
1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	18
1.6.1. Manifestaciones clásicas	19
1.6.2. Manifestaciones cardíacas	20
1.6.3. Manifestaciones cutáneas	21
1.6.4. Manifestaciones embólicas	22
1.6.5. Manifestaciones neurológicas	22
1.6.6. Manifestaciones osteomusculares	23
1.6.7. Afectación renal	23
1.6.8. Sepsis o shock séptico	24
1.7. DIAGNÓSTICO	24

1.7.1. Clínica y exploración física	27
1.7.2. Ecocardiografía.....	28
1.7.3. Otras técnicas de imagen	29
1.7.4. Técnicas microbiológicas	30
1.7.4.1. Pruebas serológicas	31
1.7.4.2. Cultivo de tejido valvular	31
1.7.4.3. Técnicas moleculares	32
1.7.5. Diagnóstico histológico	32
1.8. TRATAMIENTO	33
1.8.1. Tratamiento antimicrobiano	34
1.8.1.1. El por estreptococos del grupo viridans y del grupo D	35
1.8.1.2. El por estafilococos	35
1.8.1.3. El por enterococos.....	37
1.8.1.4. El por bacilos Gram negativos del grupo HACEK	37
1.8.1.5. Endocarditis fúngica.....	38
1.8.1.6. Nuevos tratamientos	38
1.8.2. Tratamiento quirúrgico	40
1.9. PRONÓSTICO	42
1.9.1. Recurrencias	43
1.9.2. Seguimiento a corto plazo	44
1.9.3. Pronóstico a largo plazo	44
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	45
2.1. PLANTEAMIENTO	47
2.2. OBJETIVOS	47
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO.....	51
3.2. ÁMBITO	51
3.3. COMITÉ DE ÉTICA.....	51
3.4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	52
3.4.1. Recogida de datos.....	52
3.4.2. Variables analizadas	52
3.4.2.1. Variables epidemiológicas	52
3.4.2.2. Variables clínicas y evolutivas	54

3.4.2.3. Variables microbiológicas.....	55
3.4.2.4. Variables ecocardiográficas.....	55
3.4.2.5. Variables terapéuticas.....	55
3.4.2.6. Seguimiento	57
3.4.3. Procedimientos	57
3.4.3.1. Pruebas complementarias	57
3.4.3.2. Técnicas microbiológicas de rutina	57
3.4.3.3. Técnicas ecocardiográficas	58
3.4.3.4. Otros procedimientos	58
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
3.5.1. Análisis general	59
3.5.2. Modelos de clasificación – <i>machine learning</i>	59
3.6. ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN	62
3.6.1. Técnica de difusión en gradiente (Etest)	63
3.6.1.1. Procedimiento general del estudio.....	63
3.6.1.2. Materiales.....	63
3.6.1.3. Método de realización	64
3.6.1.4. Lectura de las placas.....	65
3.7. ESTUDIO <i>IN VITRO</i> DE LAS COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS	66
3.7.1. Técnica del tablero de ajedrez (Checker-board titration).....	67
3.7.1.1. Materiales.....	67
3.7.1.2. Método de realización	67
3.7.1.3. Lectura de las placas	70
3.7.2. Curvas de Letalidad (<i>Time-Killing curves</i>)	72
3.7.2.1. Materiales.....	72
3.7.2.2. Método de realización	73
3.7.2.3. Lectura de resultados	74
3.7.2.4. Interpretación de los resultados.....	75
4. RESULTADOS	77
4.1. OBJETIVO 1: Características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de la cohorte de pacientes.....	79
4.1.1. Características demográficas.....	79

4.1.2. Características epidemiológicas	79
4.1.3. Características clínicas	82
4.1.4. Características ecocardiográficas y de otras pruebas de imagen complementarias.....	84
4.1.5. Características microbiológicas: etiología.....	85
4.1.6. Tratamiento quirúrgico	86
4.1.7. Tratamiento antibiótico	89
4.1.8. Evolución pronóstica	90
4.2. OBJETIVO 2: Comparación de las características de la EI producida por <i>Enterococcus</i> spp. frente a las causadas por el resto de microorganismos.....	96
4.3. OBJETIVO 3: Desarrollo de modelos basados en <i>machine learning</i> para predecir el microorganismo/grupo de microorganismos responsables de la EI	101
4.3.1. Modelo de clasificación multiclase	101
4.3.2. Modelos de clasificación binaria	102
4.3.2.1. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI enterocócica y EI no enterocócica	102
4.3.2.2. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI por <i>S.</i> <i>aureus/S.lugdunensis</i> y EI producida por el resto de microorganismos de la serie	103
4.3.2.3. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI por SCN y EI causada por el resto de los microorganismos de la serie	105
4.3.2.4. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI por <i>S. viridans</i> y EI no producida por <i>S. viridans</i>	105
4.3.2.5. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI enterocócica y EI causada por por <i>S. aureus/S.lugdunensis</i>	108
4.4. OBJETIVO 4: Comparación de las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA para el diagnóstico etiológico de la EI	111
4.4.1. Concordancias y discrepancias entre los diferentes métodos evaluados.....	113
4.4.2. Beneficio diagnóstico de la PCR del ADNr 16S de la válvula cardiaca.....	114
4.4.3. Terapia antimicrobiana previa y su efecto sobre los resultados microbiológicos de las muestras valvulares	116
4.5. OBJETIVO 5: Evaluación de la actividad <i>in vitro</i> de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole) y sus combinaciones con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI	118

4.5.1. Sensibilidad <i>in vitro</i> de las bacterias Gram positivas recuperadas de los pacientes con EI de la serie a ceftarolina y ceftobiprole	118
4.5.2. Estudio <i>in vitro</i> de las combinaciones de antimicrobianos	118
4.5.2.1. Técnica del tablero	120
4.5.2.2. Curvas de letalidad	120
5. DISCUSIÓN	123
5.1. OBJETIVO 1: Características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de la cohorte de pacientes.....	127
5.2. OBJETIVO 2: Comparación de las características de la EI producida por <i>enterococcus</i> spp. frente a las causadas por el resto de microorganismos	139
5.3. OBJETIVO 3: Desarrollo de modelos basados en <i>machine learning</i> para predecir el microorganismo/grupo de microorganismos responsables de la EI	144
5.4. OBJETIVO 4: Comparación de las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA para el diagnóstico etiológico de la EI	148
5.5. OBJETIVO 5 : Evaluación de la actividad <i>in vitro</i> de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole) y sus combinaciones con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI	152
5.5.1. Sensibilidad <i>in vitro</i> de las bacterias Gram positivas recuperadas de los pacientes con EI de la serie a ceftarolina y ceftobiprole	152
5.5.2. Estudio <i>in vitro</i> de las combinaciones de antimicrobianos	154
6. CONCLUSIONES	159
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163
8. ANEXOS.....	197
8.1. ANEXO I. Hoja de recogida de datos	199
8.2. ANEXO II.....	213
8.3. ANEXO III	215
8.4. ANEXO IV	219
8.5. ANEXO V	223
8.6. ANEXO VI.....	225
8.7. ANEXO VII.....	235

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en relación con la edad en España (modificado de Olmos *et al.*, 2017b).

Figura 2. Condiciones cardiovasculares predisponentes de las endocarditis infecciosas en España (modificado de Olmos *et al.*, 2017b).

Figura 3. Patogénesis de la endocarditis bacteriana.

Figura 4. Antibiograma mediante E-test directo de una muestra de sangre de un paciente con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* (a) y *Streptococcus parasanguinis* (b). El medio utilizado contiene en (b) sangre de carnero necesaria para el crecimiento. Se observa en ambos casos una elipse de inhibición con la tira de la ceftarolina, con un punto de intersección que representa el valor de CMI.

Figura 5. Proceso de dilución del antimicrobiano.

Figura 6. Placa de microtitulación de poliestireno.

Figura 7. Técnica de *checkerboard* o tablero de ajedrez. A la izquierda (A, B y C) se representan las graficas de diluciones de los antimicrobianos A y B con sombreado en caso de crecimiento visible. A la derecha se observan los isoblogramas (representaciones gráficas en escala aritmética) de los tres tipos de interacción (indiferencia, sinergia o antagonismo) (modificada de Canut *et al.*, 2020).

Figura 8. Configuración de la placa para inocular 10 mcl de cada dilución en placa de agar para el recuento de colonias (Modificado de García, 2007).

Figura 9. Evolución del número de casos de endocarditis infecciosa diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Figura 10. Localización de la infección en los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Figura 11. Foco de origen de la bacteriemia previa a la endocarditis infecciosa en los pacientes diagnosticados de esta enfermedad en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Figura 12. Etiología de la endocarditis infecciosa en los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Figura 13. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa durante el año de seguimiento.

Figura 14. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. Semanas desde el ingreso al *exitus* en los 72 pacientes fallecidos.

Figura 15. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según los grupos de edad.

Figura 16. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según el microorganismo identificado.

Figura 17. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según la localización de la infección.

Figura 18. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según el tipo de endocarditis infecciosa.

Figura 19. Ranking de importancia (*feature ranking*) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre endocarditis infecciosa enterocócica y endocarditis infecciosa no enterocócica.

Figura 20. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa enterocócica frente a no enterocócica.

Figura 21. Ranking de importancia (*feature ranking*) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* y la endocarditis infecciosa producida por el resto de microorganismos de la serie.

Figura 22. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

Figura 23. Ranking de importancia (*feature ranking*) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa por *Streptococcus viridans* y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

Figura 24. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa causada por *Streptococcus viridans* y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

Figura 25. Ranking de importancia (*feature ranking*) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis enterocócica y la causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis*.

Figura 26. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa enterocócica y la causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis*.

Figura 27. Detección del microorganismo causal de la endocarditis infecciosa por los diferentes métodos microbiológicos evaluados (hemocultivo, cultivo de válvula cardiaca o de vegetación y/o PCR del ADNr 16S).

Figura 28. Concordancia entre los resultados del hemocultivo y el cultivo o la PCR ADNr 16S de la válvula cardiaca.

Figura 29. Distribución de microorganismos con resultados concordantes entre los hemocultivos y el cultivo valvular en comparación con la PCR del ADNr 16S de la válvula cardiaca.

Figura 30. Porcentaje de resultados microbiológicos positivos (por PCR del ADNr 16S o cultivo valvular) según el tiempo de tratamiento antimicrobiano previo a la obtención de la muestra.

Figura 31. Duración de la terapia antimicrobiana antes de la cirugía y su relación con los resultados del cultivo valvular y de la PCR del ADNr 16S. Las barras representan la mediana de los días de tratamiento.

Figura 32. Representación del número de UFC/ml (\log_{10}) frente al tiempo, evaluando la actividad de ceftarolina (CPT) y ceftobiprole (CFTB) solos o en combinación con daptomicina (DAPTO) y ampicilina (AMP) contra *Enterococcus faecalis*. A: experimento realizado utilizando las concentraciones de antibióticos equivalentes a la mitad de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). B: experimento realizado utilizando las concentraciones de antibióticos equivalentes a las CMI. C: experimento realizado utilizando las concentraciones de antibióticos equivalentes al doble de las CMI.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones para la profilaxis de endocarditis infecciosa en los pacientes con riesgo según el tipo de procedimiento (modificado de Habib *et al.*, 2015).

Tabla 2. Etiología de la endocarditis infecciosa en varias series españolas recientes (modificado de Fernández-Hidalgo y Tornos Mas, 2013).

Tabla 3. Hallazgos clínicos y complicaciones en pacientes con endocarditis infecciosa definida (modificado de Murdoch *et al.*, 2009).

Tabla 4. Definición de los criterios de Duke modificados según las recomendaciones de 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (Habib *et al.*, 2015).

Tabla 5. Definición de EI según los criterios de Duke modificados.

Tabla 6. Regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa (modificada de Habib *et al.*, 2015).

Tabla 7. Tratamiento dirigido en la endocarditis infecciosa.

Tabla 8. Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa izquierda (modificada de Habib *et al.*, 2015).

Tabla 9. Índice de Charlson. Componentes y puntuación (modificado de Charlson *et al.*, 1987).

Tabla 10. Medios disolventes para cada uno de los antimicrobianos empleados.

Tabla 11. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa incluidos en el estudio.

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa.

Tabla 13. Características ecocardiográficas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa.

Tabla 14. Microorganismos responsables de la endocarditis infecciosa según el tipo de válvula afectada.

Tabla 15. Indicaciones y contraindicaciones para la realización de cirugía cardiovascular.

Tabla 16. Complicaciones en el post operatorio de cirugía cardíaca.

Tabla 17. Causas de *exitus* en los pacientes con endocarditis infecciosa.

Tabla 18. Distribución de los pacientes según la realización o no de cirugía, el tipo de indicación y su realización

Tabla 19. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por *Enterococcus* spp. comparadas con la causada por otros microorganismos

Tabla 20. Características ecocardiográficas y complicaciones intracardiacas de los pacientes con endocarditis infecciosa por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa no enterocócica.

Tabla 21. Manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico de los pacientes con endocarditis infecciosa por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa no enterocócica.

Tabla 22. Variables para las cuales se encontró significación estadística en el modelo de clasificación multiclase en función del grupo de microorganismo causante de la endocarditis infecciosa.

Tabla 23. Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre endocarditis infecciosa enterocócica y endocarditis infecciosa no enterocócica.

Tabla 24. Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* y la endocarditis infecciosa producida por el resto de microorganismos de la serie.

Tabla 25. Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa causada por *Staphylococcus* coagulasa negativos y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

Tabla 26. Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa causada por *Streptococcus viridans* y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

Tabla 27. Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa enterocócica y la endocarditis infecciosa producida por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis*.

Tabla 28. Resultados microbiológicos de los pacientes diagnosticados con endocarditis infecciosa agrupados por agente causal.

Tabla 29. Discrepancias entre los diferentes métodos de diagnóstico evaluados en la endocarditis infecciosa.

Tabla 30. Beneficio diagnóstico de la PCR del ADNr 16S en pacientes con endocarditis infecciosa.

Tabla 31. Actividad *in vitro* de la ceftarolina y el ceftobiprole frente a los aislados bacterianos de pacientes con endocarditis infecciosa por bacterias Gram positivas.

Tabla 32. Concentración mínima inhibitoria para cada uno de los antimicrobianos estudiados en las cepas seleccionadas para el estudio de actividad de las combinaciones de antimicrobianos.

Tabla 33. Tipo de interacciones según la combinación de distintos antimicrobianos con la ceftarolina y el ceftobiprole.

Tabla 34. Estudios de sinergismo *in vitro* en combinaciones antienterocócicas (modificada de Jiménez Toro *et al.*, 2019).

ABREVIATURAS

18 F-FDG PET/TC: Tomografía por emisión de positrones con 18F-Fluorodesoxiglucosa

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNr: Ácido desoxirribonucleico ribosomal

AMP: Ampicilina

ARNr: Ácido ribonucleico ribosomal

AUC: Área bajo la curva

BAV: Bloqueo auriculoventricular

CDC: Center for Diseases Control and Prevention

CFTB: Ceftobiprole

CIF: Concentración inhibitoria fraccionaria

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CPT: Ceftarolina

Cr: Creatinina

DAI: Desfibrilador automático implantable

DAPTO: Daptomicina

DE: Desviación estándar

ECN: Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos

EI: Endocarditis infecciosa

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETE: Ecocardiografía transesofágica

ETT: Ecocardiografía transtorácica

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FV: Fibrilación ventricular

GAMES-SEICAV: Grupo de Apoyo al Manejo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

- IC:** Intervalo de confianza
- MH:** Mueller-Hinton
- MHB-CA:** Mueller-Hinton ajustado en aaciones
- MHS:** Mueller-Hinton con sangre de cordero al 5%
- NHYA:** Escala New York Heart Association
- PBP:** Proteínas fijadoras de penicilina
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- PCR:** Proteína C reactiva
- RCP:** Reanimación cardiopulmonar
- RMN:** Resonancia magnética nuclear
- ROC:** Curva de características operativas del receptor
- SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a metilicin
- SASM:** *Staphylococcus aureus* sensible a metilicin
- SCN:** *Staphylococcus coagulasa* negativos
- SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- SNC:** Sistema nervioso central
- SPECT/TC:** Escintigrafía con leucocitos marcados con isótopos
- TAVI:** Prótesis valvulares aórticas transcáteter
- TC:** Tomografía computerizada
- TV:** Taquicardia ventricular
- UDVP:** Usuarios de drogas vía parenteral
- UFC:** Unidades formadoras de colonias
- VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
- VSG:** Velocidad de sedimentación glomerular

Resumen

La endocarditis infecciosa (EI) se define como una enfermedad multisistémica que resulta de la invasión, generalmente bacteriana pero también fúngica, de la superficie endocárdica valvular y/o mural del corazón o del material protésico intracardiaco. Se trata de una entidad clínica compleja debido a los mecanismos fisiopatológicos implicados, a las dificultades en su tratamiento, a la necesidad de cirugía cardiaca y en los últimos años a los factores del propio paciente. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad de los pacientes afectados por EI continúa siendo elevada. Por lo tanto, es necesario explorar herramientas que permitan un diagnóstico microbiológico preciso y precoz, así como nuevas alternativas terapéuticas.

En la presente Tesis Doctoral se abordaron varios aspectos relacionados con la EI. En primer lugar, se realizó una descripción detallada de las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y pronósticas de una cohorte de pacientes con EI atendidos en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) durante el periodo 2015-2019. Nuestro estudio confirmó el cambio en el perfil de los pacientes con EI, en los que la infección afectó a personas de edad más avanzada con más comorbilidades y en relación directa con la atención sanitaria; en consonancia con lo documentado en otras series recientes publicadas en la literatura científica. Posteriormente se realizó una comparación entre las EI producidas por *Enterococcus* spp. y el resto de microorganismos. Se observó que la EI causada por *Enterococcus* spp., afecta a pacientes añosos con comorbilidades y en nuestra serie apareció generalmente tras una bacteriemia de origen urinario o gastrointestinal por manipulaciones previas. Aunque se necesitan más estudios para confirmarlo, parece que cada vez se diagnostica de forma más precoz, causando menos complicaciones y presentando un mejor pronóstico en los pacientes afectados por la misma.

En segundo lugar, con la intención de reconocer aquellas variables que desde el punto de vista clínico pudieran facilitar la predicción precoz del agente etiológico de la EI en las primeras 48 horas de ingreso, se realizó una valoración global de todas las familias de microorganismos mediante un modelo de *machine learning* de clasificación multiclase, y posteriormente se realizó un modelo de clasificación binaria comparando diferentes grupos de microorganismos por pares. Condicionado por el bajo número de

pacientes de la serie, las métricas de la mayoría de los modelos generados y evaluados fueron limitadas. Sólo el modelo de clasificación binaria para distinguir la EI causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* frente a la causada por *Enterococcus* spp. presentó valores de precisión considerables, lo que indica que el modelo diferencia de forma robusta entre ambos grupos de agentes etiológicos.

En tercer lugar, se realizó una comparación de las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA en el diagnóstico etiológico de la enfermedad. En la actualidad, los hemocultivos y el cultivo del tejido de la válvula cardíaca son el *gold estandar* para la identificación del patógeno, hasta un 10% de todas las EI se asocian con hemocultivos negativos. En nuestro estudio se confirmó el papel de las nuevas técnicas moleculares para el diagnóstico de esta enfermedad. La amplificación a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior secuenciación de un fragmento del gen 16S rDNA sobre tejido cardíaco proporciona información adicional que puede orientar la terapia antimicrobiana, especialmente en pacientes con hemocultivos negativos. Además, nuestros datos apoyan el uso de este método para confirmar los resultados de pacientes con hemocultivos positivos sospechosos de ser contaminantes, como los casos causados por bacterias de la microbiota cutánea.

Finalmente, se realizó una evaluación *in vitro* de la actividad de dos nuevas cefalosporinas de amplio espectro de acción, como son la ceftarolina y el ceftobiprole, solos y en combinación con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI. Ambos antibióticos mostraron una alta potencia frente a los aislados Gram positivos procedentes de los pacientes con EI de nuestra serie. Además, la combinación de ambos, y especialmente el ceftobiprole con ampicilina mostró una actividad rápidamente bactericida frente a una cepa de *Enterococcus faecalis*. Es por ello, que dada su potente actividad *in vitro*, unido a su perfil de seguridad y su actividad *in vivo* demostrada en otros trabajos, ceftarolina y ceftobiprole pueden ser dos buenas opciones en el tratamiento inicial de la EI.

Abstract

Infective endocarditis (IE) is defined as a multisystemic disease that results from the invasion, usually bacterial but also fungal, of the valvular and/or mural endocardial surface of the heart, the prosthetic heart valve or an implanted cardiac device. IE is a serious and complex disease due to the pathophysiological mechanisms, the difficulties in its treatment, the need for cardiac surgery and, in recent years, the patient's own factors. Despite the improvements in diagnosis and treatment of IE, the outcomes of patients with this infection are still poor, with high mortality rates. Therefore, an early and accurate microbiological diagnosis, as well as new therapeutic alternatives are essential to improve patient outcomes.

This Doctoral Thesis addressed the study of several aspects related to IE. The first part of the Thesis focused on the description of the epidemiological, clinical, echocardiographic, and prognostic features of a cohort of patients with IE treated at the Central University Hospital of Asturias (HUCA) during the period 2015-2019. Our study confirmed the change in the profile of patients with IE. As a result, IE affected older people with comorbidities who has a relationship with health care. This has been documented in other recent series published in the scientific literature. Subsequently, we made a comparison between the IE produced by *Enterococcus* spp. and the rest of microorganisms. IE caused by *Enterococcus* spp. affected elderly patients with comorbidities and generally appeared after bacteremia due to previous urinary or gastrointestinal manipulations. Although more studies are needed to confirm these results, it seems that IE caused by *Enterococcus* spp. is being diagnosed earlier. Consequence of that, there are less complications and patients affected by IE has a better prognosis.

Secondly, we tried to recognize those variables that, from a clinical point of view, could facilitate the early prediction (in the first 48 hours of admission) of the etiological agent of IE. We carried out a global assessment of all the families of microorganisms using a multiclass classification machine learning model and then a binary classification model comparing different groups of microorganisms in pairs. Conditioned by the low number of patients in the series, the metrics of most of the generated and evaluated models were limited. Only the binary classification model to distinguish IE caused by *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* against IE caused by *Enterococcus*

spp. had a significant precision value to differentiates robustly between both groups of etiological agents.

Third, we performed a comparison of the microbiological techniques used in the HUCA in the etiological diagnosis of the IE. Currently, blood and heart valve tissue cultures are the gold standard for the identification of the causative pathogen, with up to 10% of all IE are associated with negative blood cultures. Our results illustrate the role of new molecular techniques such as the amplification through polymerase chain reaction (PCR) and subsequent sequencing of a fragment of the 16S rDNA gene on heart tissue in the microbiological diagnosis of IE. This technique may provide additional information which can guide antibiotic therapy, especially in patients with negative blood cultures. Furthermore, our data supports the use of this method to confirm the results of patients with positive blood cultures suspected as contaminants, such as those cases caused by bacteria from the skin microbiota.

Finally, we carried out an *in vitro* evaluation of two new broad-spectrum cephalosporins, ceftaroline and ceftobiprole, alone and in combination with other antimicrobials against bacteria causing IE. As expected, both antibiotics demonstrated a potent activity against Gram-positive isolates from patients with IE. Furthermore, the combination of both, and especially ceftobiprole with ampicillin, showed rapidly bactericidal activity against a strain of *Enterococcus faecalis*. Our data confirm that, due to its broad spectrum, their safety profile and the *in vivo* activity demonstrated in other studies, ceftaroline and ceftobiprole could be a good choice for the initial treatment of IE.

INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA

La endocarditis infecciosa (EI) se define como una enfermedad multisistémica que resulta de la invasión, generalmente bacteriana -pero también fúngica-, de la superficie endocárdica valvular y/o mural del corazón o del material protésico intracardiaco (prótesis valvulares, anillos, tubos protésicos, marcapasos y desfibriladores) (Holland *et al.*, 2016).

Se trata de una entidad clínica compleja debido a los mecanismos fisiopatológicos implicados en su desarrollo, a las dificultades en el tratamiento médico y quirúrgico, y a los factores del propio paciente que la padecen, que en ocasiones implican una mayor frecuencia y gravedad de las comorbilidades asociadas.

La primera descripción de esta enfermedad se atribuye en 1554 al matemático y médico francés Jean François Fernel (Fye, 1997). Posteriormente, durante los siglos XVII y XVIII, se producirá un avance en el conocimiento de esta patología a través de la descripción de la clínica y posterior necropsia, siendo Rivière, Lancisi y Morgagni quienes realicen los primeros estudios anatomopatológicos (Contrepolis, 1996). Pero no será hasta 1885, cuando Sir Willian Osler presente por primera vez el concepto de “endocarditis maligna” y otros autores como Virchow demuestren la naturaleza infecciosa de la enfermedad y su asociación con fenómenos embólicos a distancia. Osler expuso que la EI es una enfermedad que debe sospecharse ante la presencia de fiebre, sudoración y soplo cardiaco, generalmente se asocia con una lesión valvular que tiende a agravarse por la propia infección; y en su evolución se acompaña de manifestaciones extracardiacas como petequias, infartos y hemorragias (Osler, 1885).

Sin embargo, desde entonces se ha producido un cambio epidemiológico profundo, reflejo de la propia evolución de la medicina a lo largo del siglo XX. Cambio relacionado con el manejo clínico y quirúrgico de la enfermedad, a través no sólo del uso de los antibióticos sino también del desarrollo de la circulación extracorpórea, que permitirá retirar los tejidos infectados e implantar una nueva válvula que sustituya a la dañada por la infección (Grinberg y Solimene, 2011).

En la década de 1970 aparecen publicados los primeros trabajos sobre la detección de vegetaciones a través de la ecocardiografía en modo M. Años después, JA Stewart contribuirá a extender su uso, consolidando su papel como método diagnóstico sistemático (Stewart *et al.*, 1980).

Como la enfermedad se desarrolla con una gran heterogenicidad de presentaciones clínicas, la creación de criterios sólidos de diagnóstico fue el objetivo de muchos investigadores desde su descubrimiento. La ecocardiografía y el hemocultivo comenzaron a tener idéntica jerarquía diagnóstica como criterio principal y en 1994 se establecieron los criterios de Duke para el diagnóstico y clasificación de la EI a través de tres categorías: definida, posible y descartada. Estos criterios fueron revisados y modificados en el 2000 por Jennifer S. Li, cuyos cambios están vigentes en la actualidad (Li *et al.*, 2000). Un estudio sistemático permitirá un mayor conocimiento de la enfermedad y servirá de herramienta para tratar “una certeza” y no una posibilidad de enfermedad.

A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas microbiológicas y de imagen cardíaca, así como de la mejora en el tratamiento médico y quirúrgico, la tasa de mortalidad precoz para esta enfermedad continúa siendo elevada. En la actualidad, han surgido nuevos protocolos y técnicas de laboratorio que han optimizado el diagnóstico de esta enfermedad, especialmente en el caso el caso de EI con cultivos negativos (ECN). Dentro de estas técnicas destacan los avances y estandarización en los estudios serológicos, así como en las técnicas histológicas y moleculares (Prendergast, 2004). Por otro lado, hay nuevos antibióticos que se han introducido en la terapéutica y se están posicionando como alternativas o tratamientos de elección para esta enfermedad.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. Incidencia y demografía:

La EI es una enfermedad poco frecuente pero potencialmente mortal. Su incidencia es difícil de establecer, debido a las diferencias geográficas y metodológicas a la hora de establecer los criterios diagnósticos, pero se estima que oscila entre 3 a 10 casos por cada 100.000 personas/año, con un incremento en las últimas décadas (Cahill *et al.*, 2017).

Desde su primera descripción clínica, el perfil de los pacientes con EI ha sufrido una evolución continua. El concepto clásico de la enfermedad como una patología que afectaba a varones jóvenes con valvulopatía reumática o cardiopatía congénita predisponente y cuyos principales microorganismos responsables eran los estreptococos, se ha visto modificado con el aumento de la esperanza de vida en las sociedades

desarrolladas, que conlleva a una población cada vez más envejecida, con más comorbilidad y en mayor contacto con los cuidados sanitarios. En la actualidad, la EI es una infección que afecta habitualmente a varones de edad avanzada con patología valvular degenerativa y comorbilidades asociadas, cuyo principal germen responsable es el estafilococo (Ursi *et al.*, 2019). Además, el desarrollo de la cirugía cardíaca ha propiciado la aparición de la EI sobre prótesis valvulares, actualmente una de las formas más graves y frecuentes de EI (representa en torno al 15-30% de todos los casos de EI), con tasas elevadas de mortalidad (Olmos *et al.*, 2017a).

Además del desarrollo y el uso de los antibióticos que han facilitado la reducción de la enfermedad reumática, otro factor que ha contribuido a un cambio en la epidemiología de esta entidad es el incremento en la realización de procedimientos invasivos y la medicalización de los cuidados sanitarios. Esto ha generado un nuevo grupo de EI asociada a los cuidados sanitarios, cuya incidencia según las distintas series varía entre el 7 y el 29% (Fernández-Guerrero *et al.*, 1995). Las manipulaciones diagnósticas o terapéuticas que conllevan el uso de catéteres vasculares incrementan las tasas de bacteriemia como precursor o puerta de entrada en este tipo de EI (Ambrosioni *et al.*, 2017).

En las Figuras 1 y 2, se detallan las características epidemiológicas descritas en un estudio retrospectivo realizado en nuestro país entre los años 2003 y 2014 (Olmos *et al.*, 2017b).

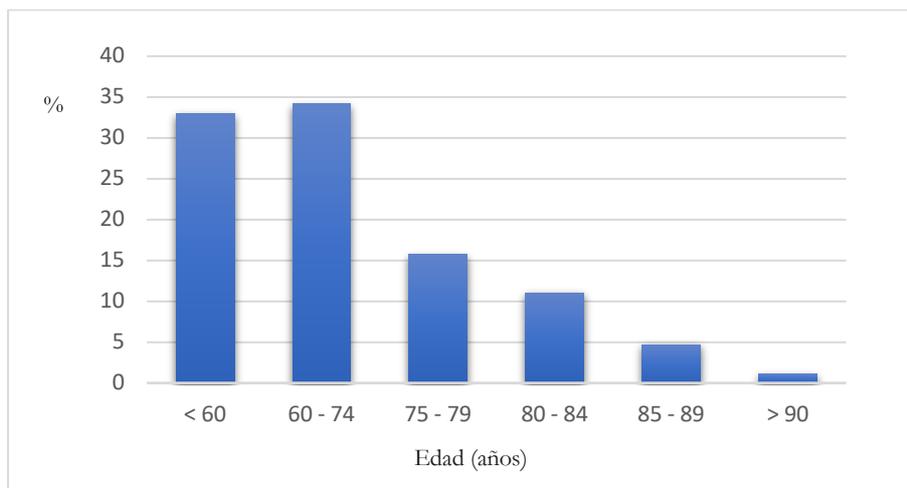


Figura 1. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en relación con la edad en España (modificado de Olmos *et al.*, 2017b).

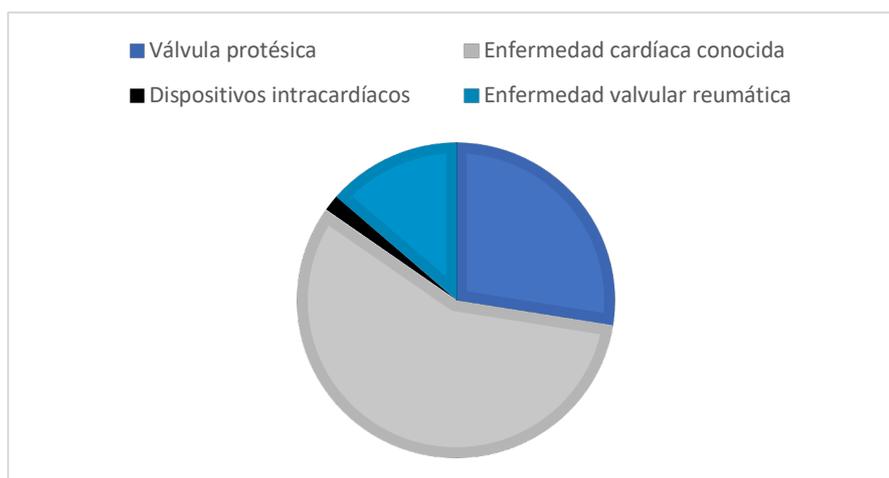


Figura 2. *Condiciones cardiovasculares predisponentes de las endocarditis infecciosas en España (modificado de Olmos et al., 2017b).*

1.2.2. Factores de riesgo predisponentes:

Cualquier tipo de cardiopatía estructural predispone a la EI. En el pasado, la lesión subyacente más común era la cardiopatía reumática y por ello, la válvula mitral el lugar más habitual de afectación. En los países desarrollados la proporción de casos de EI relacionados con la cardiopatía reumática se ha reducido a menos del 5% en las dos últimas décadas (Holland *et al.*, 2016). Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la enfermedad cardíaca reumática sigue siendo la afectación cardíaca predisponente más frecuente.

Otros factores que predisponen a la EI incluyen la administración de tratamientos farmacológicos o el uso de drogas por vía parenteral, la inmunosupresión, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el contacto estrecho con el sistema sanitario en el caso de los pacientes en programa de hemodiálisis (Fernández-Hidalgo y Tornos Mas, 2013).

Por otro lado, como a continuación se describe, las prótesis valvulares y los dispositivos intracardíacos tipo marcapasos permanentes y desfibriladores, se encuentran involucrados en una proporción creciente de casos de EI.

1.2.2.1. EI sobre válvula protésica

La EI valvular protésica es una infección endovascular sobre la prótesis valvular cardíaca y/o el tejido circundante de las válvulas nativas reconstruidas (Edmunds *et al.*, 1996) que representa un 15-30% de todos los casos de EI (Habib *et al.*, 2019). En pacientes con prótesis valvular, el riesgo de desarrollar EI es del 2.8% a los 5 años del

implante y 4.5% a los 10 años con una incidencia acumulada de 6/1000 personas/año (Østergaard *et al.*, 2018).

Se diferencian dos grupos, sobre todo por su perfil microbiológico y el tipo de válvula infectada, que son la EI protésica precoz que ocurre en el primer año tras la cirugía y la EI protésica tardía que aparece después del primer año (López *et al.*, 2007). La EI protésica precoz se adquiere en el período perioperatorio, frecuentemente en los primeros dos meses, bien por contaminación directa intraoperatoria, por infección de la herida quirúrgica o como consecuencia de la diseminación hematógena desde otro foco (Wang *et al.*, 2007). También se han descrito diferencias entre los distintos tipos de válvulas; mientras que las válvulas metálicas se infectan más en los primeros meses tras la cirugía, las válvulas biológicas lo hacen a medida que pasa el tiempo debido a la degeneración y degradación de las valvas (Piper *et al.*, 2001).

1.2.2.2. EI en prótesis valvulares aórticas transcatóter

El implante de las prótesis valvulares aórticas transcatóter (TAVI) ha transformado el manejo clínico y las perspectivas de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y elevado riesgo quirúrgico. La edad avanzada de los pacientes sometidos a esta intervención, así como la presencia de comorbilidades, son factores predisponentes para el desarrollo de la infección. En estudios como el PARTNER (Smith *et al.*, 2011) se han descrito pocos casos de EI (0,7%), mientras que la incidencia en otros trabajos oscila entre el 0.1 y el 3%, (Amat-Santos *et al.*, 2015) pero queda claro que a medida que aumente el número de implantes, aumentará la aparición de complicaciones.

1.2.2.3. EI sobre dispositivos de electroestimulación

Clásicamente, la EI sobre válvulas derechas se ha relacionado con el uso de drogas por vía parenteral. Sin embargo, en la actualidad este grupo de pacientes es poco importante incrementándose el número de casos de EI sobre dispositivos de electroestimulación intracardiacos (marcapasos, desfibriladores automáticos implantables (DAI) y terapia de resincronización cardiaca).

Los criterios de diagnóstico de Duke modificados han mostrado una sensibilidad reducida para las infecciones por dispositivos intracardiacos, ya que la infección puede permanecer circunscrita a la porción intracardiaca del cable o extenderse a la válvula tricúspide, el endocardio mural o la vena cava superior. La incidencia global oscila entre

el 0.5 y el 2.2%, siendo más frecuente en los pacientes portadores de desfibriladores (Ortiz-Bautista *et al.*, 2017).

Entre los factores de riesgo relacionados con esta infección, se encuentra la formación de un hematoma postquirúrgico, el fallo renal, las manipulaciones previas y el implante de marcapasos temporales.

1.3. PREVENCIÓN

La EI se desarrolla en tres pasos. El primero de ellos es la bacteriemia, el segundo es la adhesión al endotelio y el último la colonización de este último. El punto clave de las estrategias de prevención se centra en evitar el primer paso, para lo cual es importante la optimización en el uso y cuidado de los catéteres venosos, así como una correcta higiene bucal.

Clásicamente la profilaxis antibiótica era una práctica estándar en la prevención de la EI en pacientes con lesiones cardíacas predisponentes (enfermedades reumáticas o cardiopatías congénitas) que se sometían a diferentes procedimientos, fundamentalmente dentales. Sin embargo, una evaluación de la profilaxis antibiótica concluyó que su eficacia había sido escasa (NICE, 2016), ya que la mayoría de los episodios de EI no habían sido precedidos por procedimientos invasivos, y la magnitud de las bacteriemias derivadas de la actividad diaria como el mero cepillado de dientes era similar a la producida por la cirugía dental (Lockhart *et al.*, 2008). Sobre estas consideraciones, será en 2008 cuando se realice una revisión de las guías y se desaconseje la profilaxis antibiótica de EI de forma rutinaria (Wang *et al.*, 2018).

Actualmente, basándose en las últimas Guías Europeas sobre el tratamiento de la EI de 2015 (Habib *et al.*, 2015), se recomienda la profilaxis antibiótica tan solo en tres poblaciones de elevado riesgo antes de ser sometidos a procedimientos invasivos:

- Pacientes con válvula protésica, incluidas TAVI o en los que se haya utilizado algún tipo de material protésico para la reparación valvular cardíaca.
- Pacientes con episodio previo de EI.
- Pacientes con cardiopatía congénita cianósica no tratada o cardiopatía congénita reparada con material protésico hasta seis meses de tratamiento antibiótico tras el

procedimiento, o incluso de por vida en el caso de *shunts* residuales o insuficiencia valvular.

En la Tabla 1 se recogen las recomendaciones de la profilaxis antibiótica según el tipo de procedimiento realizado (Habib *et al.*, 2015).

Tabla 1

Recomendaciones para la profilaxis de endocarditis infecciosa en los pacientes con riesgo según el tipo de procedimiento (modificado de Habib et al., 2015).

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Procedimientos dentales</i>		
La profilaxis antibiótica sólo se debe considerar ante procedimientos dentales que requieran manipulación de la región gingival o periapical del diente o perforación de la mucosa oral	IIa	C
No se recomienda la profilaxis antibiótica en la anestesia local de tejidos sanos, tratamiento de caries superficiales, eliminación de suturas, colocación o ajuste de dispositivos desmontables de prostodoncia, ortodoncia o correctores. Tampoco se recomienda tras la extracción de un diente deciduo o traumatismo de labios o mucosa oral	III	C
<i>Procedimientos del tracto respiratorio</i>		
No se recomienda la profilaxis antibiótica en procedimientos como broncoscopia, laringoscopia o intubación endotraqueal	III	C
<i>Procedimientos gastrointestinales, urogenitales o ecocardiográficos</i>		
No se recomienda profilaxis antibiótica	III	C
<i>Procedimientos de piel y tejidos blandos</i>		
No se recomienda profilaxis antibiótica	III	C

^a Clase de recomendación IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia (Se debe considerar)
 III: Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial (No se recomienda)

^b Nivel de evidencia C: Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

La profilaxis se debe iniciar inmediatamente antes del procedimiento y habitualmente se utiliza una dosis única de dos gramos de amoxicilina. En el caso de alergia a la penicilina, se puede emplear clindamicina, azitromicina o claritromicina. Si se trata de intervenciones cardiacas o valvulares, se recomienda el uso de un gramo de cefazolina intravenosa inmediatamente antes del procedimiento y una segunda dosis si la intervención se prolonga.

1.4. PATOGENIA

La EI se desarrolla como consecuencia de la colonización de microorganismos sobre el tejido endotelial, cuyo crecimiento dependerá del equilibrio entre los mecanismos hemostáticos y el sistema inmune del huésped, de las características anatómicas de las estructuras cardiacas y de la virulencia del microorganismo implicado.

El endotelio que recubre el corazón y las válvulas cardiacas generalmente es resistente a la colonización microbiana (Durack *et al.*, 1973). En caso de que ocurra un daño endotelial se produce la liberación de mediadores inflamatorios y la activación de la adhesión y agregación plaquetaria que permite el depósito de plaquetas y fibrina. Este complejo resultante, en principio es estéril y se conoce como endocarditis trombótica no bacteriana (Gross, 1936). Sin embargo, es susceptible de ser colonizado por microorganismos que se adhieren y forman biopelículas, iniciando el proceso infeccioso (Cahill y Prendergast, 2016).

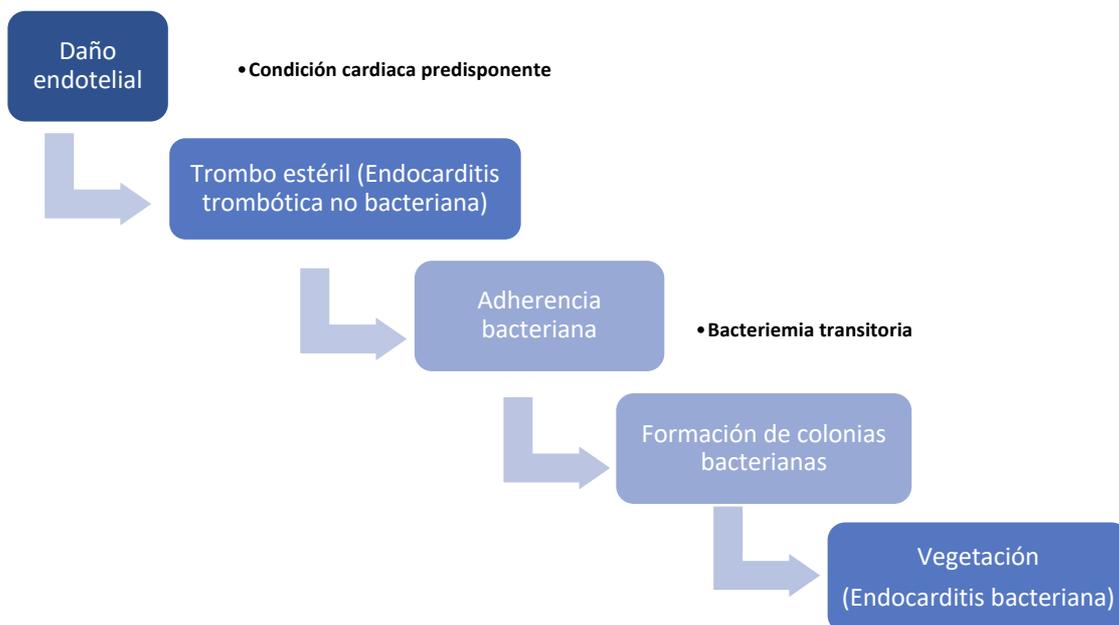


Figura 3. Patogénesis de la endocarditis bacteriana.

Las vegetaciones generalmente tienen una disposición característica como consecuencia del flujo sanguíneo regurgitante turbulento que se genera en orificios estrechos e impacta contra el endotelio, depositándose una mayor cantidad de bacterias en la cavidad de baja presión (superficie auricular de las válvulas tricúspide y mitral; superficie ventricular de las válvulas pulmonar y aórtica) (Rodbard, 1963).

La bacteriemia transitoria es el requisito previo para el desarrollo de la EI sobre válvula nativa. En el caso de la EI sobre válvula protésica precoz la contaminación intraoperatoria es un factor importante a tener en cuenta en la infección valvular, mientras que en el caso de la EI sobre válvula protésica tardía el depósito de fibrina, plaquetas y proteínas plasmáticas se produce como consecuencia del traumatismo repetido sobre la superficie protésica, las suturas o la interfase anillo-prótesis, siendo la diana perfecta para la colonización por microorganismos. Se desconoce cuál debe de ser la carga bacteriana para causar EI, si bien es probable que recuentos bajos de estas sean insuficientes para el desarrollo de la infección, por lo que en los modelos experimentales se utilizan inóculos altos de 10^5 - 10^8 Unidades Formadoras de colonias (UFC)/ml (Veloso *et al.*, 2013).

Diversos estudios experimentales han podido demostrar cómo algunos microorganismos como los estreptococos del grupo G, a pesar de su baja frecuencia como agente causal de bacteriemia, son responsables de un gran número de cuadros de EI en comparación con otras especies más frecuentes que sin embargo causan proporcionalmente un menor número de EI (Broyles *et al.*, 2009). Esto podría ser debido al tropismo y a los distintos factores de virulencia de los distintos microorganismos para adherirse y colonizar el endotelio valvular.

Una vez que se ha producido la bacteriemia con un patógeno inductor de EI, el siguiente paso es la adherencia del organismo a los complejos de fibrina y plaquetas. El mecanismo por el que se produce la unión del patógeno puede variar. Algunos microorganismos pueden unirse al endotelio dañado a través de proteínas como la fibronectina, la laminina o el colágeno; sin embargo, otros se unen directamente a las células endoteliales o penetran en ellas (Scheld *et al.*, 1985; Lowrance *et al.*, 1990).

A continuación, se describen algunos de los mecanismos más habituales.

1. *Staphylococcus aureus* tiene la capacidad de unirse directamente a las plaquetas y estimularlas a través de proteínas de superficie específicas que se unen al fibrinógeno. También es capaz de unirse al endotelio sano, dando lugar a la producción de factor tisular, mecanismo por el que probablemente puede infectar válvulas aparentemente íntegras. (McDevitt *et al.*, 1994; Moreillon *et al.*, 1995)
2. *Staphylococcus epidermidis* produce una variante de exopolisacáridos conocida como “slime” que le permite unirse a dispositivos y prótesis endovasculares.
3. Algunos estreptococos del grupo viridans de la cavidad oral producen un factor clave en la adherencia, el dextrano, polisacárido extracelular gracias al cual tienen

una mayor capacidad para generar EI que aquellas cepas que no producen esta sustancia (Pelletier *et al.*, 1978).

El ciclo de adherencia, crecimiento del microorganismo y depósito de plaquetas y fibrina es un proceso dinámico que se repite, facilitando el crecimiento de la vegetación y la proliferación bacteriana mediante factores procoagulantes y proinflamatorios.

1.4.1. Factores inmunopatológicos

La EI estimula una respuesta inmune persistente y específica a través de la inmunidad celular y humoral que resultará ineficiente para controlar la infección, pero sin embargo generará un daño orgánico tisular por el depósito de complejos inmunes o por la unión anticuerpo-complemento.

La respuesta de tipo celular dependerá de la activación de los linfocitos T mientras que la formación de anticuerpos se manifiesta como hipergammaglobulinemia, esplenomegalia y presencia de macrófagos en sangre periférica. Se producen varias clases de anticuerpos circulantes en respuesta a la bacteriemia (anticuerpos opsónicos, aglutinantes, crioglobulinas...) con una eficacia variable.

El factor reumatoide se positiviza aproximadamente en el 50% de los pacientes con EI con al menos seis semanas de evolución de la enfermedad (Williams *et al.*, 1988) y disminuye con el tratamiento antimicrobiano (Sheagren *et al.*, 1976). También pueden observarse anticuerpos antinucleares que contribuirán a la patogenia del dolor pleurítico, las manifestaciones musculoesqueléticas y a la febrícula (Bacon *et al.*, 1974).

Por otro lado, el depósito de inmunocomplejos está implicado en la glomerulonefritis asociada a la EI, pudiendo ser el origen de otras manifestaciones extracardíacas como los nódulos de Osler o las manchas de Roth.

1.4.2. Formación de biopelículas o *biofilms*

En presencia de material protésico, gérmenes como *S. aureus* son capaces de formar biopelículas de polisacáridos que los protegen de las defensas inmunes del huésped e impiden la actuación de los antimicrobianos. Las biopelículas son conjuntos de microorganismos que crecen agregados y rodeados por una matriz extracelular que ellos mismos producen y que les ayuda a desarrollar tolerancia a la actividad antimicrobiana. Además, favorecen el desarrollo de infecciones crónicas relacionadas con el uso de dispositivos médicos como catéteres intravasculares o dispositivos intracardíacos

(Ortega-Peña y Hernández-Zamora, 2018). Las biopelículas microbianas representan un elemento clave en la patogenia de la EI, ya que se asocian con peores resultados en el tratamiento antimicrobiano y con la necesidad frecuente de intervención quirúrgica (DiDomenico *et al.*, 2019).

1.4.3. Bacterias fastidiosas

Ciertos microorganismos como son *Coxiella burnetti* o *Bartonella* spp. pueden causar EI mediante otros mecanismos fisiopatológicos (Holland *et al.*, 2016). En el caso de la primera, los pacientes presentan una falta de activación de los macrófagos que conduce a la supervivencia intracelular del organismo. Se producen anticuerpos específicos que forman complejos inmunes y es característica la afectación valvular, con la formación de vegetaciones lisas y nodulares en cuyo estudio anatomopatológico destaca la presencia de macrófagos vacíos o espumosos, con depósitos de fibrina, necrosis y fibrosis sin granulomas (Brouqui y Raoult, 2001).

1.4.4. EI sobre prótesis valvulares

Generalmente se trata de infecciones más destructivas que asientan sobre la zona de la unión entre el tejido nativo y la sutura valvular, lo que conduce a la dehiscencia de la válvula y a la formación de abscesos o fistulas en el anillo de sutura de la prótesis (Vilacosta *et al.*, 2015).

Existen diferencias en los mecanismos patogénicos implicados en las EI que afectan a prótesis valvulares, bien sean biológicas o metálicas. Las prótesis metálicas o de carbón pirolítico no permiten la adherencia de los microorganismos a sus valvas dado que habitualmente, se encuentran libres de material trombótico, por lo que la infección asienta habitualmente sobre el anillo de sutura. Estos cambios explican que los *leak* periprotésicos, la invasión de tejido perivalvular y los abscesos perianulares sean más frecuentes en las prótesis metálicas. En cambio, las prótesis biológicas son menos susceptibles a la infección precoz siendo el lugar de infección más frecuente los velos valvulares, similar a lo que ocurre en las válvulas nativas, encontrándose más expuestas a la destrucción o perforación valvular (Piper *et al.*, 2001).

1.5. ETIOLOGÍA

En la etiología de la EI participa una amplia variedad de microorganismos, habiéndose producido en los últimos años un cambio del perfil microbiológico (Talha *et al.*, 2020). Históricamente los estreptococos han sido la causa más prevalente en pacientes con valvulopatía reumática, sin embargo, en los últimos años los estafilococos y enterococos han adquirido una mayor relevancia en todos los grupos de edad, relacionado en gran medida con los cuidados sanitarios y el aumento de procedimientos invasivos que predisponen a la bacteriemia por estos microorganismos (Cahill *et al.*, 2017).

En la Tabla 2 se expone la etiología de la EI en nuestro país a través del estudio de cinco series españolas que abarcan los períodos de 1984 a 2014.

Como se puede observar, los estreptococos y estafilococos causan en nuestro medio dos tercios de todos los episodios de EI. El siguiente grupo de microorganismos en frecuencia son los enterococos que causan el 10% total.

Tabla 2

Etiología de la endocarditis infecciosa en varias series españolas recientes (modificado de Fernández-Hidalgo y Tornos Mas, 2013).

Microorganismo	Olmos <i>et al.</i> , (2003-2014) n = 16867	Fernández-Hidalgo <i>et al.</i> , (2000-2011) n = 438	Núñez-Aragón <i>et al.</i> , (2003-2010) n = 212	Martínez-Sellés <i>et al.</i> , (1994-2005) n = 222	Gálvez-Acebal <i>et al.</i> , (1984-2006) n = 705
Estreptococos	3444 (20,4)	163 (37)	72 (34)	-	234 (33)
Estreptococos grupo <i>viridans</i>	-	103 (24)	40 (19)	37 (17)	156 (22)
<i>Streptococcus bovis</i>	-	33 (8)	21 (10)	7 (3)	19 (3)
Estafilococos	5036 (29,3)	143 (33)	74 (35)	95 (43)	239 (34)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2982 (17,1)	99 (23)	46 (22)	59 (27)	137 (19)
SCN	2054 (12,2)	44 (10)	28 (13)	36 (16)	102 (15)
Enterococos	2203 (13,1)	59 (14)	22 (10)	25 (11)	78 (11)
Bacilos Gram negativos	887 (5,3)	19 (4)	7 (3)	-	25 (4)

SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos.

Nota: En la tabla se documentan los datos de los que disponemos sobre los principales patógenos implicados en la EI. Entre paréntesis se muestra el porcentaje respecto al total de microorganismos.

Actualmente, *S. aureus* sigue siendo el patógeno que causa EI con más frecuencia en los países desarrollados (30% del total) (Marijón *et al.*, 2007; Selton-Suty *et al.*, 2012). La infección por este microorganismo se asocia a los cuidados sanitarios en pacientes de

alto riesgo, como son los portadores de catéteres intravasculares, material protésico o en programas de hemodiálisis (Durante *et al.*, 2008). Afecta tanto a válvulas nativas como protésicas, y se caracteriza por su virulencia, presentándose habitualmente de forma aguda con importante destrucción valvular y una elevada tasa de embolización sistémica. En comparación con otros microorganismos, precisa con más frecuencia de intervención quirúrgica y presenta tasas de mortalidad más elevadas.

Los *Staphylococcus coagulasa negativos (SCN)* como *S. epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *etc.* son parte de la microbiota habitual de la piel y pueden colonizar los dispositivos intravasculares permanentes siendo la causa más frecuente de EI sobre válvula protésica (Becker *et al.*, 2014; Alonso-Valle *et al.*, 2010). Su curso evolutivo es más indolente y tienen buena respuesta al tratamiento a pesar de su tendencia a adherirse y a colonizar los materiales inertes gracias a su capacidad para la producción de biopelículas. Dentro de este grupo, el patógeno más frecuente es *S. epidermidis*, pero es importante destacar el papel de *S. lugdunensis* en la EI, por ser un microorganismo más virulento, similar al *S. aureus*, con un curso clínico agresivo que se asocia con afectación perivalvular (Parthasarathy *et al.*, 2020).

En su conjunto, los estreptococos del grupo viridans son el principal agente causal de la EI adquirida en la comunidad, alcanzado el 40% del total. Los más frecuentes son los estreptococos orales (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*), que forman parte de la microbiota normal de la cavidad oral y casi siempre son sensibles a las penicilinas. Son considerados patógenos de bajo grado que producen formas subagudas de EI.

Los siguientes en frecuencia son los estreptococos del grupo D, *Streptococcus* del grupo *bovis*, dentro de los cuales destaca *Streptococcus gallolyticus*, que se ha asociado con lesiones gastrointestinales como las neoplasias de colon o los pólipos colónicos y cuyo acceso a la circulación sistémica es por vía portal. Dentro de la especie *S. gallolyticus* existen dos subespecies *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*S. bovis* I), *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (*S. bovis* II), estando asociado a la EI, fundamentalmente el primero de ellos (Corredoira *et al.*, 2017).

Los estreptococos del grupo *milleri* o *anginosus* se caracterizan por su diseminación hematógena y una mayor destrucción local con la formación de abscesos.

Streptococcus agalactiae forma parte de la microbiota de orofaringe, vagina y uretra. Se relacionaba con mujeres gestantes o parturientas con valvulopatía reumática, pero su perfil epidemiológico se ha modificado, encontrándose en la actualidad asociado a pacientes de edad avanzada con comorbilidades y patología valvular izquierda.

Streptococcus pneumoniae presenta un curso fulminante con afectación sobre la válvula aórtica y elevadas tasas de mortalidad. Desde la introducción del tratamiento antimicrobiano su presentación es poco frecuente, y se asocia con meningitis y neumonía (Síndrome de Austrian).

Los enterococos como *Enterococcus faecalis* (90%) y *Enterococcus faecium* (5%) son los responsables del 10% de las EI (Murdoch *et al.*, 2009), con un incremento de su incidencia en los últimos años relacionado con la infección en pacientes ancianos con enfermedades crónicas, valvulopatía degenerativa o manipulaciones genitourinarias. Es importante reseñar que en el caso de las EI por *E. faecium* existe una importante dificultad para su tratamiento antimicrobiano debido al alto grado de resistencias, tanto a betalactámicos como aminoglucósidos o incluso glicopéptidos (Nigo *et al.*, 2014).

Los bacilos Gram negativos causan una pequeña proporción de los casos de EI, y afectan fundamentalmente a válvulas nativas. Las bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.) son las responsables del 3% de las EI y se caracterizan por ser microorganismos que colonizan la orofaringe y pueden producir EI con un curso clínico subagudo (Das *et al.*, 1997; Sharara *et al.*, 2016).

El número de EI atribuidas a *Bartonella* spp. ha crecido en los últimos años tras ser reconocida por primera vez esta especie en 1993. Su transmisión está relacionada con los animales, bien a través de vectores artrópodos o por contacto directo. *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana* son las dos especies más frecuentes en la mayoría de los pacientes. La presentación clínica suele ser similar a otros casos de EI bacteriana subaguda con síntomas inespecíficos y grandes vegetaciones (Okaro *et al.*, 2017).

La fiebre Q, producida por *C. burnetti* es una zoonosis muy extendida que afecta al ganado y a animales domésticos y que puede adquirirse en el hombre por vía respiratoria o digestiva. La infección suele ser asintomática, pero la presentación clínica y la evolución de la enfermedad dependerá de diversos factores del huésped, en especial

del estado de inmunidad (Frail Fariñas y Muñoz Collado, 2010). En la fiebre Q crónica la manifestación clínica más frecuente es la EI, que se caracteriza por una presentación subaguda acompañada de un síndrome general de meses de evolución con hemocultivos negativos. Es característica de pacientes inmunodeprimidos o con una valvulopatía subyacente y su diagnóstico se realiza a través de pruebas serológicas, en las que durante la infección activa predominan los anticuerpos de fase II y en las formas crónicas lo hacen los de fase I.

La EI causada por bacterias anaerobias es una entidad poco conocida y de difícil diagnóstico. El microorganismo más frecuente es el *Cutibacterium acnes*, a menudo subestimado en infecciones sistémicas por ser un comensal de la piel que frecuentemente se considera contaminante cuando se detecta en los hemocultivos. Aunque de crecimiento lento con un curso clínico indolente, esta bacteria comúnmente causa una enfermedad infiltrativa con formación de abscesos, que pueden conllevar graves consecuencias que incluyen desde la dehiscencia valvular, a la insuficiencia cardíaca, anomalías en la conducción o accidentes cerebrovasculares embólicos (Lodhi *et al.*, 2020).

Otros patógenos como la *Brucella* spp. o *Tropheryma whippelii* causan EI, pero son inusuales hoy en día en nuestro medio.

Las EI fúngicas son poco frecuentes en individuos sanos, representan entre el 1 y el 6% del total de las EI (Talha *et al.*, 2020). En la mayoría de los casos se asocian al uso de drogas por vía parenteral, estados de inmunosupresión o tratamientos prolongados de antibioterapia o nutrición parenteral. Están producidas por hongos oportunistas como *Candida* spp. (mayoritariamente *Candida albicans*) o *Aspergillus* spp. En su presentación clínica inicial es muy difícil diferenciar entre la EI fúngica y la bacteriana. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre prolongada y las embolias periféricas, destacando el tromboembolismo pulmonar en el caso de las EI derechas (Baddley *et al.*, 2008). Además, su diagnóstico es complejo por el escaso rendimiento de los hemocultivos, positivos en menos del 50% del total de los casos (Pierrotti *et al.*, 2002). Nuevos métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ácido desoxirribonucleico (ADN) fúngico en sangre o en las válvulas explantadas pueden acelerar el diagnóstico (Lefort *et al.*, 2012). Característicamente, las vegetaciones son de gran tamaño y friables por lo que se requiere un enfoque multidisciplinar para su

manejo, siendo los antifúngicos frecuentemente poco efectivos como medida única de tratamiento. En la mayoría de los casos se recomienda la cirugía de reemplazo valvular precoz seguida de un ciclo prolongado de tratamiento antimicótico (Habib *et al.*, 2016). La EI fúngica es una infección grave con una mortalidad extremadamente alta que puede alcanzar el 75% a pesar de un tratamiento adecuado.

1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la EI se caracteriza por ser muy variada y afectar a cualquier órgano. Las manifestaciones clásicas son la presencia de fiebre, un nuevo soplo cardíaco, esplenomegalia y estigmas cutáneos (Vincent y Otto, 2018). Sin embargo, más de 100 años después de la primera descripción clínica realizada por Osler, el diagnóstico de la EI sigue siendo un reto clínico debido a que un gran número de pacientes presentan un síndrome incompleto con manifestaciones inespecíficas y una evolución tórpida que en muchos casos orienta inicialmente hacia otro tipo de patologías, como enfermedades autoinmunes o neoplasias, con lo que es habitual un retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento (Chambers y Bayer, 2020).

En cuanto a la forma temporal de presentación de la enfermedad, podemos hablar de EI aguda, subaguda o crónica. La EI aguda se desarrolla en las dos semanas previas al diagnóstico, y su progresión clínica es rápida, con fiebre elevada e insuficiencia cardíaca debido a la frecuente aparición de complicaciones valvulares. Está provocada por patógenos más virulentos como *S. aureus*. En la forma subaguda, predominan los síntomas constitucionales (pérdida de peso, anorexia, astenia, síndrome general) con una presentación lenta que abarca semanas e incluso meses. Suele estar provocada por microorganismos de baja virulencia como los estreptococos o los SCN. En el caso de la EI crónica, los síntomas pueden persistir meses y suele estar causada por gérmenes como *C. acnes*.

Las manifestaciones clínicas de la EI están directamente relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad (Sarriá *et al.*, 2002):

- Se origina una bacteriemia constante debido a la liberación al torrente sanguíneo de microorganismos desde las vegetaciones cardíacas. La manifestación clínica la constituyen síntomas generales constitucionales como la fiebre, pérdida de peso o

astenia. Se acompaña de alteraciones bioquímicas como leucocitosis, anemia y elevación de reactantes de fase aguda.

- Pueden aparecer alteraciones de la conducción o insuficiencia cardiaca debido a la invasión y destrucción tisular cardiaca con la extensión perivalvular de la infección.
- Se pueden producir embolismos sépticos a distancia como consecuencia de la fragmentación y desprendimiento de partes de la vegetación, que se manifiestan como infartos cerebrales, esplénicos, renales o aneurismas micóticos.
- Aunque poco frecuente, la activación crónica del sistema inmunitario provoca la formación de inmunocomplejos circulantes, responsables de algunas de las manifestaciones cutáneas, al igual que de la glomerulonefritis o afectación reumática tipo vasculitis o artritis.

A continuación, se detallan los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes con EI. En un estudio reciente publicado por Murdoch *et al.* (2009) y realizado en más de 2500 pacientes con EI definida se observó que los considerados como signos clásicos de esta enfermedad fueron un hallazgo infrecuente (véase Tabla 3).

1.6.1. Manifestaciones clásicas

La fiebre es el síntoma más frecuente de la EI, presente en más del 90% del total de casos, aunque puede estar ausente en pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas. En el estudio clínico de un proceso febril sin foco evidente en un paciente portador de una válvula cardiaca protésica el primer diagnóstico a descartar es el de EI.

El segundo signo clásico de la EI es la aparición de un nuevo soplo cardiaco o cambio del preexistente. En general, la presencia de soplos es más frecuente en la EI protésica que en la nativa, debido a que, en el caso de las prótesis valvulares los microorganismos afectan con más frecuencia al anillo valvular provocando una dehiscencia protésica con la aparición de regurgitación y soplo cardiaco.

La esplenomegalia es menos frecuente que los signos descritos previamente, ya que aparece en el 15-20% de los casos y se encuentra relacionada con la duración de la enfermedad (Silverman y Upshaw, 2007).

Tabla 3

Hallazgos clínicos y complicaciones en pacientes con endocarditis infecciosa definida (modificado de Murdoch et al., 2009).

Signos	%
Fiebre > 38°C	96
Nuevo soplo cardiaco	48
Empeoramiento de soplo cardiaco previo	20
Evento vascular embólico	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias en astilla	8
Lesiones de Janeway	5
Nódulos de Osler	3
Manchas de Roth	2
Complicaciones	
Embolismos cerebrales	23-33
Fallo cardiaco	14-33
Absceso intracardiaco	14-20
Alteración de la conducción cardiaca	8

1.6.2. Manifestaciones cardíacas

Más allá de la formación de vegetaciones, la infección puede conducir a la perforación de una valva o rotura de las cuerdas tendinosas, el tabique interventricular o el músculo papilar. Especialmente en el caso de la EI por *S. aureus* es frecuente el desarrollo de abscesos perianulares con la formación de pseudoaneurismas o fistulas en el miocardio o en el saco pericárdico.

La insuficiencia cardiaca es la complicación más frecuente e importante de la EI ya que es la indicación más habitual de cirugía y el factor clínico con mayor impacto en el pronóstico del paciente (Mills, 1974). Aparece en el 42-50% de los pacientes (Nadji *et al.*, 2009) como consecuencia de la insuficiencia valvular aguda, sobre todo aórtica, estenosis valvular por grandes vegetaciones o complicaciones perianulares. Otras causas menos frecuentes son el infarto secundario al embolismo coronario de una vegetación (especialmente en la EI sobre válvula aórtica por su proximidad con el origen de las arterias coronarias), la compresión coronaria por una complicación perianular de la infección o una miocarditis (Manzano *et al.*, 2007). La presentación clínica de la insuficiencia cardiaca incluirá la disnea, el edema pulmonar y en los casos más graves el shock cardiogénico.

En los pacientes con EI es habitual la presencia de cambios o trastornos en el sistema de conducción cardiaco como consecuencia de la extensión perivalvular de la infección (Meine *et al.*, 2001). Los factores de riesgo más frecuentes son la localización aórtica, la existencia de prótesis valvulares y la infección por estafilococos. Pueden existir distintos tipos de bloqueo según las fibras del sistema de conducción que se vean afectadas directamente por la invasión de la infección, o de forma indirecta por el edema que genera un bloqueo transitorio. En el caso del bloqueo auriculoventricular (BAV) completo se produce por destrucción del anillo aórtico, cerca del cual transcurre el haz de Hiss y por extensión a la unión mitroaórtica. La fibrilación auricular puede aparecer como complicación de la EI en pacientes de edad avanzada y comorbilidades asociadas (Eisinger, 1971).

La aparición de arritmias ventriculares puede indicar miocarditis, en cuyo caso la afectación miocárdica se asocia con la formación de abscesos y reacción inmunitaria. La afectación pericárdica es una complicación poco frecuente, secundaria al desarrollo de derrame pericárdico o a la rotura de pseudoaneurismas o fistulas directamente en el pericardio.

1.6.3. Manifestaciones cutáneas

Aunque las manifestaciones cutáneas son una manifestación clásica de la enfermedad, en la actualidad han disminuido significativamente. El mecanismo patogénico no está bien establecido, pero se relacionan con fenómenos vasculares inmunológicos y microembolias sépticas. Las lesiones mucocutáneas típicas son las petequias, los nódulos de Osler, las hemorragias en astilla subungueales y las lesiones de Janeway (Kerr y Tan, 1979).

Las petequias son las lesiones más frecuentes y se pueden encontrar en conjuntiva, paladar, mucosa oral y extremidades.

Los nódulos de Osler son induraciones eritematosas dolorosas de pequeño tamaño y coloración rojiza que suelen aparecer en los pulpejos de los dedos. Suelen presentarse en caso de EI por estreptococos del grupo viridans.

Las hemorragias en astilla son petequias subungueales con una configuración lineal, localizadas bajo las uñas, poco específicas y que también pueden aparecer por otros procesos clínicos.

Las lesiones de Janeway son pequeñas máculas hemorrágicas localizadas en plantas y palmas, que se observan habitualmente en los casos de EI por *S. aureus* (Gunson y Oliver, 2007).

1.6.4. Manifestaciones embólicas

Una complicación frecuente en la EI son los eventos embólicos. En muchos casos se trata de procesos silentes, por lo que su prevalencia es variable según los diferentes estudios, oscilando entre el 20 y el 50% (Di Salvo *et al.*, 2001).

Además de la explicación clásica de la fragmentación de la vegetación, en los últimos años se ha demostrado que la bacteriemia es un factor de riesgo al favorecer los procesos procoagulantes mediante la activación de las células endoteliales que causan un aumento de la agregación plaquetaria y de la formación de trombina en la superficie del endotelio.

Los factores de riesgo relacionados con los procesos embólicos son la infección producida por microorganismos virulentos como *S. aureus* (Vilacosta *et al.*, 2002) o *Candida* spp., el tamaño de las vegetaciones (Rohmann *et al.*, 1992) y su localización en la válvula mitral, sobre todo si se encuentra involucrada la valva anterior. El riesgo de embolia es más alto en las dos primeras semanas de evolución y su incidencia disminuye tras el inicio de una pauta correcta de antibioterapia (Thuny *et al.*, 2005).

La localización más frecuente de las complicaciones embólicas es la circulación cerebral, seguido de la esplénica y en el caso de la EI derecha, el circuito pulmonar. Su diagnóstico se establece mediante técnicas de imagen no invasivas como son la tomografía computerizada (TC) abdominal y cerebral, recomendándose su realización sistemática tras el diagnóstico de EI.

1.6.5. Manifestaciones neurológicas

En un tercio de los pacientes se producen complicaciones a nivel cerebral (García-Cabrera *et al.*, 2013) como consecuencia de eventos embólicos que afectan con más frecuencia a la arteria cerebral media y que se traducen en infartos isquémicos o hemorrágicos.

Las hemorragias cerebrales también se producen como consecuencia de la debilitación de los vasos sanguíneos cerebrales en el caso de aneurismas micóticos o arteritis infecciosa. Los aneurismas micóticos son dilataciones arteriales localizadas producidas por la infección de la pared vascular que surgen por invasión directa, por

oclusión embólica de los vasa vasorum o por el depósito de inmunocomplejos que lesionan la pared arterial (Brown *et al.*, 1984).

Otras complicaciones neurológicas menos frecuentes son la infección a distancia con la aparición de meningitis, encefalopatía tóxica o abscesos cerebrales (Snygg-Martin *et al.*, 2008).

La presentación clínica es variable, aunque un diagnóstico precoz y el inicio de tratamiento antibiótico adecuado es clave para prevenir la aparición de una nueva complicación neurológica o su recurrencia.

En algunos casos como en los aneurismas micóticos, se precisa de intervención quirúrgica o tratamiento endovascular, dependiendo del tamaño, la localización y de la aparición de soluciones de continuidad.

1.6.6. Manifestaciones osteomusculares

Las manifestaciones osteomusculares son frecuentes en la EI, con la presentación de artralgias o mialgias en muchos casos como primera manifestación clínica de la infección (González-Juanatey *et al.*, 2001). Generalmente se trata de una artritis monoarticular, en la que cualquier articulación puede verse afectada, aunque las más frecuentes son las rodillas, tobillos, caderas y articulaciones metatarsofalángicas y metacarpofalángicas. El microorganismo implicado con más frecuencia en los procesos osteomusculares es *S. aureus*.

En caso de pacientes con EI y dolor óseo, se recomienda la realización de una resonancia magnética (RMN) de columna vertebral y/o una tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG PET/TC) que en muchos casos ayuda al diagnóstico de espondilodiscitis u osteomielitis vertebrales piógenas (Ojeda *et al.*, 2014).

1.6.7. Afectación renal

En la actualidad las manifestaciones renales graves son cada vez menos frecuentes, sin embargo, hasta un 30% de los pacientes presenta insuficiencia renal aguda (Conlon *et al.*, 1998), cuya aparición empeora el pronóstico y su origen suele ser multifactorial:

- Infarto renal secundario a embolismos sépticos.
- Glomerulonefritis vasculítica o por inmunocomplejos.
- Hipoperfusión renal por inestabilidad hemodinámica.

- Nefrotoxicidad por contraste o más frecuentemente secundaria a antibioterapia, especialmente por el uso de aminoglucósidos o vancomicina.

Actualmente la glomerulonefritis es infrecuente, especialmente en pacientes con diagnóstico y tratamiento precoz, en cambio era una complicación y causa de muerte frecuente en la era pre antibiótica. Las lesiones glomerulares pueden ser focales y segmentarias o difusas y globales, si bien en un mismo paciente puede aparecer una combinación de todas ellas.

En caso de precisar terapias de depuración extrarrenal como manejo de la insuficiencia renal aguda, su pronóstico se ve ensombrecido, con un aumento en las tasas de mortalidad de estos pacientes (Majumdar *et al.*, 2000). En caso de fallo renal leve, éste será reversible tras mejorar las condiciones hemodinámicas del paciente y ajustar las dosis adecuadas de antibioterapia.

1.6.8. Sepsis o shock séptico

La sepsis o el shock séptico son una de las complicaciones más graves de la EI por su elevada mortalidad. Su aparición es variable, encontrándose habitualmente asociada con microorganismos más virulentos como *S. aureus*. No está claro cuál es el desencadenante para que se produzcan estos cuadros de inflamación sistémica, si bien algunas hipótesis los relaciona con las toxinas bacterianas liberadas u otros mediadores inflamatorios sistémicos o locales. La actitud terapéutica es compleja y en muchos casos retrasa la intervención quirúrgica lo que probablemente se relacione con una mayor mortalidad.

1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EI continúa siendo un reto clínico basado fundamentalmente en tres pilares: las manifestaciones clínicas, los hallazgos ecocardiográficos y la microbiología.

El problema surge cuando la clínica es larvada en el tiempo, en muchos casos con síntomas inespecíficos que pueden confundir en la evaluación inicial del paciente hasta llegar a fases más avanzadas de la infección. Además, los signos clásicos periféricos y embolígenos cada vez son menos frecuentes y aparecen en formas subagudas. Los

hemocultivos pueden ser negativos y la ecocardiografía en ocasiones no detecta vegetaciones, por lo que el diagnóstico es difícil de establecer.

En 1981, se establecen los primeros criterios diagnósticos de la EI por Von Reyn (Von Reyn *et al.*, 1981) según una combinación de criterios clínicos (cardiopatía subyacente, soplo de regurgitación y fenómenos vasculares), anatomopatológicos y microbiológicos (bacteriemia). Con estos criterios, los pacientes podían clasificarse como EI definitiva, probable, posible o rechazada. Estos criterios fueron muy útiles, especialmente en el diagnóstico de endocarditis sobre válvula nativa, sin embargo, tenían algunos inconvenientes, ya que se requería de la confirmación histológica y no incluían criterios para definir la EI derecha.

Con el desarrollo de la ecocardiografía y su inclusión en la práctica clínica diaria, la detección de vegetaciones y otras complicaciones intracardiacas como abscesos o pseudoaneurismas es cada vez más sencilla, por lo que en 1994 Durack *et al.* (1994), de la Universidad de Duke, propusieron unos nuevos criterios en el diagnóstico de la EI que incluían los hallazgos ecocardiográficos. Los criterios de Duke estratificaron a los pacientes en tres grupos: EI con diagnóstico definitivo, posible y rechazado.

Sin embargo, esta clasificación presentaba algunas deficiencias, por lo que, en el año 2000 Li *et al.* introdujeron nuevas modificaciones y presentaron los “Criterios de Duke modificados” (Li *et al.*, 2000), que son los empleados en la actualidad (véase Tabla 4 y 5) y que se caracterizan por la inclusión de la serología de *C. burnetti* como criterio diagnóstico y una serie de recomendaciones sobre la ecocardiografía transesofágica (ETE).

Utilizando solo el ecocardiograma como prueba de imagen, se consigue una sensibilidad del 80%. Sin embargo, presenta una menor precisión en el diagnóstico de EI sobre válvula protésica o dispositivo intracardiaco debido a que en muchos casos la ecocardiografía es normal o no concluyente.

Es por ello, que las últimas guías de diagnóstico y tratamiento de la EI publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología han modificado nuevamente los criterios diagnósticos a través de la inclusión de pruebas de imagen alternativas como la TC cardiaca y pruebas de medicina nuclear, donde se utilizan diferentes radiotrazadores en la detección de la actividad inflamatoria/infecciosa de la endocarditis, como el 18F-FDG PET/TC que suponen una mejora en la detección de fenómenos vasculares silentes (como complicaciones embólicas o aneurismas infecciosos) y lesiones endocárdicas no detectadas por ecocardiografía (Habib *et al.*, 2015).

Tabla 4

Definición de los criterios de Duke modificados según las recomendaciones de 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (Habib et al., 2015).

A. CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gérmenes visualizados en el cultivo de muestra histológica 2. Endocarditis activa demostrada por examen histológico (infiltrado celular inflamatorio)
B. CRITERIOS CLÍNICOS	
CRITERIOS MAYORES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivos positivos para EI: <ul style="list-style-type: none"> - Microorganismos típicos de EI en dos hemocultivos separados en ausencia de foco primario (estreptococos del grupo viridans, <i>Streptococcus bovis</i>, grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad) - Hemocultivos persistentemente positivos para microorganismos típicos de EI <ol style="list-style-type: none"> a. Dos o más hemocultivos positivos tomados con más de 12 horas de diferencia b. Tres o más hemocultivos o la mayoría de cuatro cultivos positivos con una diferencia de una hora o más entre el primero y el último - Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetti</i> o un título de anticuerpos IgG antifase I \geq 1:800
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Evidencia de afectación endocárdica: <ul style="list-style-type: none"> - Ecocardiografía positiva para EI (se recomienda ETE en pacientes con prótesis valvulares, sospecha de complicaciones como abscesos paravalvulares o EI posible): <ol style="list-style-type: none"> a. Vegetación (masa o estructura oscilante) en la válvula, estructuras de soporte o sobre un material intracardiaco implantado b. Absceso perianular c. Dehiscencia parcial de una válvula protésica d. Nueva regurgitación valvular (el incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente) - Actividad anormal en la zona de implantación de una válvula protésica detectada por 18F- FDG PET/TC (si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o por SPECT/TC con leucocitos marcados. - Lesiones paravalvulares definitivas en TC cardiaco
CRITERIOS MENORES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesión cardíaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral 2. Fiebre: $T^a \geq 38^{\circ}\text{C}$ 3. Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway 4. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide 5. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores o evidencia serológica de infección por un microorganismo que puede producir EI.

EI: Endocarditis infecciosa; ETE: Ecocardiografía transesofágica; 18F-FDG PET/TC: Tomografía por Emisión de Positrones con 18F-FluoroDesoxiGlucosa; SPECT/TC: Escintigrafía con leucocitos marcados; TC: Tomografía computerizada.

Tabla 5

Definición de EI según los criterios de Duke modificados.

EI definida
Criterios patológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Microorganismos demostrados mediante cultivo o tinción histológica en una vegetación, émbolo periférico o absceso intracardiaco - Lesiones anatomopatológicas: vegetación o absceso intracardiaco confirmado por histología Criterios clínicos: <ul style="list-style-type: none"> - 2 criterios mayores - 1 criterio mayor y 3 menores - 5 criterios menores
EI posible
Criterios clínicos: <ul style="list-style-type: none"> - 1 criterio mayor y 1 criterio menor - 3 criterios menores
EI rechazada
<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico alternativo que justifica los hallazgos - Resolución de las manifestaciones clínicas con 4 días o menos de tratamiento antimicrobiano - Sin evidencia histológica de EI en la cirugía o en la autopsia después de cuatro días o menos de tratamiento antimicrobiano - No reúne criterios de EI posible

Por tanto, el diagnóstico de EI como piedra angular se basa en las características clínicas, la ecocardiografía y los hemocultivos. En el caso de que los hemocultivos sean negativos, será necesario realizar estudios microbiológicos adicionales. En el caso de EI posible o implante de dispositivos intracardiacos con alta sospecha clínica de infección y ecocardiografía no concluyente, serán necesarias otras pruebas de imagen ya sea para la identificación de afectación cardiaca (TC cardiaco, 18 F-FDG PET/TC o con leucocitos marcados con isótopos SPECT/TC) o para identificar complicaciones embólicas (RMN cerebral, *body* TC o PET/TC).

1.7.1 Clínica y exploración física

Los síntomas y la exploración física aportan información necesaria para el diagnóstico de la EI y sus posibles complicaciones. La fiebre, los estigmas periféricos de

endocarditis, los fenómenos embólicos y la aparición de un nuevo soplo cardíaco o signos de insuficiencia cardíaca son la base para el diagnóstico de la endocarditis.

1.7.2. Ecocardiografía

La visualización de la lesión endocárdica mediante ecocardiografía es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de la EI (Mugge *et al.*, 1989), combinado habitualmente con los hallazgos clínicos y/o microbiológicos.

La ecocardiografía, además de identificar vegetaciones, proporciona información sobre la anatomía valvular, cuantifica el grado de destrucción e insuficiencia valvular, sus efectos hemodinámicos y la aparición de complicaciones como abscesos o fistulas (Vilacosta *et al.*, 2015).

La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) en la detección de vegetaciones valvulares se sitúa en torno al 50% en válvulas nativas (Habib *et al.*, 2010, dependiendo su rendimiento de la calidad de la imagen, la ecogenicidad y tamaño de las vegetaciones, si existe lesión valvular previa o prótesis valvular, la habilidad del examinador y la probabilidad de padecer la infección (Evangelista y González-Alujas, 2004; Pozo *et al.*, 2017).

En el caso de la ETE, su sensibilidad alcanza el 94% y es superior a la ETT en la detección de vegetaciones en pacientes portadores de prótesis valvulares o dispositivos intracardíacos y en el diagnóstico de complicaciones perianulares (Habib *et al.*, 2010).

Los hallazgos ecocardiográficos más relevantes en la EI son (González y Evangelista, 2011):

- Vegetaciones: masa intracardiaca habitualmente oscilante, no sincrónica con las estructuras sobre las que se sustenta y de ecogenicidad variable. La localización más frecuente es el lado auricular de las válvulas auriculoventriculares y el lado ventricular en el caso de las válvulas sigmoideas.
- Abscesos perivalvulares: cavidades ecodensas o luminosas no homogéneas, sin flujo en su interior, llenas de material necrótico y purulento.
- Pseudoaneurismas: espacios perivalvulares conectados a la luz vascular, libres de eco, con flujo pulsátil en su interior y cuya pared anatómica suele estar incompleta.
- Dehiscencia protésica: insuficiencia perivalvular con o sin oscilación “cabeceo” de la prótesis.

Otros hallazgos que se pueden presentar son la destrucción valvular mediante perforación, rotura de velos o rotura del aparato subvalvular que condicionan la interrupción de la continuidad tisular endocárdica por doppler color. La fistula es una comunicación anormal entre las cavidades contiguas que se refleja en el eco como el paso de flujo turbulento entre ambas cavidades.

Las complicaciones perivalvulares reflejan la existencia de extensión perianular de la infección y empeoran el pronóstico del paciente, además de ser indicación de cirugía.

En los últimos años existe una creciente evidencia sobre la superioridad del ecocardiograma transesofágico tridimensional en tiempo real (ETE 3DTR) en la definición del tamaño y localización de las dehiscencias periprotésicas, abscesos paravalvulares y perforaciones, lo que en muchos casos facilita la planificación de la intervención quirúrgica (Singh *et al.*, 2009).

1.7.3. Otras técnicas de imagen

Actualmente la evaluación por imagen de los pacientes con EI no se limita a la ecocardiografía, sino que disponemos de otras técnicas de imagen como son el TC cardiaco multicorte, la RMN cardiaca y el 18F-FDG PET/TC (Pozo *et al.*, 2017).

En lo que respecta al TC cardiaco multicorte, la sincronización electrocardiográfica permite realizar múltiples reconstrucciones en las diferentes fases del ciclo cardiaco que facilitan la evaluación de la morfología y de la función valvular de forma detallada (Chen *et al.*, 2009). Además, reconoce los cambios morfológicos secundarios a la inflamación endocárdica y tiene una gran precisión diagnóstica en la identificación de complicaciones perianulares, aunque su rendimiento es bajo en el caso de perforaciones valvulares (Entrinkin *et al.*, 2007). Otra de las ventajas es que permite realizar una angiografía coronaria no invasiva con lo que se puede descartar con precisión la presencia de estenosis significativas en la evaluación preoperatoria de pacientes con valvulopatías (Taylor *et al.*, 2010).

Las técnicas de medicina nuclear se basan en el análisis de la actividad metabólica y funcional en lugar de estudiar los cambios morfológicos. El 18F-FDG PET/TC tiene dos indicaciones principales: el estudio de EI sobre válvula protésica sobre todo en casos de difícil diagnóstico y la monitorización de la respuesta al tratamiento antimicrobiano (Mahmood *et al.*, 2019; Scholtens, 2020). Además, esta técnica permite detectar

embolismos a distancia en órganos con baja actividad metabólica como son el hígado y el bazo, con implicaciones tanto diagnósticas como pronósticas (Orvin *et al.*, 2015).

En lo que respecta al SPECT/TC, si bien es una técnica muy laboriosa, presenta una excelente especificidad en los estudios rutinarios. Es más específico y sería útil en casos persistentemente dudosos en los que el resto de las pruebas no aportan datos definitivos. Las limitaciones de esta técnica son la compleja preparación de la prueba y su escasa resolución espacial (Rouzet *et al.*, 2014).

Finalmente, la RMN cardiaca permite una mejor caracterización de los tejidos en la EI a través de la evaluación de la inflamación mediante las secuencias de realce tardío con gadolinio (Sordelli *et al.*, 2019), pero en la actualidad no existe evidencia para su uso rutinario y es una técnica aún en investigación.

1.7.4. Técnicas microbiológicas

La bacteriemia en el caso de la EI se caracteriza por ser continua y de bajo grado al tratarse de un foco séptico intravascular. El hemocultivo sigue siendo uno de los pilares fundamentales en su diagnóstico ya que permite identificar el microorganismo responsable, conocer su sensibilidad a los diferentes antimicrobianos y realizar un tratamiento dirigido.

En los pacientes con sospecha de EI se recomienda extraer al menos tres hemocultivos mediante punciones de sangre periférica diferentes, a intervalos de 30 minutos y previo al inicio del tratamiento antimicrobiano empírico (Habib *et al.*, 2015). El rendimiento de los hemocultivos aumenta con el volumen de sangre cultivada que debe ser al menos de 10 ml para cada uno de los frascos que deberán incubarse en condiciones aeróbicas y anaeróbicas. Cuando se haya identificado el microorganismo responsable, se deberán repetir los hemocultivos después de 48-72 horas de tratamiento antimicrobiano, para valorar la eficacia de este. El tiempo de incubación estándar de los hemocultivos es de cinco días, lo cual supone un periodo adecuado para la recuperación de casi todos los microorganismos habitualmente responsables. Sin embargo, históricamente en el caso de la EI, se prolongaban los tiempos de incubación al menos durante dos a tres semanas (incluso cuatro en el caso de hemocultivos negativos con sospecha de infección por microorganismos de crecimiento lento o “exigente”). Algunos autores han sugerido recientemente que, con los sistemas de hemocultivo actuales, la incubación prolongada (y el subcultivo ciego terminal) podría ser innecesario para la recuperación de estos organismos (Petti *et al.*, 2006; Baron *et al.*, 2013). Cuando la bacteriemia no está causada

por microorganismos típicos o no es continua, los hemocultivos presentan un bajo valor predictivo de EI. El crecimiento aislado en un solo hemocultivo de un SCN u otros microorganismos que no causan habitualmente esta enfermedad y que pueden formar parte de la microbiota de la piel y por tanto ser contaminantes, no se considera un criterio diagnóstico.

En el caso de los hemocultivos negativos en EI, su incidencia es muy variable (2,5 - 31%, aunque algunos estudios informan de tasas de hemocultivos negativos de hasta el 70%) (Murdoch *et al.*, 2009; Raoult *et al.*, 2005; Lamas *et al.*, 2016). Clásicamente se ha relacionado con la administración de antibioterapia previa a la extracción de estos, o con EI causada por microorganismos de lento crecimiento, patógenos que requieren medios de cultivo especiales o no cultivables (*Coxiella* spp., *Tropheryma* spp...) o con etiología fúngica.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas microbiológicas que facilitan la identificación del microorganismo en pacientes con sospecha de EI y hemocultivos negativos, tal y como se comentará más adelante.

1.7.4.1. Pruebas serológicas

En el caso de la EI causada por microorganismos como *C. burnetti* que no crecen en cultivos bacterianos habituales, o microorganismos que son especialmente exigentes en su crecimiento como las especies del género *Bartonella* o *Brucella*; los estudios serológicos son necesarios para el diagnóstico (Liesman *et al.*, 2017). Sin embargo, actualmente no se recomiendan las pruebas serológicas para agentes etiológicos de EI extremadamente raros como *Legionella* spp. o *Chlamydia* spp. debido a los resultados falsos positivos que hacen difícil la interpretación de sus resultados (Liesman *et al.*, 2017).

1.7.4.2. Cultivo de tejido valvular

Las recomendaciones actuales para el diagnóstico de EI definidas por los criterios de Duke modificados consideran la identificación mediante el cultivo de tejido valvular como un criterio patológico, y sus resultados son útiles para el abordaje terapéutico. Sin embargo, varios estudios han demostrado que presentan una baja sensibilidad y especificidad (debido a potenciales contaminaciones durante la extracción, transporte o manipulación de la muestra), por lo que, en casos de EI con hemocultivo positivo, los resultados de los cultivos valvulares pueden generar confusión (Muñoz *et al.*, 2008).

1.7.4.3. Técnicas moleculares

En los últimos años se han utilizado técnicas moleculares que han mejorado el diagnóstico de esta enfermedad, realizándose tanto en la sangre como en el tejido de la válvula extirpada (Boujelben *et al.*, 2018). Estos métodos moleculares incluyen la PCR para detectar genes específicos de patógenos concretos o frente a el gen que codifica el 16S Ácido ribonucleico ribosomal (ARNr) de las bacterias o el 18S ARNr en el caso de los hongos.

La PCR con cebadores de amplificación dirigidos al gen codificante del ARNr 16S bacteriano, es un método molecular para detectar bacterias en general. Después de la amplificación, la identificación bacteriana se determina secuenciando el ADN amplificado y comparando la secuencia con las bases de datos establecidas (Rodicio y Mendoza, 2004). Aunque la PCR ADNr 16S se ha aplicado en sangre directa, la sensibilidad es superior cuando se realiza en tejido valvular extirpado, debido a la abundancia relativa de ADN bacteriano en el tejido valvular respecto a la sangre (Fournier *et al.*, 2010; Faraji *et al.*, 2018). Otra opción para incrementar la sensibilidad es la preincubación de la sangre antes de la realización de la PCR. El principal inconveniente de esta técnica es la falta de disponibilidad en la gran mayoría de los laboratorios de microbiología así como la falta de estandarización. En los últimos años la secuenciación de nueva generación y la metagenómica han sido propuestos para el diagnóstico de la EI, pero aún se encuentran en fase de investigación y disponible en aún menos centros que la PCR ADNr 16S convencional en la rutina de los laboratorios de microbiología clínica (Santibáñez *et al.*, 2021).

1.7.5. Diagnóstico histológico

El estudio anatomopatológico de las lesiones compatibles con esta enfermedad se ha considerado el *gold standard* para el diagnóstico. Las lesiones principales, aunque no siempre presentes son las vegetaciones. En su examen macroscópico pueden ser blandas, friables o firmes y de diferente tamaño según el microorganismo que las origine. En el examen histológico del tejido valvular extirpado, los patrones y grados de inflamación variarán según el organismo infectante (Collins *et al.*, 2014).

La EI causada por microorganismos muy virulentos, como *S. aureus*, a menudo se asocia con una inflamación aguda caracterizada por una extensa infiltración neutrofílica y grandes colonias de microorganismos con áreas asociadas de destrucción tisular (Liesman *et al.*, 2017). En casos de EI subaguda causada por organismos menos

virulentos, como los estreptococos del grupo viridans, además de colonias focales e inflamación neutrofílica, puede haber deposición de fibrina y células inflamatorias mononucleares. En los casos de EI causada por especies de *Bartonella* spp., *C. burnetii* o *T. whipplei*, las válvulas muestran principalmente inflamación crónica y pueden tener un aspecto normal (García-Álvarez *et al.*, 2019). Los macrófagos espumosos abundantes son el hallazgo principal en la endocarditis por *T. whipplei*.

1.8. TRATAMIENTO

Debido a la complejidad de esta enfermedad, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con EI requiere de un equipo multidisciplinar en el que se incluyan cardiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y cirujanos cardiacos. La implementación de un manejo estandarizado multidisciplinar ha provocado una disminución de la mortalidad intrahospitalaria en aquellos centros en los que se acepta como estándar de atención clínica (Botelho *et al.*, 2009; Habib *et al.*, 2015).

La EI presenta una serie de peculiaridades para tener en cuenta, como son la elevada carga del inóculo bacteriano en las vegetaciones (LaPlante y Rybak, 2004), la existencia de biopelículas que engloban microorganismos que pueden estar en fase de actividad metabólica y de división celular reducidas (Eng *et al.*, 1991) y la dificultad de los antimicrobianos para penetrar en el tejido y erradicar la infección (Wilson *et al.*, 1982). Por todo ello, es necesario el empleo de antibióticos bactericidas, a dosis elevadas y por vía parenteral, administrados de forma precoz y durante períodos de tiempo prolongados que permitan lograr la esterilidad del tejido. En algunas situaciones deberán utilizarse combinaciones sinérgicas; un ejemplo son los aminoglucósidos, antimicrobianos que por su efecto sinérgico con los inhibidores de la pared celular son útiles para acortar la duración del tratamiento y favorecer la eliminación de microorganismos como los enterococos. En la mayoría de las guías terapéuticas, la duración del tratamiento antimicrobiano oscila entre cuatro y seis semanas dependiendo del microorganismo y de la válvula afectada (Cuervo *et al.*, 2021). En el caso de que el paciente requiera tratamiento quirúrgico, la duración de la antibioterapia se tendrá en cuenta a partir del primer día en el que el resultado de los hemocultivos sea negativo o desde la realización de la intervención en caso de cultivo valvular positivo.

Un caso particular son las EI sobre los dispositivos de electroestimulación cardiaca, en los que se recomienda la extracción de todo el sistema en combinación con el tratamiento antimicrobiano que deberá administrarse durante 10-14 días en el caso de la infección aislada de la bolsa o prolongarse a cuatro-seis semanas en caso de EI sobre cavidades cardiacas derechas (Blomström-Lundqvist *et al.*, 2020; Tarakji *et al.*, 2019). Además, la reimplantación del dispositivo deberá retrasarse hasta que los hemocultivos sean negativos, al menos 72 horas después de la extracción y debería realizarse en el lado contralateral al lecho infectado por el dispositivo.

1.8.1. Tratamiento antimicrobiano

En los pacientes con sospecha elevada de EI el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible tras la extracción de los hemocultivos. Esta terapia deberá ir dirigida hacia los microorganismos más frecuentemente implicados en la infección por lo que su elección dependerá de los siguientes factores:

- Tipo de EI, en caso de afectación de válvula nativa o protésica (y de ser esta última, considerar el tiempo desde la realización de la cirugía).
- Lugar de adquisición de la infección y conocimiento de la epidemiología local en caso de origen nosocomial o asociado a los cuidados sanitarios.
- Antecedentes de infección o toma de antimicrobianos.

En los casos de EI sobre válvula nativa de curso agudo, la pauta antimicrobiana deberá estar dirigida a cubrir estafilococos, estreptococos y enterococos.

En las endocarditis sobre válvula protésica, el perfil microbiológico dependerá del tiempo transcurrido desde la intervención, por lo que en el primer año de la cirugía es frecuente el aislamiento de microorganismos adquiridos en el quirófano o durante el postoperatorio como son los SCN o el *S. aureus*. Tras el primer año de intervención, el perfil etiológico es similar al de las EI sobre válvula nativa siendo frecuente el *S. epidermidis*.

En el caso de las EI derechas o en portadores de dispositivos intracardiacos, los microorganismos más habituales son los estafilococos.

A continuación, se exponen las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología respecto al tratamiento empírico inicial (véase Tabla 6).

Tabla 6

Regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa (modificada de Habib et al., 2015).

Antibiótico	Dosis
EI en válvula nativa o EI protésica tardía	
Ampicilina +	12 g/día en 4-6 dosis
Cloxacilina +	12 g/día en 4-6 dosis
Gentamicina	3 mg/Kg/día
Vancomicina +	30-60 mg/Kg/día
Gentamicina	3 mg/Kg/día
EI protésica precoz o EI hospitalaria o asociada a los dispositivos intracardiacos	
Vancomicina +	30 mg/Kg/día
Gentamicina +	3 mg/Kg/día
Rifampicina ^a	900 – 1200 mg en 2 o 3 dosis

^a La rifampicina sólo está recomendada en el caso de EI protésica y según las recomendaciones de algunos expertos debe iniciarse 3-5 días después que la vancomicina

Una vez conocido el microorganismo causal y conocida su sensibilidad antimicrobiana, será necesario ajustar la pauta de tratamiento dirigida según los resultados (véase Tabla 7).

1.8.1.1 EI por estreptococos del grupo *viridans* y del grupo *D*

Las diversas especies de estreptococos que constituyen este grupo son habitualmente sensibles a la penicilina (CMI < 0,125 mg/L). Su tasa de curación es elevada y generalmente la pauta de tratamiento incluye un betalactámico, bien sea penicilina G sódica, ampicilina o ceftriaxona durante cuatro semanas en EI nativa y seis semanas en el caso de EI sobre válvula protésica (Francioli *et al.*, 1992; Bisno *et al.*, 1989). En pacientes con alergia a la penicilina el tratamiento de elección será la vancomicina. En cepas con sensibilidad reducida a la penicilina se debe añadir al tratamiento gentamicina durante dos semanas (Baddour *et al.*, 2015).

1.8.1.2 EI por estafilococos

Los regímenes de tratamiento están basados en la resistencia o no a la meticilina (Holland *et al.*, 2014). Los antibióticos antiestafilocócicos β -lactámicos se recomiendan siempre que sea posible para la EI por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), ya que los

datos de estudios observacionales sugieren peores resultados para los pacientes con bacteriemia por este microorganismo tratados con vancomicina (McDanel *et al.*, 2015).

Tabla 7

Tratamiento dirigido en la endocarditis infecciosa

	Válvula nativa	Válvula protésica	
Microorganismo	Tratamiento	Tratamiento	Comentario
Estafilococos grupo viridans sensibles a penicilina, <i>Streptococcus bovis</i> y otros estreptococos (CMI \leq 0.125 mg/L)	Penicilina G sódica (12-18 MUI en 4 o 6 dosis) o ceftriaxona 2 g/24h o amoxicilina 100-200 mg/Kg/día en 4-6 dosis	El mismo	En caso de alergia a la penicilina usar vancomicina a dosis de 30 mg/Kg/día en 2 dosis. 4 semanas en caso de EI nativa y 6 semanas en caso de EI protésica
Estreptococos orales resistentes a la penicilina (CMI 0.250 – 2mg/L)	Penicilina G sódica (24 MUI en 4 o 6 dosis) o ceftriaxona 2 g/24h o amoxicilina 200 mg/Kg/día en 4-6 dosis + Gentamicina 3 mg/Kg/día	El mismo	En caso de alergia a la penicilina usar vancomicina a dosis de 30 mg/Kg/día en 2 dosis + Gentamicina 3 mg/Kg/día 4 semanas en caso de EI nativa y 6 semanas en caso de EI protésica
Estafilococo sensible a meticilina	Cloxacilina 2g/4h	Cloxacilina 2g/4h + Rifampicina 300 m/8h + Gentamicina 3 mg/Kg/día	No se recomienda gentamicina porque no ha demostrado beneficio clínico y tiene mayor toxicidad
Estafilococo resistente a meticilina	Vancomicina 30-60 mg/Kg/día o daptomicina 8- 10 mg/Kg/día	Vancomicina 30-60 mg/Kg/día + Rifampicina 300 m/8h + Gentamicina 3mg/Kg/día	
Enterococos	Ampicilina 12 g en 4-6 dosis + Ceftriaxona 4 g/día Ampicilina 12 g en 4-6 dosis + Gentamicina 3 mg/Kg/día	El mismo	
Bacterias grupo HACEK	Ceftriaxona 2 g/día	El mismo	4 semanas

El tratamiento de elección para la EI nativa por estafilococo sensible a meticilina sería la cloxacilina, mientras que en el caso de EI sobre válvula protésica será la asociación de cloxacilina, gentamicina y rifampicina debido a la formación de biopelículas.

En EI producidas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) la vancomicina ha sido históricamente el antibiótico de elección y sigue siendo una terapia de primera línea

en las guías de tratamiento (Liu *et al.*, 2011). Sin embargo, el aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina incluso entre las cepas que todavía se clasifican como sensibles, está asociado con fracasos terapéuticos en la bacteriemia por SARM tratada con este antimicrobiano (Steinkraus *et al.*, 2007). Se ha observado que la daptomicina es una alternativa a la vancomicina con buenos resultados, segura y eficaz (Fowler *et al.*, 2006).

En el caso de los SCN, las pautas de tratamiento recomendadas son las mismas que para *S. aureus* (Baddour *et al.*, 2015).

1.8.1.3. EI por enterococos

Los enterococos son microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal y se caracterizan por un incremento en la resistencia relativa a las penicilinas (CMI de 2 mg/l para *E. faecalis* y 16-32 mg/l para *E. faecium*). Requieren de pautas prolongadas y de combinaciones bactericidas sinérgicas habitualmente con un inhibidor de la pared celular y un aminoglucósido (Le y Bayer, 2003).

Las tasas crecientes de resistencia a los aminoglucósidos y la toxicidad asociada con esta clase de antibióticos han fomentado el uso de otras alternativas terapéuticas como son la combinación de ceftriaxona y ampicilina (Pericás *et al.*, 2014).

En caso de alergia o resistencia a betalactámicos, por ejemplo en la mayoría de aislados de *E. faecium*, el tratamiento de elección es la vancomicina. En caso de resistencia a este último, infrecuente en nuestro medio, el tratamiento de elección suele ser el linezolid o daptomicina a dosis altas.

La duración del tratamiento debe de ser de cuatro semanas para la EI sobre válvula nativa y de seis semanas cuando los síntomas alcancen los tres meses o si la infección afecta a una válvula protésica.

1.8.1.4. EI por bacilos Gram negativos del grupo HACEK

Las EI producidas por bacilos Gram negativos son muy poco frecuentes y en ellas se recomienda la cirugía precoz junto con una terapia antimicrobiana a largo plazo (de al menos seis semanas) en la que se utilicen combinaciones de betalactámicos con aminoglucósidos, y en ocasiones junto a quinolonas o cotrimoxazol. En caso de aislamiento del microorganismo y a la disponibilidad de antibiograma, los tratamientos se deben adecuar al perfil de sensibilidad de las bacterias causantes.

Debido a la producción de betalactamasas en algunas cepas de bacilos del grupo HACEK no se debe emplear la ampicilina como tratamiento de primera línea, sino que actualmente el tratamiento estándar es la ceftriaxona durante cuatro semanas en caso de EI nativa y seis semanas en caso de infección protésica (Coburn *et al.*, 2013).

1.8.1.5. *Endocarditis fúngica*

El tratamiento médico antifúngico inicial para la *Candida* spp. suele ser una formulación lipídica de anfotericina B con o sin flucitosina, o bien una equinocandina (caspofungina, micafungina o anidulafungina) en dosis elevadas. Una vez que el paciente se encuentra estable con hemocultivos de control negativos, se recomienda una terapia gradual con fluconazol oral en caso de que el aislado sea sensible (Pappas *et al.*, 2016).

Para la EI por *Aspergillus* spp. el voriconazol se usa tanto en la inducción como en la supresión a largo plazo (Gould *et al.*, 2012).

1.8.1.6. *Nuevos tratamientos*

Afortunadamente, durante las últimas décadas se han desarrollado alternativas terapéuticas con actividad frente a SARM y otras bacterias Gram positivas con resultados prometedores para su uso en el tratamiento de la EI. Dos ejemplos de nuevos antimicrobianos son la ceftarolina fosamil y el ceftobiprole medocaril. Ambos forman parte de una nueva subclase de cefalosporinas de amplio espectro antimicrobiano denominadas de quinta generación, que poseen la característica de presentar una elevada actividad frente a bacterias Gram positivas incluyendo microorganismos multirresistentes, con un perfil de seguridad muy favorable. Al igual que en el caso del resto de cefalosporinas, su actividad antibacteriana se debe a la unión a proteínas fijadoras de penicilina (PBP) inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana (Almirante *et al.*, 2014). Aunque la EI no se encuentra entre las indicaciones de estos fármacos aprobadas en ficha técnica, hoy en día existen numerosas series de casos que han documentado su uso como tratamiento de rescate eficaz en pacientes con esta patología (Alonso Álvarez *et al.*, 2021; Zhanel *et al.*, 2021).

La ceftarolina ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos y en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en base a dos ensayos clínicos de fase 3 aleatorizados y doble ciego (CANVAS y FOCUS) (Wilcox *et al.*, 2010; Low *et al.*, 2011).

La actividad de la ceftarolina se caracteriza por ser dependiente del tiempo de exposición al microorganismo, con un efecto bactericida y gran actividad frente a *S. aureus* y SCN, tanto sensibles como resistentes a meticilina (Castanheira *et al.*, 2012). Además, tiene una actividad moderada frente a *E. faecalis* con independencia de su nivel de sensibilidad a la vancomicina (Garrison *et al.*, 2012). Por otra parte, es activa frente a la mayoría de las especies de enterobacterias sensibles a ceftazidima y tiene una buena actividad frente a bacterias anaerobias como *C. acnes* (Citron *et al.*, 2010).

Su uso para el tratamiento de EI, en los primeros estudios *in vitro* y en los modelos experimentales mostró excelentes resultados sobre todo frente a SARM. Recientemente se ha publicado el estudio CAPTURE (Destache *et al.*, 2019) en el que se evaluaron de forma retrospectiva los pacientes con EI por microorganismos Gram positivos tratados con ceftarolina, observando que dicho tratamiento se asoció con una elevada tasa de éxito clínico, sobre todo entre las infecciones causadas por SARM (Destache *et al.*, 2019). Además, el tratamiento combinado de ceftarolina y daptomicina en bacteriemias producidas por cepas de SARM ha demostrado buenos resultados (Geriak *et al.*, 2019).

Comparado con la evidencia derivada de los estudios frente a SARM, son escasos los datos disponibles en la actualidad frente a otros microorganismos como los enterococos o los SCN.

Respecto al ceftobiprole, este fármaco ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas y de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y neumonía adquirida en el hospital, excluida la neumonía asociada al respirador (Noel *et al.*, 2008; Awad *et al.*, 2014).

El amplio espectro del ceftobiprole, que además de estafilococos incluye *E. faecalis*, *Enterobacterales* y *Pseudomonas aeruginosa*, presenta ventajas teóricas para su uso como tratamiento empírico en la bacteriemia. Los modelos animales de EI tratados con ceftobiprole han proporcionado resultados prometedores a pesar de estar limitados principalmente a EI estafilocócica (Lupia *et al.*, 2021). En ratas con EI experimental evaluando dos cepas diferentes de SARM, el ceftobiprole pudo esterilizar más del 90% de las vegetaciones cardiacas (Fernández *et al.*, 2012). Además, en un modelo de conejo de EI experimental por SARM, se comparó ceftobiprole con vancomicina, linezolid y daptomicina, y se describió como superior en la reducción de la carga microbiana en las vegetaciones de la válvula aórtica (Enteza *et al.*, 2011).

Sin embargo, su aplicación clínica en humanos es limitada. Recientemente, Tascini *et al.* (2019) publicó una serie de casos de 12 pacientes con EI tratados con ceftobiprole en los que la tasa de curación obtenida fue del 83.3%.

1.8.2. Tratamiento quirúrgico

La cirugía es una técnica fundamental en el manejo de la EI. Entre un 20 y un 50% de los pacientes son intervenidos quirúrgicamente durante la fase activa de la enfermedad (San Román *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007). Los objetivos de la cirugía son la retirada de los tejidos infectados y la reconstrucción de la anatomía cardíaca mediante reparación y/o sustitución de las válvulas afectadas.

Es complicado realizar estudios que tengan en cuenta todas las posibles variantes de la enfermedad y el impacto real de la cirugía, ya que entre otros motivos los enfermos que se operan habitualmente son los de mayor gravedad y a la vez hay pacientes que por su elevada comorbilidad o por el elevado riesgo quirúrgico no se intervienen.

La evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico es de suma importancia, aunque no existe ninguna clasificación que sea perfecta, la aplicación de escalas como el EUROSCORE II (Nashef *et al.*, 2012) permiten valorar el estado clínico del paciente y el riesgo individual.

En la actualidad, el momento quirúrgico se define como emergente si es llevado a cabo en las primeras 24 horas; urgente, en los dos o tres días tras haberse establecido su indicación; o electivo, en caso de realizarse al menos tras una o dos semanas de tratamiento médico.

Un único ensayo aleatorizado llevado a cabo por Kang *et al.* (2012) demostró una reducción significativa en el resultado combinado de muertes intrahospitalarias y eventos embólicos con la cirugía temprana. Para la mayoría de los pacientes con EI, las recomendaciones de cirugía se basan en estudios observacionales y opiniones de expertos. Por tanto, dada su complejidad, la decisión quirúrgica debe ser individualizada considerando el estado general del paciente, sus comorbilidades y la experiencia del equipo quirúrgico.

Las principales indicaciones de cirugía se exponen a continuación (véase Tabla 8):

a. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es la complicación más frecuente, pero a la vez un signo ominoso consecuencia de la destrucción valvular por la infección, a la que le sigue una

evolución aguda y con mala tolerancia hemodinámica que aumenta las tasas de mortalidad en caso de no realizarse tratamiento quirúrgico (55-85% en caso de tratamiento médico frente al 10-35% en caso de cirugía) (Olaison y Pettersson, 2003).

Tabla 8

Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa izquierda (modificada de Habib et al., 2015).

Indicación	Tiempo
Insuficiencia cardiaca	
El aórtica o mitral con regurgitación aguda grave, obstrucción valvular o fistula que provoca edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergente
El aórtica o mitral con insuficiencia valvular aguda u obstrucción valvular que causa síntomas de insuficiencia cardiaca persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica (cierre mitral precoz o hipertensión pulmonar)	Urgente
Infección no controlada	
Infección local no controlada (absceso, pseudoaneurisma, fistula, vegetación grande)	Urgente
Infección causada por hongos o patógenos multirresistentes	Urgente/electiva
Hemocultivos persistentemente positivos pese a un adecuado tratamiento antibiótico	Urgente
El protésica causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK	Urgente/electiva
Prevención de embolias	
El aórtica o mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) después de uno o más episodios embólicos a pesar de antibioterapia adecuada	Urgente
El aórtica o mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia	Urgente
El aórtica o mitral con vegetaciones de tamaño > 30 mm	Urgente
El aórtica o mitral con vegetaciones aisladas de > 15 mm y sin otra indicación para cirugía	Urgente

El: Endocarditis Infecciosa

b. Infección no controlada

Hablamos de infección no controlada cuando persiste la bacteriemia a pesar de un tratamiento antimicrobiano correcto. Puede estar causada por ineficacia del tratamiento o por extensión perivalvular de la infección. Es complicado conocer el impacto de la cirugía en caso de extensión perivalvular ya que generalmente se asocia con insuficiencia cardiaca o embolismos.

Además, algunos microorganismos son extremadamente difíciles de erradicar con tratamiento médico, por lo que se recomienda cirugía valvular en el caso de EI fúngicas y patógenos difíciles de tratar como *P. aeruginosa*.

c. Prevención de embolias

El inicio precoz de un tratamiento antimicrobiano supone una importante disminución del riesgo embólico en los pacientes con EI (Dickerman *et al.*, 2007). El riesgo de embolismos se ha relacionado con diferentes factores, uno de ellos es el tamaño de la vegetación (> 10-15 mm) así como su movilidad y que se encuentre en posición mitral.

Hasta un 30% de los pacientes pueden presentar complicaciones neurológicas, lo que se asocia con un aumento de la mortalidad. Clásicamente se ha retrasado la cirugía de los pacientes con lesiones isquémicas cerebrales secundarias a embolismos, debido a la posibilidad de transformación hemorrágica por la anticoagulación administrada durante la circulación extracorpórea. Sin embargo, el momento en el que realizar la cirugía sigue siendo controvertido. Recientemente se ha publicado un estudio de 857 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico sin transformación hemorrágica en el que no se obtuvo ningún beneficio en el retraso de la cirugía (Barsic *et al.*, 2013).

En los pacientes con infartos de gran tamaño o hemorragia intracraneal se recomienda retrasar la cirugía valvular al menos cuatro semanas.

1.9. PRONÓSTICO

A pesar de los avances médicos y quirúrgicos en el tratamiento de la EI, la mortalidad y morbilidad asociada continúa siendo elevada, tanto en la fase aguda por el tipo de infección y las características basales del paciente, como a medio-largo plazo con el desarrollo de complicaciones como la insuficiencia cardíaca o la afectación neurológica (Selton-Suty *et al.*, 2019).

Dependiendo del estudio clínico analizado, la tasa de mortalidad hospitalaria se sitúa entre el 20 y el 40% (Murdoch *et al.*, 2009), sin cambios en las últimas décadas. Existen varias razones por las que la mortalidad es elevada; el envejecimiento poblacional (Durante-Mangoni *et al.*, 2008), el incremento de los dispositivos intracardiacos (Athan *et al.*, 2012), la virulencia del microorganismo infeccioso y la aparición de resistencias a los antimicrobianos (Arias y Murray, 2009; Wallace *et al.*, 2002).

La identificación de factores pronósticos presentes en el momento del diagnóstico es fundamental ya que permite determinar qué pacientes son de alto riesgo y se pueden beneficiar de una actitud o estrategia más agresiva (Nunes *et al.*, 2018).

Los indicadores de mal pronóstico incluyen:

- Características basales de los pacientes como la edad avanzada que generalmente implica un mayor número de procedimientos invasivos y un uso más restrictivo de la cirugía; o comorbilidades como la diabetes mellitus.
- La localización de la infección, ya que las EI sobre válvula protésica presentan una peor evolución con cifras de mortalidad más elevadas.
- La presencia de complicaciones como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, el shock séptico o la aparición de complicaciones neurológicas.
- El microorganismo causal. *S. aureus*, los hongos y algunos bacilos Gram negativos como *P. aeruginosa* forman parte de los microorganismos más virulentos.
- Hallazgos ecocardiográficos como son las complicaciones perianulares, la insuficiencia valvular severa, la hipertensión pulmonar, la presencia de vegetaciones de gran tamaño y la disfunción protésica severa.

A partir del alta hospitalaria, las principales complicaciones que se pueden presentar en los pacientes con EI son la recurrencia de la infección, la insuficiencia cardíaca residual, la necesidad de cirugía valvular posterior y la muerte (Heiro *et al.*, 2008).

1.9.1. Recurrencias

El riesgo actual de recurrencia se sitúa entre el 2 y el 6% (Thuny *et al.*, 2012; Alagna *et al.*, 2014).

Hay dos tipos de recurrencia, uno es la recaída que se refiere a un episodio repetido de infección causado por el mismo microorganismo y otro tipo de recurrencia es la reinfección que estará producida por un microorganismo diferente. En general, una recurrencia causada por la misma especie de microorganismo en los primeros seis meses después de la infección inicial se considera una recaída, mientras que los episodios más tardíos señalan a una reinfección (Chu *et al.*, 2005).

Los factores asociados a una mayor tasa de reinfecciones son los siguientes (Heiro *et al.*, 2008):

- Tratamiento antimicrobiano inadecuado.
- Duración insuficiente del tratamiento.
- Existencia de un foco infeccioso persistente.

Los pacientes con una reinfección tendrán un mayor riesgo de muerte y de necesidad de sustitución valvular quirúrgica (David *et al.*, 2007).

1.9.2. Seguimiento a corto plazo

Una vez que el paciente haya concluido el tratamiento, se deberá realizar un seguimiento clínico y ecocardiográfico regular durante el primer año para vigilar la aparición de insuficiencia cardiaca secundaria (Botelho *et al.*, 2009). También se recomienda la toma de muestras de sangre para analítica básica (recuento leucocitario, PCR...) y la realización de hemocultivos de forma sistemática y ante cualquier sospecha clínica de recurrencia (Habib *et al.*, 2015).

1.9.3. Pronóstico a largo plazo

En el pronóstico a largo plazo, la supervivencia tras concluir el tratamiento se encuentra entre el 80 y el 90% a un año, del 70 al 80% a los dos años y de un 60 al 70% a los cinco años (López *et al.*, 2007; Martínez-Sellés *et al.*, 2008; Mothles *et al.*, 2011).

Este aumento de mortalidad es especialmente elevado en los primeros años de seguimiento, lo que puede explicarse por la aparición de complicaciones tardías como la insuficiencia cardiaca, al riesgo aumentado de recurrencias y la mayor vulnerabilidad del paciente (Ternhag *et al.*, 2013).

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1. PLANTEAMIENTO

La EI es una enfermedad relativamente frecuente y con una tasa de mortalidad elevada. Existen diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas en función del paciente y del microorganismo causal de esta enfermedad.

La descripción detallada y el análisis de los factores de riesgo, de las características clínicas y ecocardiográficas, de los agentes causales y de las complicaciones de los episodios de EI de los últimos años en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) permitirá conocer las particularidades de esta enfermedad en nuestro medio y diseñar estrategias preventivas y terapéuticas para optimizar su manejo y mejorar su pronóstico. La evaluación y comparación de las diferentes técnicas microbiológicas utilizadas para el diagnóstico de la EI permitirá conocer el rendimiento de cada una de ellas y mejorar los algoritmos diagnósticos. El estudio de la eficacia *in vitro* de nuevos antibióticos y combinaciones frente a aislados bacterianos procedentes de pacientes con EI, aportará datos para el conocimiento del potencial papel que estos fármacos pueden tener en el manejo inicial de esta enfermedad.

2.2. OBJETIVOS

De acuerdo con ello, los objetivos abordados en la presente tesis fueron:

- Describir y analizar las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de la cohorte de pacientes con EI atendidos en el HUCA en el periodo 2015-2019.
- Comparar las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y pronósticas de las EI producidas por *Enterococcus* spp. frente a las EI causadas por el resto de microorganismos.
- Desarrollar modelos basados en *machine learning* para predecir el microorganismo/grupo de microorganismos responsables de la EI.
- Comparar las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA para el diagnóstico etiológico de la enfermedad.

- Evaluar la actividad “*in vitro*” de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole) y sus combinaciones con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de EI posible o definida según los criterios de Duke atendidos en el HUCA durante el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

El manejo clínico de los pacientes se llevó a cabo según el criterio del médico responsable siguiendo las recomendaciones internacionales de guías clínicas y expertos.

3.2. ÁMBITO

El estudio fue llevado a cabo en el HUCA, hospital público de tercer nivel de aproximadamente 1000 camas, perteneciente a la red sanitaria del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Es el centro de referencia de los hospitales comarcales de la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias y cuenta con un Grupo para el Estudio de la Endocarditis Infecciosa que forma parte del grupo nacional Grupo de Apoyo al Manejo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares (GAMES-SEICAV).

El Grupo de estudio está integrado por especialistas en Cardiología, Cirugía Cardíaca, Medicina Intensiva, Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, lo que favorece el abordaje multidisciplinar del paciente.

3.3. COMITÉ DE ÉTICA

Con el fin de mantener el anonimato de los pacientes y de acuerdo con la ley de protección de datos, los pacientes sólo se identificaron con un código numérico.

Además, la información recogida de cada paciente corresponde a la práctica clínica habitual y no se realizó ninguna prueba diagnóstica ni tratamiento fuera de su indicación clínica.

El proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Principado de Asturias (nº 210/18) con un dictamen favorable (véase Anexo I).

3.4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

3.4.1. Recogida de datos

El proceso clínico de cada paciente fue revisado a través de la historia clínica electrónica (Cerner Millenium) en la que se incluyen los informes clínicos y resultados del proceso asistencial completo.

La recogida de los datos fue llevada a cabo a través de un cuestionario informatizado que incluye variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas, analíticas y quirúrgicas. Estas variables habían sido definidas antes del inicio de la recogida de datos y para ello se utilizó como modelo el protocolo de estudio del GAMES (véase Anexo II).

3.4.2. Variables analizadas

A continuación, se exponen con mayor detalle las variables recogidas en el estudio.

Los episodios de EI por un mismo microorganismo en un paciente tras finalizar el ciclo de tratamiento antibiótico correcto, con estudios de imagen sin evidencia de enfermedad y hemocultivos de control negativos, se consideraron como casos independientes.

3.4.2.1. Variables epidemiológicas

1. Datos demográficos: edad, sexo y año de nacimiento.
2. Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia.
3. Antecedentes médicos o presencia de enfermedad subyacente: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), historia de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad

cerebrovascular, patología renal o hepática, neoplasias o inmunodeficiencias previas.

La insuficiencia cardíaca fue definida de acuerdo con los criterios de Framingham (McKee *et al.*, 1971) y evaluada tanto al ingreso como en el seguimiento de los pacientes.

Para la evaluación al ingreso del tipo y gravedad de las comorbilidades del paciente, se utilizó el Índice de Charlson (Charlson *et al.*, 1987) simple y ajustado por edad (véase Tabla 9).

Tabla 9

Índice de Charlson. Componentes y puntuación (modificado de Charlson et al., 1987).

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	6

4. Estatus valvular previo al episodio: válvula natural, reparación valvular, reemplazamiento mecánico o bioprotésico.
5. Cardiopatía previa con presencia de daño estructural valvular previo al episodio (reumática, degenerativa-calcificada, prolapso-mixoide, congénita).

Estudio basado en los hallazgos ecocardiográficos previos, en caso de estar disponibles.

6. Factores predisponentes de EI: Además de los comentados previamente, el implante previo de dispositivos de electroestimulación (marcapasos o desfibriladores), los procedimientos o intervenciones a los que fuera sometidos el paciente (dentales, respiratorios, digestivos, genitourinarios, el implante de catéteres intravasculares o cirugía previa) y el contacto con el sistema sanitario.
7. Se clasificaron las EI como definitivas, posibles o no probables siguiendo los criterios modificados de Duke (Li *et al.*, 2000), que tal y como se mencionó en la introducción del trabajo se basan en criterios clínicos, microbiológicos, anatomopatológicos y de imagen.
8. El tipo de EI se definió según el lugar de adquisición como:
 - Adquisición comunitaria: bacteriemia diagnosticada al ingreso hospitalario o durante las primeras 48 horas.
 - Adquisición hospitalaria: bacteriemia en pacientes que se encontraban hospitalizados durante el inicio de los síntomas.
 - Asociada con el sistema de salud o cuidados sanitarios en el caso de bacteriemias diagnosticadas en pacientes institucionalizados, en hemodiálisis, o que reciben de forma ambulatoria tratamiento intravenoso.
9. El tipo de EI según la localización y estado valvular se definió como endocarditis sobre válvula natural, válvula protésica (precoz la ocurrida en el primer año de la cirugía y tardía a partir del primer año de recambio valvular) o implante endovascular.

3.4.2.2. Variables clínicas y evolutivas

1. Forma de presentación.
2. Marcadores clínicos de EI durante el episodio: fiebre, aparición de un nuevo soplo o empeoramiento del previo, esplenomegalia, glomerulonefritis y fenómenos vasculares (Nódulos de Osler, manchas de Roth, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway o hemorragias en astilla).
3. Parámetros de laboratorio habituales: velocidad de sedimentación glomerular (VSG), factor reumatoide y proteína C reactiva (PCR).
4. Complicaciones: fallo cardíaco, infarto de miocardio, aneurisma micótico, embolismos, anomalía de la conducción, shock, insuficiencia renal o sepsis.

Se analizó la necesidad de aminas, diálisis o soporte ventilatorio.

5. Estudio de diseminación de la enfermedad por la presencia de abscesos viscerales, artritis séptica u osteomielitis.
6. Estancia hospitalaria y mortalidad.

3.4.2.3. *Variables microbiológicas*

Se analizaron los criterios microbiológicos:

1. Microorganismo causal.
2. Número total de hemocultivos extraídos.
3. Número de hemocultivos positivos, identificación de los microorganismos aislados y antibiograma/antifungigrama con las sensibilidades a los antibióticos ensayados. En los aislamientos de *Enterococcus* spp. se recogieron datos de presencia o no de alta resistencia a gentamicina y/o estreptomicina.
4. Infección polimicrobiana.
5. Bacteriemia persistente, definida como la persistencia de hemocultivos positivos durante más de una semana a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado y tras haberse excluido la presencia de otros focos de infección.

3.4.2.4. *Variables ecocardiográficas*

Se recogieron los hallazgos encontrados tras la realización de ETT o ETE describiendo la localización de la infección, la presencia de vegetaciones o signos de complicaciones intracardiacas como abscesos, pseudoaneurismas, dehiscencia protésica, fístulas o perforación valvular.

3.4.2.5. *Variables terapéuticas*

Todos los pacientes recibieron tratamiento empírico inicial tras la extracción de hemocultivos y de acuerdo con el tipo de EI, ajustándose la pauta antimicrobiana según los protocolos tras conocer los resultados microbiológicos.

Se analizaron variables relacionadas con el tratamiento antimicrobiano como la combinación de antibióticos empleada y duración del tratamiento en global y previamente a la cirugía.

Se evaluó el tratamiento quirúrgico a través del estudio del número de casos que precisaron consulta con cirugía cardiovascular, los motivos de indicación quirúrgica, si esta se aceptó o se rechazó, y las complicaciones posteriores derivadas de la misma.

Para valorar el riesgo de mortalidad previo a la cirugía se utilizaron las escalas European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) y Log EuroSCORE (Roques *et al.*, 2003; Barili *et al.*, 2016).

Se determinaron como motivos de indicación quirúrgica los siguientes:

1. Signos de insuficiencia cardiaca izquierda.
2. Embolias sistémicas de repetición a pesar de tratamiento antibiótico adecuado.
3. Endocarditis protésica precoz o tardía.
4. Regurgitación valvular grave o dehiscencia protésica.
5. Presencia de signos de invasión miocárdica (BAV, imagen de absceso perivalvular o fístula aortocavitaria).
6. Persistencia de cuadro séptico.
7. Infecciones por microorganismos agresivos como *S. aureus*, *S. agalactiae*, hongos filamentosos, levaduras, *Pseudomonas* spp., Enterobacterias u hongos filamentosos y levaduras.
8. Recidiva de la EI: definida como la reaparición de hemocultivos positivos para el microorganismo causal en los primeros tres meses tras haber finalizado el tratamiento.

Respecto a la cirugía practicada se recogieron los siguientes datos:

1. Presencia de vegetaciones y envío de muestras a anatomía patológica y/o microbiología para la realización de cultivos valvulares.
2. Tipo de intervención realizada: reparación o reemplazo por prótesis mecánica o biológica; cirugía no valvular (retirada de cable de marcapasos o desfibrilador).
3. Tiempo de cirugía desde el ingreso hospitalario, definida como emergente la realizada en las primeras 24 horas, urgente entre las 24 y 72 horas y de elección en caso de ser llevada a cabo después de las primeras 72 horas.
4. Complicaciones postquirúrgicas: Fracaso hemodinámico, sangrado del lecho quirúrgico y necesidad de reintervención, sepsis por catéter, mediastinitis, neumonía asociada a la ventilación mecánica, bloqueo cardiaco con necesidad de implante de marcapasos definitivo, ictus isquémico o hemorragia cerebral, debilidad muscular.

3.4.2.6. Seguimiento

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante el año posterior al alta hospitalaria mediante la consulta ambulatoria en el Servicio de Enfermedades Infecciosas o Cardiología. La valoración clínica incluyó el examen físico, la toma de hemocultivos y la realización de estudio de imagen con el fin de analizar las secuelas o evolución de la infección. En el caso de que los hemocultivos fueran negativos se consideró al enfermo curado. Si por el contrario se obtenía un resultado positivo para el mismo germen en los primeros tres meses de evolución se consideró como recidiva y posteriormente a este período de tiempo se trató como una reinfección.

Algunos casos precisaron de tratamiento quirúrgico, como consecuencia de la progresión de su cardiopatía de base o por las repercusiones hemodinámicas generadas por las lesiones valvulares de la propia EI.

3.4.3 Procedimientos

3.4.3.1. Pruebas complementarias

Electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma, bioquímica y pruebas de imagen como TC cerebral o toracoabdominal y PET TC.

3.4.3.2. Técnicas microbiológicas de rutina

Comprende todas las actuaciones realizadas en el Servicio de Microbiología en relación con las muestras biológicas obtenidas del paciente y procesadas según los protocolos habituales del laboratorio de microbiología.

Los hemocultivos (aerobios y anaerobios) se procesaron siguiendo los procedimientos recomendados por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), en incubadores automáticos BacT/Alert® PF (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) durante un periodo de tiempo de dos semanas (Rodríguez *et al.*, 2017). En caso de obtener crecimiento, tras la visualización mediante tinción de Gram, se realizaron subcultivos en medios estándar en función del microorganismo observado incluyendo agar sangre, agar chocolate, agar Sabouraud y/o CHROMID® (bioMérieux).

La identificación bacteriana o fúngica se realizó mediante espectrometría de masas MALDI TOF MS (Bruker® Daltonics Bremen, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. El estudio de sensibilidad a los antibióticos fue llevado a cabo mediante el sistema automático Microscan (Beckman Coulter, Brea, CA).

En el caso de que los hemocultivos fueran negativos, se realizaron estudios serológicos. Para el diagnóstico de *Brucella* spp. se realizó la prueba de inmunocaptura-aglutinación (Brucellacapt®, Vircell). Para *Chlamydia* spp., *Bartonella* spp. y *C. burnetti*, se empleó la inmunofluorescencia indirecta (Vircell). Para la interpretación de los resultados de este último se utilizaron los criterios del Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Un título de anticuerpos contra antígenos de fase I mayor de 1:800 se consideró diagnóstico de infección crónica. Un cambio de al menos cuatro veces en los títulos de IgG contra antígenos de fase II entre dos determinaciones separadas entre tres y seis semanas, se consideró diagnóstico de infección aguda.

Con relación al cultivo de muestras valvulares, se realizó según los procedimientos recomendados por la SEIMC (de Cueto López *et al.*, 2015). En la mayoría de los casos se complementó con el estudio de PCR del gen codificante del ARNr 16S bacteriano. El ADN bacteriano se extrajo utilizando MagCore (RBC Bioscience, New Taipei City, Taiwán). La amplificación y posterior secuenciación del gen se realizó tal y como se había descrito anteriormente (Xu *et al.*, 2003).

Los resultados de las secuencias se compararon con datos de dos bases de datos diferentes disponibles *online*: Blast (Basic Local Alignment Search Tool) y leBIBI (Quick Bioinformatic Phylogeny of Prokaryotes—v 1.1).

3.4.3.3. Técnicas ecocardiográficas

De forma rutinaria ante la sospecha de EI se realizó un estudio de ETT y/o ETE comparándose la información que aportaba cada uno de ellos.

La ETE se llevó a cabo en caso de alta sospecha clínica con estudio transtorácico negativo así como para una mejor evaluación de las complicaciones valvulares.

En caso de evolución favorable o tras la intervención quirúrgica se realizó un nuevo estudio para valorar el grado de lesión valvular residual. Se repitió el estudio ecocardiográfico en caso de sospecha de complicación intracardiaca por persistencia de la bacteriemia, empeoramiento del estado hemodinámico o aparición de trastornos de la conducción.

3.4.3.4 Otros procedimientos

Se realizaron otras pruebas diagnósticas como TC cardiaco/PET TC ante la sospecha de complicaciones.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.5.1. Análisis general

Los datos y variables recogidas se analizaron a través del programa R versión 3.3.2.

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias relativas y absolutas y su comparación se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado o test de Fisher en aquellos casos en los que la frecuencia fue inferior a cinco observaciones.

Para determinar la normalidad de las variables a analizar se realizó la técnica de Shapiro-Wilks.

Las variables cuantitativas continuas que seguían una distribución normal se presentaron como media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas continuas no normales se describieron mediante mediana y rango intercuartílico. La comparación para el cálculo del p valor se realizó mediante la prueba T de Student en el caso de simetría y el test de Kruskal-Wallis en el caso de variables asimétricas.

Se calcularon los odds ratios ajustados con los intervalos de confianza (IC) al 95% para cada variable. Todos los tests fueron bilaterales, y se consideraron como estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

3.5.2. Modelos de clasificación – *machine learning*

Para valorar la influencia de las variables recogidas en el desarrollo de la EI, inicialmente se realizó un análisis univariable según los test previamente recogidos.

Posteriormente, para poder llevar a cabo el desarrollo de los modelos de clasificación se utilizó *machine learning* o aprendizaje automático, que consiste en una serie de predicciones para el reconocimiento de patrones. El aprendizaje automático no requiere suposiciones previas sobre las relaciones subyacentes entre las variables. Solo debe ingresar todos los datos de los que se disponga, datos que procesa el algoritmo para descubrir patrones con los cuales se pueden hacer predicciones sobre el nuevo conjunto de datos. Generalmente se aplica a conjuntos de datos de gran dimensión dado que cuanto mayor número de datos tenga, más precisa será su predicción y poder discriminatorio.

A continuación, se describen los pasos empleados para su realización, así como una breve explicación de las métricas analizadas.

En primer lugar, se realizó una clasificación de las EI por grupos de microorganismos en función de su virulencia:

1. SCN
2. *S. aureus/S. lugdunensis*
3. Estreptococos del grupo viridans
4. *Enterococcus* spp.
5. Negativo
6. Otros
7. *Enterobacterias* y bacilos Gram negativos no fermentadores
8. Estreptococos beta hemolíticos
9. Polimicrobiana
10. Levaduras

En segundo lugar, fue necesario conocer la lista de factores o variables significativas a través del análisis univariable previamente descrito. Como primera fase del modelo de aprendizaje automático se realizó una imputación de datos vacíos. Es decir, para aquellos factores considerados con valores desconocidos se imputó un valor por defecto utilizando el valor más frecuente o la categoría que indica No documentado.

Posteriormente se realizaron seis modelos de clasificación:

- 1) Modelo de clasificación multi-clase (multi-familia de microorganismos): Para ello se utilizó un clasificador logístico multinomial con el objetivo de a partir de unos factores seleccionados, predecir la familia de microorganismo que causa la EI.
- 2) Modelo logístico de clasificación binaria entre endocarditis enterocócica y no enterocócica con el objetivo de predecir la probabilidad de que el microorganismo causal sea *Enterococcus* spp. o no y los factores causales.
- 3) Modelo logístico de clasificación binaria entre *S. aureus/S. lugdunensis* y resto de microorganismos con el objetivo de predecir la probabilidad de que el microorganismo causal sea *S. aureus/S. lugdunensis* o no, y los factores causales.
- 4) Modelo logístico de clasificación binaria entre SCN y el resto de microorganismos.
- 5) Modelo logístico de clasificación binaria entre estreptococos del grupo viridans y otros microorganismos.

- 6) Modelo logístico de clasificación comparando *Enterococcus* spp. versus *S. aureus/S. lugdunensis*.

Para la generación del modelo se realizó un Split 80-20 del conjunto de datos. El 80% de los datos se utilizaron para entrenar el modelo, y el 20% restante para su posterior validación. Para el entrenamiento se empleó una cross-validation del tipo Leave-one-out, mecanismo recomendado cuando existe un bajo número de datos. De esta forma se puede tener una buena medida del error, reducir riesgo de sobreajuste en los datos y determinar si el modelo tiene buena capacidad de extrapolación de resultados ante pacientes nuevos.

La selección de factores se basó en el análisis de la sección anterior. El ranking de importancia vino determinado por el algoritmo.

En cuanto a los resultados, se aportan métricas tanto en el conjunto de entrenamiento como en la validación. Las métricas empleadas son: Accuracy, Kappa, Sensitivity (Recall), especificidad, precisión y área bajo la curva - curva de características operativas del receptor (AUC-ROC). A continuación, se definen:

1. Accuracy: Porcentaje de pacientes con familia de microorganismo clasificada correctamente. Es la medida más directa de la calidad de los clasificadores. Es un valor entre 0 y 1, que es mejor a mayor valor. Aunque se trata de una métrica muy intuitiva en ocasiones su uso puede no ser apropiado, siendo necesario que las clases de variables de destino en los datos se encuentren balanceadas o equilibradas.
2. Kappa: Calidad de la clasificación según la estadística Kappa propuesta por Landis and Koch que mide el grado de concordancia. Puede ser clasificada como: 0.00-0.20 = ligera; 0.21-0.40 = imparcial; 0.41-0.60 = moderada; 0.61-0.80 = significativa; y 0.81-1.00 = casi perfecta.
3. Sensibilidad (Tasa de verdaderos positivos): Se refiere a la proporción de predicciones del microorganismo analizado (clase positiva) respecto a aquellos que realmente pertenecen a ese microorganismo.
4. Especificidad (Tasa de verdaderos negativos): Se refiere a la proporción de predicciones de pacientes sin el microorganismo analizado (clase negativo) respecto a aquellos que realmente no pertenecen a ese microorganismo.

5. Precisión: Proporción de pacientes correctamente clasificados con clase positiva (microorganismo analizado) frente a todos los pacientes predichos con clase positiva.
6. ROC: Es un indicador de la bondad de un modelo en separar un sistema binario. Se obtiene al trazar la sensibilidad frente a la tasa de falsos positivos (1 – especificidad). Esta curva permite visualizar el equilibrio entre la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos. El AUC es una medida agregada del rendimiento de un clasificador binario en todos los valores de umbral posibles. El AUC calcula el área bajo la curva ROC y, por tanto, está entre 0 y 1. Una forma de interpretar el AUC es como la probabilidad de que el modelo clasifique un ejemplo positivo aleatorio más que un ejemplo negativo aleatorio. Cuanto mayor sea el AUC de un modelo, mejor será. Si es igual a 1 la separación será perfecta. Si es igual a 0.5, el modelo no es capaz de distinguir entre 2 clases.

3.6. ESTUDIO DE SENSIBILIDAD A CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN

El estudio de la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos a los antimicrobianos es uno de los requisitos necesarios en la elección del tratamiento médico de las enfermedades infecciosas (Martínez-Martínez, 2003). Este estudio se realiza mediante las pruebas de sensibilidad bacteriana o antibiograma cuyo objetivo es la evaluación en el laboratorio de microbiología de la respuesta de una cepa bacteriana a uno o varios antimicrobianos de uso habitual (Cantón, 2010). Con los antibiogramas cuantitativos se puede determinar la CMI que es la concentración más baja de antibiótico que inhibe el crecimiento macroscópico de un microorganismo en condiciones normalizadas (Cercenado y Saavedra-Lozano, 2009).

En la actualidad se dispone de diferentes métodos que permiten conocer la actividad *in vitro* de los microorganismos y determinar la CMI de forma manual o automatizada siendo los principales:

1. Métodos de difusión: Etest
2. Métodos de dilución en medio sólido o líquido: Micro y macrodilución

3.6.1. Técnica de difusión en gradiente (Etest)

Este método, conocido como E-test emplea la técnica de difusión (García Rodríguez *et al.*, 2000) y presenta una buena correlación en general con los métodos basados en microdilución (Brown y Brown, 1991).

En el presente trabajo, para evaluar la actividad *in vitro* de ceftarolina y ceftobiprole, se utilizó el método de difusión de tipo Etest (LioChem Inc, Madrid, Spain). Consiste en una tira de plástico que contiene una concentración decreciente de un antimicrobiano y que se coloca en la superficie de una placa de agar previamente inoculada por el microorganismo a estudio produciéndose de forma inmediata una difusión del antibiótico desde la tira hasta el agar. Mediante su lectura directa, se puede determinar la CMI del microorganismo (García Rodríguez *et al.*, 2000).

3.6.1.1. Procedimiento general del estudio

Se estudiaron los aislados bacterianos Gram positivos procedentes de hemocultivos y/o cultivos de válvula cardiaca de todos los casos de EI del periodo de estudio, siempre y cuando se hubieran detectado por cultivo y estuvieran disponibles en el cepario del Servicio de Microbiología Clínica del HUCA, un total de 77. Los aislados fueron identificados nuevamente mediante MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik) a partir del subcultivo para comprobar que no hubiera contaminaciones o errores con el etiquetado de las cepas.

Las CMI para ceftarolina y ceftobiprole fueron determinadas utilizando las tiras de E-test (LioChem). En el caso de la ceftarolina, los resultados para *S. aureus* se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte de las guías americanas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2020). En el caso del ceftobiprole, los resultados para *S. aureus* se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte recomendados por las guías europeas del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Dada la ausencia de puntos de corte para SCN en las guías americanas, se utilizaron los puntos de corte *non species related*.

3.6.1.2. Materiales

- Tubo de suero fisiológico (NaCl estéril al 0.9% dispensado en tubos de vidrio desechables).
- Hisopos estériles desechables con punta de algodón.

- Turbidímetro (MicroScan TurbidityMeter, Beckman Coulter).
- Medio de cultivo: Placas con medio estándar de antibiogramas Mueller-Hinton ajustado en cationes (MH-CA). Para determinados microorganismos exigentes como los estreptococos se utilizaron placas de cultivo con agar MH con sangre de cordero al 5% (MHS).
- Tiras de E-test: Tira de plástico no poroso de 6 cm de largo por 5 mm de ancho que incorpora un gradiente predefinido de antimicrobiano equivalente a 15 diluciones.
- Incubadora a aire ambiente a 35 ± 2 °C (Incubación en atmósfera de CO₂, necesario para el crecimiento de algunos microorganismos).
- Otros: pinzas, tijeras, mezclador de vórtex.

3.6.1.3. Método de realización

a. Preparación del inóculo

A partir de una placa de cultivo tras 18 a 24 horas de incubación, se cogieron varias colonias con un asa de siembra y se ajustó el inóculo a una turbidez equivalente al 0.5 de la escala de McFarland en el tubo con suero salino. Posteriormente se agitó en un agitador vórtex durante 15-20 segundos.

b. Inoculación de las placas

Antes de que transcurrieran 15 minutos de haber ajustado el inóculo, se introdujo un escobillón dentro de la suspensión y al retirarlo se rotó varias veces contra la pared del tubo por encima del nivel del líquido con la finalidad de eliminar el exceso de inóculo.

Se inocularon las placas de MH de forma homogénea, deslizando el escobillón por la superficie del agar tres veces, rotando la placa unos 60° cada vez y pasándola por último por la periferia del agar para conseguir una siembra uniforme.

Se dejó absorber el inóculo de 10 a 15 minutos para asegurarse que la superficie del agar estuviera completamente seca antes de aplicar las tiras.

c. Aplicación de las tiras de Etest

Utilizando unas pinzas estériles se colocó la tira de Etest sobre la superficie de agar con una determinada orientación en la que la concentración máxima quedó cercana

al extremo de la placa. Previamente a la colocación de las mismas, se dejaron atemperar a temperatura ambiente.

Inmediatamente a su aplicación, se produce la difusión del antibiótico, creándose de este modo a lo largo de la tira un gradiente exponencial de las concentraciones del antimicrobiano.

d. Incubación de las placas invertidas

Las placas se incubaron inmediatamente en estufa durante 18-24 horas a 35°C.

3.6.1.4. Lectura de las placas

Tras la incubación de las placas, se puede observar una zona de inhibición elipsoidal y simétrica alrededor de la tira (véase Figura 4). La lectura de la CMI se realizó en el punto de intersección entre el borde de inhibición de la elipse y la tira con el antimicrobiano.

Las zonas de los medios transparentes se deben medir sobre el reverso de la placa y los medios que contienen sangre sobre la superficie del agar.

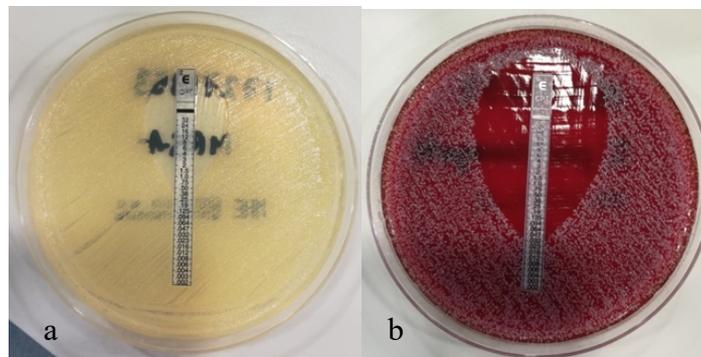


Figura 4. *Antibiograma mediante E-test directo de una muestra de sangre de un paciente con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* (a) y *Streptococcus parasanguinis* (b). El medio utilizado contiene en (b) sangre de carnero necesaria para el crecimiento. Se observa en ambos casos una elipse de inhibición con la tira de la ceftarolina, con un punto de intersección que representa el valor de CMI.*

3.7. ESTUDIO *IN VITRO* DE LAS COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

El propósito de estudiar combinaciones de antimicrobianos es determinar si la actividad conjunta de la mezcla de ellos es mayor, igual o inferior que la actividad por separado de cada uno de ellos (Jenkins y Schuetz, 2012).

Para evaluar la actividad conjunta es necesario conocer previamente la CMI para cada uno de los antimicrobianos por separado. Una vez conocida, se determinará la actividad de las combinaciones mediante el empleo de pruebas *in vitro* más complejas que se exponen a continuación. Entre las técnicas disponibles en los laboratorios de microbiología clínica destacan (Canut *et al.*, 2020):

1. Combinación con tiras de gradiente de concentración antibiótica cruzadas: el método más sencillo, pero menos preciso y riguroso.
2. Técnica del tablero de ajedrez.
3. Curvas de muerte bacteriana: el método de referencia y el único procedimiento que se encuentra estandarizado.

Las técnicas disponibles permiten considerar la interacción de varios antimicrobianos como sinérgica, indiferente o antagonista independientemente de la metodología empleada:

- Sinergia: interacción positiva en la que la suma de la actividad de cada uno de los antimicrobianos es significativamente mayor que la actividad esperada para cada uno de ellos por separado.
- Antagonismo: interacción negativa en la que el efecto de la combinación de antimicrobianos es significativamente menor que el efecto de cada uno de ellos por separado.
- Indiferencia: no existen diferencias entre el efecto de la combinación de antimicrobianos y la actividad del más activo de la combinación.

A continuación, se realiza la descripción de las dos técnicas empleadas en nuestro trabajo para el estudio del comportamiento de la combinación de antimicrobianos.

3.7.1. Técnica del tablero de ajedrez (Checker-board titration)

Esta técnica es una de las más empleadas en el estudio de la actividad combinada de los antimicrobianos, por la facilidad en cuanto a su realización y a la interpretación de los resultados. Recibe su nombre porque los pocillos que se utilizan y por tanto sus resultados, se representan de forma similar a la de un tablero de ajedrez.

A través de este procedimiento se valora el comportamiento de la combinación de diferentes antimicrobianos mediante microdilución en caldo, empleando para ello múltiples diluciones en concentraciones superiores o inferiores a la CMI de cada uno de los antimicrobianos frente al microorganismo a estudio. El intervalo de concentraciones debe abarcar un rango relevante desde el punto de vista clínico, por lo que habitualmente se emplean cuatro o cinco diluciones por debajo de la CMI y dos o tres diluciones por encima. Una vez diseñado, el método consiste en una serie de columnas en las que cada tubo o pocillo contiene la misma cantidad de un antibiótico A que está diluido a lo largo del eje x (abscisas) y filas en las que cada tubo o pocillo contiene la misma cantidad de un antibiótico B que está diluido a lo largo del eje y (ordenadas) cuyo resultado es que en cada tubo o pocillo hay dos antibióticos con dos concentraciones.

Conocidas las nuevas CMI del compuesto A en presencia de B y viceversa se determina la concentración inhibitoria fraccional (CIF), una expresión matemática que se usa para determinar el tipo de efecto resultante de la combinación (Leclercq *et al.*, 2013).

3.7.1.1. Materiales

- Vórtex para homogeneizar el contenido de los tubos.
- Micropipetas con puntas estériles desechables.
- Placas de agar sangre o del medio que precise el microorganismo.
- Tubos de eppendorf de 2 ml.
- Placas de microtitulación de 96 pocillos de poliestireno con fondo redondo.
- Caldo de cultivo MHB-CA.
- Incubadora de aire ambiente a $35 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Turbidímetro (MicroScan TurbidityMeter, Beckman Coulter).

3.7.1.2. Método de realización

- a. Preparación de la solución primaria de antibiótico:

Se seleccionaron los antibióticos más utilizados en las pautas iniciales de tratamiento para la EI.

- Se pesaron 10,24 mg de la sustancia pura de antibiótico en polvo y a continuación el compuesto se disolvió en 2 ml del medio disolvente adecuado según las indicaciones del laboratorio fabricante y del CLSI (2009) (véase Tabla 10).
En el caso de la disolución del ceftobiprole, por cada 1,5 mg de antimicrobiano se utilizaron 100 µl de DMSO 100% y 10 µl de ácido acético glacial. Posteriormente se vorteoó y se diluyó en 1 ml de agua destilada.

Tabla 10

Medios disolventes para cada uno de los antimicrobianos empleados.

Antimicrobiano	Disolvente
Ceftarolina	DMSO 30%
Rifampicina	DMSO 100% o metanol
Gentamicina	Agua
Daptomicina	Agua
Ampicilina	Agua
Amikacina	Agua
Ceftobiprole	Dimetilsulfóxido 100% y ácido acético glacial

- Se mezclaron los 2 ml de la solución de antibiótico con 8 ml de medio MHB-CA para obtener una concentración de 1.024 mg/L.
En el caso de la daptomicina el medio MHB-CA se suplementó con calcio (50 mcg/ml de cloruro cálcico).
- Se realizaron las diluciones apropiadas para conseguir las concentraciones deseadas en los tubos (véase Figura 5). El volumen que se dispensó en los tubos fue de 1 ml, posteriormente en los pocillos de microtítulo fue de 50 µl.

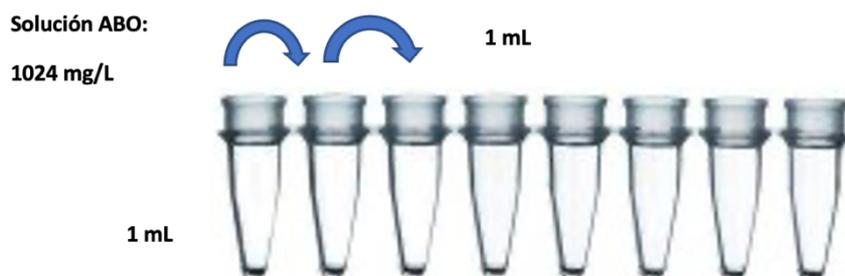


Figura 5. *Proceso de dilución del antimicrobiano.*

b. Preparación del inóculo bacteriano:

Se utilizaron tres cepas representativas de los siguientes microorganismos obtenidas de los pacientes con EI de la colección del Servicio de Microbiología del HUCA:

- SARM

- *E. faecalis*

- *P. aeruginosa*

A partir de un cultivo puro de 24 horas, se preparó una suspensión bacteriana en NaCl al 0,9% estéril para obtener una turbidez equivalente a una escala de McFarland 0.5 (aproximadamente 1.5×10^8 UFC/ml).

Se transfirieron 100 mcl de la suspensión a 10 ml de MHB-CA para obtener una concentración bacteriana final de aproximadamente 1.5×10^6 UFC/ml.

c. Cálculo de la CMI de cada antimicrobiano por separado para cada una de las cepas

Se cuantificó la actividad *in vitro* de los antimicrobianos en placas de microtitulación y mediante el método de microdilución, que se basa en la determinación del crecimiento visible del microorganismo en presencia de concentraciones crecientes del antimicrobiano, diluido en el medio de cultivo.

d. Preparación de la placa para cada antibiótico de forma individual:

Las pruebas se llevaron a cabo en una microplaca de microtitulación de poliestireno de 96 pocillos (véase Figura 6) y la preparación del rango de dilución de cada antibiótico se realizó como se muestra a continuación:

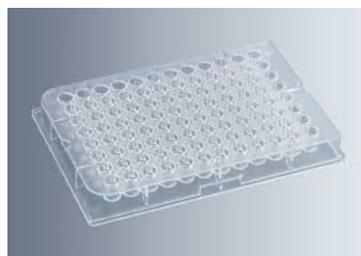


Figura 6. *Placa de microtitulación de poliestireno.*

- Se transfirieron 100 mcl de la solución de antibiótico a todos los pocillos de la columna 1 a una concentración definida según el antibiótico empleado.

- En las columnas 2 a 12 se transfirieron 50 mcl de medio MHB-CA.
- Se realizaron diluciones seriadas a la mitad, para lo cual mezclando mediante micropipeteo se traspasan 50 mcl de la solución de antibiótico de la primera columna a la segunda columna, y así sucesivamente hasta llegar a la columna 11. Los 50 mcl adicionales de ésta se descartaron para obtener un volumen final en cada pocillo de 50 mcl.

e. Preparación de la placa de microtitulación para la evaluación conjunta de dos antibióticos:

En el eje X se añadieron 25 mcl de las diluciones del antimicrobiano A en las siguientes concentraciones: 0; 0,03; 0,06; 0,12; 0,25; 0,50; 1, 2 y 4 veces la CMI.

En el eje Y se añadieron 25 mcl de las mismas diluciones para el antimicrobiano B, de forma que la primera casilla es la correspondiente a 0 x CMI de los dos antimicrobianos. De esta manera quedan representadas todas las posibles combinaciones de las diluciones de los dos antimicrobianos, además de un control (primera casilla).

f. Adición de la suspensión bacteriana:

50 mcl de suspensión bacteriana de la cepa a evaluar se añadieron a cada pocillo, de manera que después de mezclar la suspensión bacteriana con el medio reactivo, la concentración final de bacterias era de aproximadamente 5×10^5 UFC/ml en cada pocillo.

g. Incubación de la placa:

A continuación, se incubó la placa a 35-37° C durante 16-24 horas.

3.7.1.3. Lectura de las placas

La lectura se determinó a través de la turbidez observada a simple vista como indicador de crecimiento bacteriano. Una vez comprobada la presencia de crecimiento en el tubo o pocillo control se determinó la CMI, correspondiente al primer tubo o pocillo en el que se produjo una inhibición del crecimiento macroscópico del microorganismo estudiado.

Además de determinar la CMI de los antibióticos solos y en combinación, la expresión matemática de los resultados con esta técnica es la CIF que resulta de la suma de la CIF individual de cada compuesto (cociente entre la CMI del antimicrobiano en combinación y de forma individual), según la siguiente fórmula:

$$\text{CIF} = \text{CIF (A)} + \text{CIF (B)} = \text{A/CMI (A)} + \text{B/CMI (B)}$$

Según los valores de CIF obtenidos, se considera:

- Sinergia si la CIF < 0.5
- Antagonismo si la CIF es > 4
- Indiferencia si la CIF es > 0.5 o < 4 . Dentro de este concepto podemos hablar de combinación aditiva (el resultado es igual a la suma de la respuesta de los dos antimicrobianos sin ser potenciada) cuando la CIF está entre 0.5 y 1.

Para facilitar el estudio de las sinergias de cada combinación de antimicrobianos, se representaron los resultados en un tablero, anotando en cada casilla si había habido crecimiento visible o no.

Posteriormente, estos resultados se pueden transferir a una gráfica como la que se representa en la Figura 7, en la que de forma aritmética se representan estos datos para una mejor comprensión de los efectos.

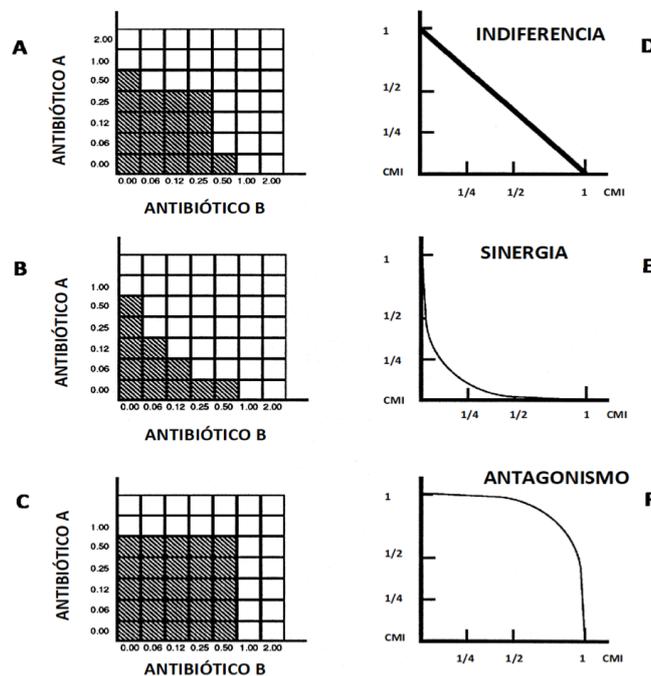


Figura 7. Técnica de checkerboard o tablero de ajedrez. A la izquierda (A, B y C) se representan las gráficas de diluciones de los antimicrobianos A y B con sombreado en caso de crecimiento visible. A la derecha se observan los isobogramas (representaciones gráficas en escala aritmética) de los tres tipos de interacción (indiferencia, sinergia o antagonismo) (modificada de Canut et al., 2020).

Una curva con forma cóncava es característica de la sinergia, la forma convexa lo será del antagonismo y la línea recta con pendiente negativa interpreta que no existe interacción entre ambos compuestos.

3.7.2. Curvas de Letalidad (*Time-Killing curves*)

Mediante la realización de las curvas de letalidad, se puede valorar el poder bactericida de los antimicrobianos, solos o en combinación, a una concentración fija y a lo largo de un período de tiempo de incubación.

Aunque es una técnica compleja que habitualmente se utiliza en el ámbito de la investigación, en clínica puede emplearse sobre todo en la EI bacteriana, ya que facilita la observación de fenómenos de persistencia, paradójicos y de tolerancia.

En la presente tesis, una vez observados los resultados de las pruebas anteriormente descritas, pasamos a estudiar mediante cinéticas de muerte/curvas de letalidad (García, 2007) la interacción de varias combinaciones de antimicrobianos, frente a una cepa representativa de *E. faecalis* de la colección.

3.7.2.1. Materiales

Medios y reactivos:

- Medio MHB-CA.
- NaCl estéril al 0.9% dispensado en ml en tubos de poliestireno desechables.
- Tubos estériles desechables con tapón de rosca de 5 y 10 ml

El estudio se realiza generalmente con un volumen total de 10 ml y se utilizan

Tubo control de crecimiento

Tubo control de esterilidad

Tubo para cada antibiótico sólo a la concentración escogida

Tubo para cada combinación de antibióticos.

- Turbidez de McFarland según los estándares 0.5 y 1
- Gradillas para tubos de ensayo
- Micropipetas con puntas desechables estériles
- Mezclador de vórtice
- Incubadora de aire ambiente a $35 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Turbidímetro (MicroScan TurbidityMeter, Beckman Coulter).

3.7.2.2. Método de realización

a. Determinación de la CMI para cada antimicrobiano mediante método de microdilución descrito previamente.

b. Preparación de las concentraciones del antimicrobiano:

Una vez disueltos los antimicrobianos en el solvente apropiado (ver Tabla 8), se prepararon diluciones de cada uno de ellos en agua estéril hasta conseguir una concentración 100 veces superior a la concentración final que se iba a estudiar, que fue la CMI, el doble de la CMI y la mitad de la CMI.

Ejemplo: si la concentración deseada de ceftobiprole para la CMIx2 era 0.25 mcg/ml, se diluyeron 122 mcl de antibiótico en 4878 mcl de agua estéril.

Para conseguir las concentraciones de trabajo finales para cada antibiótico, se utilizaron las siguientes dispensaciones:

- En el caso de valorar la actividad de un solo antibiótico se añadieron 100 mcl de la solución 100 veces concentrada a un tubo con 9,9 ml de medio de cultivo MH.
- En caso de estudiar la combinación de dos antibióticos se dispensaron 100 mcl de la solución 100 veces concentrada del antibiótico A y 100 mcl de la solución 100 veces concentrada del antibiótico B a un tubo con 9,8 ml de medio de cultivo.

Cada una de las diluciones preparadas fue *vorteada* antes de su utilización.

c. Preparación del inóculo.

A partir de un cultivo puro de 24 horas, se preparó una suspensión bacteriana en NaCl al 0,9% estéril para obtener una turbidez equivalente a una escala de McFarland 1 (aproximadamente 3×10^8 UFC/ml).

Se realizaron curvas de crecimiento para cada microorganismo, que sirvieron para determinar el tiempo aproximado y la densidad de turbidez aproximada requerida para alcanzar un crecimiento logarítmico medio. Para ello, se transfirieron 100 mcl de la suspensión estandarizada a 5 ml de MHB-CA para obtener una concentración bacteriana final de aproximadamente 6×10^6 UFC/ml. Se incubó dicho inóculo a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ y se controló la fase de crecimiento del microorganismo mediante recuentos bacterianos cada hora.

d. Inoculación e incubación.

Se añadieron 100 mcl del inóculo que contiene 3×10^8 UFC/ml a cada tubo (excepto el tubo control de esterilidad) de 10 ml de medio con antibiótico(s). De esta manera, la concentración final fue de 3×10^6 UFC/ml.

Se mezcló bien con la ayuda de un vórtex y antes de incubar a 35°C se retiraron 100 mcl del tubo control para efectuar diluciones seriadas y sembrar placas de cultivo que permitieron conocer el inóculo real inicial (véase Figura 8).

A las horas predeterminadas previamente desde el inicio de la incubación, se fueron retirando los tubos de la estufa, se agitaron (vórtex) y se aspiró una alícuota de 100 mcl de cada tubo para efectuar diluciones seriadas y realizar la siembra en placa de cultivo con un tiempo de demora inferior a los 10 min para evitar interrumpir el ciclo de crecimiento.

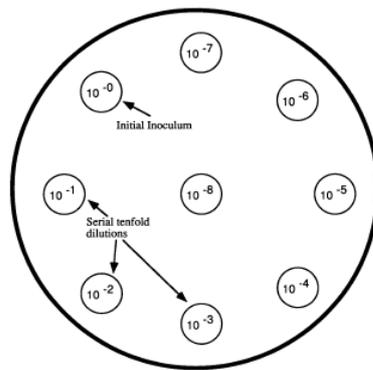


Figura 8. Configuración de la placa para inocular 10 mcl de cada dilución en placa de agar para el recuento de colonias (Modificado de García, 2007).

3.7.2.3. Lectura de resultados

En primer lugar, se determinó el inóculo real mediante el recuento de las colonias que han crecido en las placas de cultivo (aproximadamente 3×10^6 UFC/ml). Posteriormente se contaron las colonias que habían crecido en las placas correspondientes a las diferentes diluciones realizadas según el tubo y las horas de siembra (30 min, 4h, 8h y 24h).

Para calcular el número de UFC/ml es aconsejable utilizar las placas cuyo número de colonias sea entre 30 y 300. Placas con recuentos inferiores o superiores no son aconsejables, aunque pueden utilizarse si no hay otra opción. Una vez conocido el número de UFC/ml se convirtieron a valores en \log_{10} y se representaron en una gráfica frente al tiempo, obteniendo así las cinéticas de muerte.

La fórmula utilizada es: $\text{UFC/ml} = \text{UFC media/vol. plaqueado (mcl)} \times 1000$
mcl/ml ($\log_{10} \text{UFC/ml}$) con un valor entre 0 y 10.

3.7.2.4. Interpretación de los resultados

Esta técnica proporciona información sobre la dinámica de la actividad de los antimicrobianos; y mediante el recuento del número de bacterias viables a unas horas determinadas podemos clasificar su actividad de la siguiente forma:

- Actividad bactericida: reducción mínima de tres unidades logarítmicas en el número de UFC/ml del inóculo original.
- Sinergia: la combinación de antimicrobianos reduce el número de UFC/ml del inóculo, como mínimo dos unidades logarítmicas (100 veces) por encima de la reducción producida por el compuesto más activo en solitario.
- Indiferencia: la reducción en el número de UFC/ml no pasa de ser 10 veces mayor con respecto al antimicrobiano más activo.
- Antagonismo: se produce un crecimiento bacteriano al menos 100 veces mayor, lo que significa que la combinación de dos antimicrobianos aumenta el número de UFC/ml del inóculo en dos unidades logarítmicas por encima de la producida por el compuesto más activo en solitario.

RESULTADOS

4.1. **OBJETIVO 1**

Características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de la cohorte de pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 266 pacientes con el diagnóstico de EI según los criterios modificados de Duke. La incidencia de la infección se mantuvo constante a lo largo del período de estudio con una media de 53 casos/año (véase Figura 9).

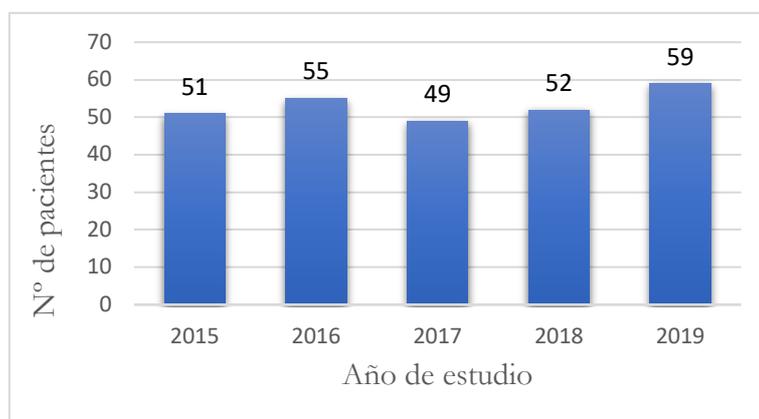


Figura 9. Evolución del número de casos de endocarditis infecciosa diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes se describen con detalle en la Tabla 11.

4.1.1. Características demográficas

La edad media del total de los pacientes de la serie fue de 68 ± 13 años con un rango de entre 6 y 95 años. La distribución de la cohorte por sexos fue de 171 varones (64,3%) y 95 mujeres (35,7%).

135 pacientes (50,8%) fueron trasladados desde otra institución hospitalaria.

4.1.2. Características epidemiológicas

Aplicando los criterios de Duke modificados, 218 casos (82%) presentaban EI definida y 48 casos (18%) EI posible. En 135 pacientes (50,8%) la EI afectó a una válvula nativa y en 110 casos (41,3%) la infección se desarrolló sobre una prótesis valvular.

Tabla 11. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa incluidos en el estudio

Características demográficas		n (%)	
Edad media \pm DE [rango]		68 \pm 13 [6-95]	
Sexo			
- Hombres		171 (64,3)	
- Mujeres		95 (35,7)	
Características epidemiológicas		n (%)	
Clasificación de Duke			
El definida	218 (82)	- Mitro-aórtica	33
El posible	48 (18)	- Mitro-aorto-pulmonar	2
Caso nuevo	255 (95,9)	- Mitro-aorto-tricuspídea	1
Recidiva	11 (4,1)	- Mitro-tricuspídea	1
Tipo de válvula afectada		Mixta (Implante endovascular + Válvula)	4 (1,5)
Nativa	135 (50,8)	- Implante endovascular + Tricúspide	2
Protésica	110 (41,3)	- Implante endovasc + Aórtica + Mitral	1
Nativa + protésica	3 (1,1)	- Implante endovascular + Aórtica	1
Implante endovascular (Marcapasos/DAI)	14 (5,3)	Otros	3 (1,1)
Mixta (Implante endovascular + válvula)	4 (1,5)	Comorbilidades	
Tiempo (años) desde el implante de la prótesis valvular		Fumador	32 (12,1)
Global (mediana \pm DE [rango])	2,23 \pm 6,35 [0-40,2]	Enfermedad pulmonar crónica	47 (17,7)
< 12 meses	43 (38)	Enfermedad coronaria	62 (23,3)
> 12 meses	70 (62)	Fibrilación auricular/Flutter	66 (24,8)
Localización valvular		Insuficiencia cardíaca congestiva	46 (17,3)
Aórtica	138 (51,9)	- NYHA I	1 (2,2)
Mitral	65 (24,4)	- NYHA II	28 (60,9)
Tricúspide	3 (1,1)	- NYHA III	15 (32,6)
Pulmonar	2 (0,8)	- NYHA IV	2 (4,3)
Multivalvular	37 (13,9)	Diabetes mellitus	93 (35)
		Hipertensión arterial	180 (67,7)
		Dislipemia	113 (42,5)
		Enfermedad vascular periférica	28 (10,5)
		Enfermedad cerebrovascular	36 (13,5)
		Trasplante previo de órgano sólido	9 (3,4)
		Neoplasia previa	56 (21,1)
		Insuficiencia renal moderada o grave (Cr > 1.4 mg/dl)	43 (16,2)
		- Hemodiálisis	8 (3)
		- Diálisis peritoneal	1 (0,4)
		Enfermedad hepática	10 (3,7)
		VIH positivo	2 (0,8)
		Índice de Charlson ajustado por edad en el momento de diagnóstico, mediana \pm DE	4 \pm 2
		< 6 puntos	190 (71,4)
		\geq 6 puntos	76 (28,6)
		Factores predisponentes	
		Historia previa de EI	20 (7,5)
		Tratamiento inmunosupresor	15 (5,6)
		Anticoagulación previa	69 (25,9)
		Antiagregación previa	98 (36,8)
		UDVP	2 (0,8)
		Cardiopatía congénita	6 (2,3)
		Valvulopatía previa	133 (50)
		- Reumática	14 (10,5)
		- Degenerativa	95 (71,4)
		- Prolapso-mixoide	10 (7,5)
		- Congénita	14 (10,5)
		Cirugía cardíaca valvular previa	120 (45,1)
		Portador de material protésico	67 (25,2)
		- Catéter intravascular	15 (22,4)
		- Dispositivo cardíaco	38 (56,7)
		- Prótesis articular	12 (17,9)
		Lugar de adquisición de la EI	
		Comunidad	170 (63,9)
		Nosocomial	90 (33,8)
		Relacionada con el sistema sanitario	6 (2,3)
		Foco bacteriémico	
		No identificado	175 (65,8)
		Sí identificado	91 (34,2)
		- Respiratorio	0
		- Odontológico	4 (4,4)
		- Gastrointestinal	10 (10,9)
		- Genitourinario	17 (18,7)
		- Vascular	19 (20,9)
		- Cutáneo	12 (13,2)
		- Otros	29 (31,9)

n: Número de pacientes; DE: Desviación estándar; EI: Endocarditis infecciosa; DAI: Desfibrilador automático implantable; NYHA: Escala NYHA (New York Heart Association); Cr: Creatinina; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; UDVP: Usuarios de drogas vía parenteral.

El 38% (43 pacientes) de los casos de EI sobre válvula protésica se produjeron en el primer año tras la cirugía (precoces), mientras que en el 62% (70 pacientes) la infección apareció pasado el primer año de la intervención (tardía).

De manera global, la mediana de tiempo desde el implante de la prótesis hasta el ingreso hospitalario en los pacientes con EI fue de $2,23 \pm 6,35$ años.

En cuanto a la localización de la infección, por orden de frecuencia, en 138 casos (51,9%) la EI afectaba a la válvula aórtica, a la válvula mitral en 65 casos (24,4%), a la tricúspide en 3 casos (1,1%) y a la válvula pulmonar en 2 casos (0,8%). En 18 pacientes (6,8%) la EI afectaba a dispositivos intracardiacos (véase Figura 10).

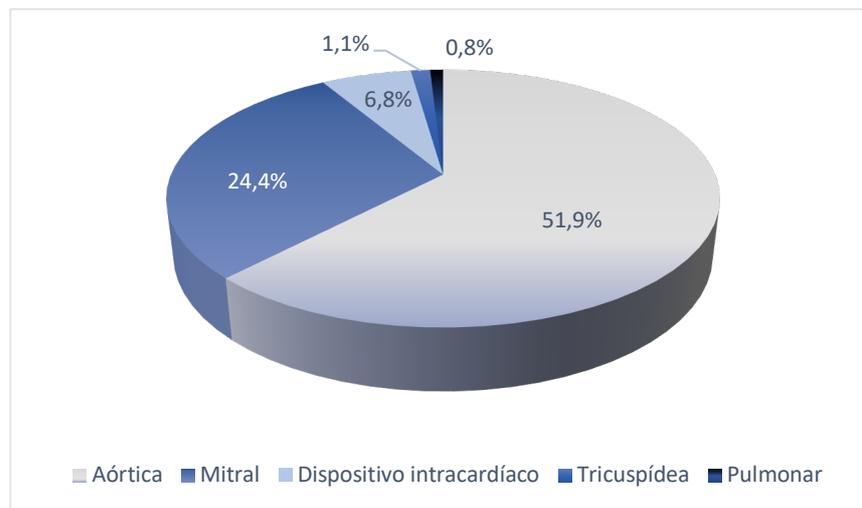


Figura 10. Localización de la infección en los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Entre las comorbilidades más frecuentes que presentaban los pacientes se encontraron factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial ($n = 180$; 67,7%), la dislipemia ($n = 113$; 42,5%) o la diabetes mellitus ($n = 93$; 35%). Reseñar el elevado número de pacientes con neoplasia previa ($n = 56$; 21,1%) así como otros factores que condicionan una deficiencia del sistema inmunitario como son la insuficiencia renal moderada o grave ($n = 43$; 16,2%), con ocho pacientes en programa de hemodiálisis, o la infección previa por VIH ($n = 2$; 0,8%). Analizada la patología de base mediante el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, se asignó una puntuación menor de 6 en 190 pacientes (71,4%) y mayor o igual a 6 en 76 pacientes (28,6%) con una mediana de 4 ± 2 puntos.

Analizados los factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad, el 7,5% de los pacientes (20 casos) habían presentado con anterioridad un episodio de EI. 133 pacientes (50%) presentaban una lesión valvular previa a la infección, fundamentalmente de causa degenerativa (n = 95; 71,4%). 120 pacientes (45,1%) habían sido sometidos con anterioridad a cirugía cardiaca valvular y 67 (25,2%) eran portadores de material protésico (56,7% dispositivo cardiaco, 22,4% catéter intravascular, 17,9% prótesis articular).

Con respecto al lugar de adquisición de la EI, en 170 pacientes (63,9%) el origen fue comunitario, en 90 casos (33,8%) hospitalaria y en 6 (2,3%) relacionado con los cuidados sanitarios. Mientras que en el 65,8% de los casos no se pudo identificar el foco bacteriémico, en el 34,2% se identificó la puerta de entrada del microorganismo (véase Figura 11), siendo lo más frecuente el foco vascular (n = 19; 20,9%) y genitourinario (n = 17; 18,7%) seguidos de otros focos de infección clásicos como el cutáneo (n = 12; 13,2%) o el odontológico (n = 4; 4,4%).

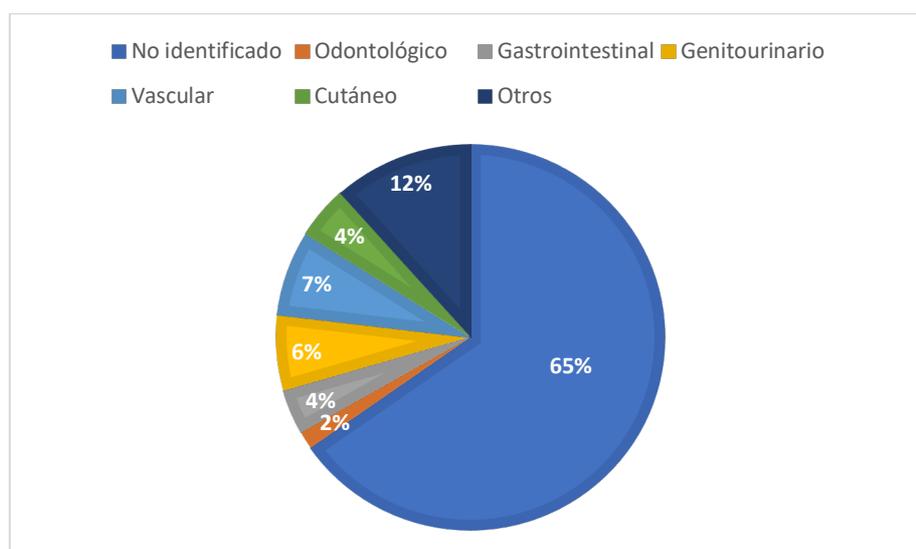


Figura 11. Foco de origen de la bacteriemia previa a la endocarditis infecciosa en los pacientes diagnosticados de esta enfermedad en el Hospital Universitario Central de Asturias.

4.1.3. Características clínicas

En la Tabla 12 se describen las formas de presentación clínica de la EI así como las complicaciones asociadas.

Tabla 12*Características clínicas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa.*

Presentación clínica	n (%)	Complicaciones	n (%)
Fiebre	157 (58,3)	Insuficiencia cardiaca (moderada/grave)	133 (50)
Fenómenos vasculares	29 (10,9)	Nueva anomalía de la conducción	50 (18,8)
- Nódulos de Osler	9 (25,7)	Ritmo cardíaco desfibrilable (TV, FV)	16 (6)
- Hemorragias conjuntivales	4 (11,4)	Infarto agudo de miocardio	9 (3,4)
- Lesiones de Janeway	2 (5,7)	Angina inestable	3 (1,1)
- Manchas de Roth	0	Bacteriemia persistente	24 (9)
- Hemorragias en astilla	6 (17,2)	Aneurisma micótico extracardiaco	6 (2,3)
- Petequias	14 (40)	Insuficiencia renal	118 (44,4)
Nuevo soplo	109 (41)	Valor de Cr máxima alcanzado (mg/dl) Mediana \pm DE	2,8 \pm 1,7
Esplenomegalia	23 (8,6)	Shock séptico	34 (12,8)
Factor reumatoideo elevado	6 (2,3)	Insuficiencia hepática	4 (1,5)
Proteína C reactiva (mg/L) Mediana \pm DE	102 \pm 100,2	Evento vascular SNC	63 (23,7)
VSG (mmh) Mediana \pm DE	53 \pm 32,2	- Embolia sin hemorragia	46 (73)
Diseminación de la infección	n (%)	- Embolia con hemorragia	10 (15,9)
Absceso cutáneo	1 (0,4)	- Hemorragia intracraneal	5 (7,9)
Osteomielitis vertebral	13 (4,9)	- Absceso cerebral	2 (3,2)
Absceso epidural	1 (0,4)	Embolismos	97 (36,5)
Absceso de psoas	5 (1,9)	- Vascular	5 (5,1)
Absceso renal	19 (7,1)	- Esplénico	54 (55,7)
Absceso esplénico	44 (16,5)	- Renal	19 (19,6)
Absceso hepático	7 (2,6)	- Pulmonar	9 (9,3)
Endoftalmitis	1 (0,4)	- Hepático	8 (8,2)
Diseminación cadera	3 (1,1)	- Otros	2 (2,1)
Diseminación rodilla	1 (0,4)		
Meningitis	1 (0,4)		
Medidas terapéuticas secundarias a las complicaciones	n (%)		
RCP	8 (3)		
Ventilación mecánica	37 (13,9)		
Aminas	49 (18,4)		
Balón intraaórtico	1 (0,4)		

n: Número de pacientes; DE: Desviación estándar; VSG: Velocidad de sedimentación glomerular; RCP: Reanimación cardiopulmonar; TV: Taquicardia ventricular; FV: Fibrilación ventricular; Cr: Creatinina; SNC: Sistema nervioso central

Globalmente, la sintomatología más frecuente fue la fiebre (n = 157; 58,3%). En 109 pacientes (41%) se describió la aparición de un soplo *de novo* y sólo en 29 pacientes (10,9%) se evidenciaron fenómenos vasculares sugestivos de EI en la exploración, siendo los más frecuentes las petequias (n = 14; 40%) y los nódulos de Osler (n = 9; 25,7%).

En relación con el tiempo de demora diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico, la mediana fue de $8 \pm 46,46$ días.

En lo referente a las complicaciones cardiacas, en 133 pacientes (50%) se documentaron signos de insuficiencia cardiaca por disfunción valvular; en 50 casos (18,8%) aparecieron alteraciones de la conducción cardiaca y en 9 pacientes (3,4%) un infarto agudo de miocardio.

Además de las complicaciones cardiacas, 118 pacientes (44,4%) desarrollaron insuficiencia renal con una mediana del valor de creatinina máximo alcanzado de $2,8 \pm 1,7$ mg/dl y 34 pacientes (12,8%) presentaron shock séptico.

A nivel del sistema nervioso central (SNC), 63 pacientes (23,7%) presentaron complicaciones, 15 de ellos (23,8%) con la aparición de hemorragias intracraneales y en dos casos se desarrollaron abscesos cerebrales.

Respecto a los fenómenos embólicos, en 97 pacientes (36,5%) se evidenciaron embolias sistémicas con predominio de los eventos esplénicos ($n = 54$; 55,7%) sobre los renales ($n = 19$; 19,6%) y hepáticos ($n = 8$; 8,2%).

Secundario a las complicaciones se precisaron medidas como ventilación mecánica en 37 pacientes (13,9%), tratamiento vasoactivo y/o inotrópico en 49 casos (18,4%) y maniobras de resucitación cardiopulmonar en 8 pacientes (3%).

4.1.4. Características ecocardiográficas y de otras pruebas de imagen complementarias

La realización de la ecocardiografía además de poner de manifiesto la presencia de vegetaciones en 222 pacientes (85,4%), permitió identificar complicaciones intracardiacas como perforación ($n = 42$; 32,6%), formación de pseudoaneurismas ($n = 21$; 7,9%), abscesos ($n = 53$; 19,9%) o fístulas intracardiacas ($n = 6$; 2,3%). En la Tabla 13 se detallan los hallazgos ecocardiográficos más significativos.

El cálculo de la mediana de la fracción de eyección fue de $58,5 \pm 14,5\%$ [15-83], mientras que la presión sistólica de la arteria pulmonar obtuvo un valor mediano de $48 \pm 15,8$ mmHg [12-90].

En cuanto los resultados de otras pruebas de imagen complementarias, en 112 episodios (42,1%) se realizó TC craneal que resultó patológico en más de la mitad de los casos. Además, en tres pacientes fue necesaria la realización de RMN cerebral. A nivel abdominal, se realizaron 24 estudios ecocardiográficos y 155 TC abdominales.

A 58 pacientes (21,8%) se les realizó un PET TC a lo largo de su ingreso, de los cuales 41 (70,7%) fueron patológicos.

Tabla 13

Características ecocardiográficas de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa

Hallazgos ecocardiográficos	n (%)
Vegetaciones	222 (85,4)
- Vegetación Aórtica	136 (51,1)
- Vegetación Mitral	95 (35,7)
- Vegetación Tricúspide	7 (2,6)
- Vegetación Pulmonar	3 (1,1)
Complicación intracardiaca	93 (35)
- Perforación o rotura	42 (32,6)
- Pseudoaneurisma	21 (7,9)
- Absceso	53 (19,9)
- Fístula intracardiaca	6 (2,3)
- Dehiscencia protésica	12 (4,5)
- Nueva regurgitación paravalvular	40 (15)
Derrame pericárdico	18 (6,8)
- Leve	12 (4,5)
- Moderado	6 (2,3)
Función ventricular izquierda	
- Normal	226 (85)
- Deprimida (<40%)	40 (15)

n: Número de pacientes.

4.1.5. Características microbiológicas: etiología

Con respecto a la frecuencia de las especies aisladas en los estudios microbiológicos (véase Figura 12), los estafilococos fueron el agente etiológico de 117 casos (43,9 %), de los cuales 56 fueron causados por *S. epidermidis*, 48 por *S. aureus* y 5 por *S. lugdunensis*. Los estreptococos fueron la segunda especie bacteriana identificada (n = 54; 20,3%), de los cuales 17 fueron *S. gallolyticus* y 5 estreptococos beta-hemolíticos. Los enterococos ocuparon el tercer lugar en la etiología de la EI en la presente serie (n = 46; 17,3%).

En 18 casos (6,8%) no se documentó aislamiento microbiológico y en cuatro pacientes (1.5%) la infección fue polimicrobiana.

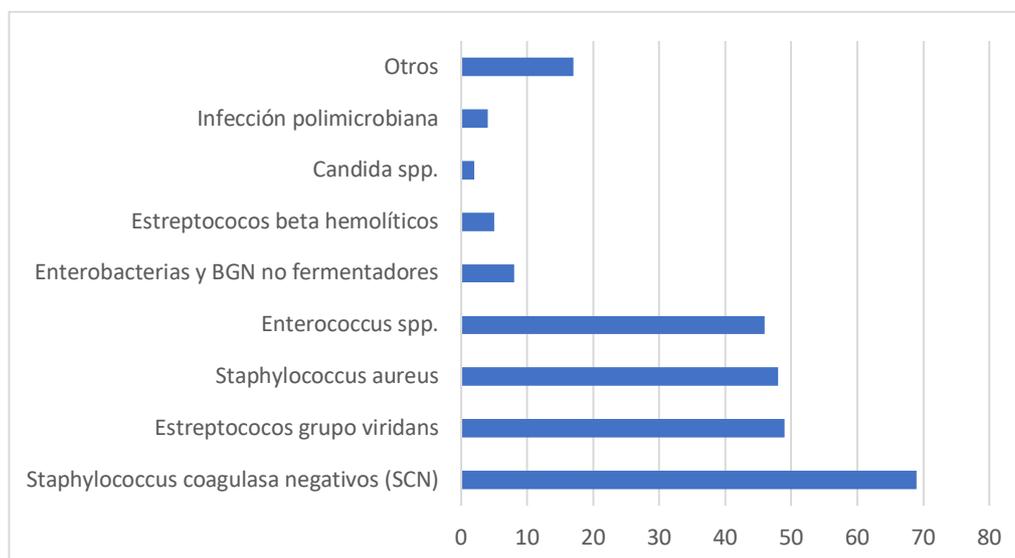


Figura 12. Etiología de la endocarditis infecciosa en los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario Central de Asturias

Respecto al microorganismo responsable de la EI y el tipo de válvula afectada (véase Tabla 14), se evidenció cómo en la afectación valvular aórtica predominó la infección producida por *S. epidermidis* (n = 33), seguida de la infección por *E. faecalis* (n = 27) y *S. aureus* (n = 16). En el caso de la afectación valvular mitral, la infección estuvo causada fundamentalmente por *S. aureus* (n = 18) y *S. epidermidis* (n = 12). En el caso de la afectación de cable de marcapasos/DAI, siete casos fueron causados por *S. aureus*.

En cuanto a la distribución de casos según la válvula fuese nativa o protésica, mientras que en la primera la infección fue producida por un mayor rango de microorganismos en los que predominaron *S. aureus* (n = 27) y *S. epidermidis* (n = 16), en la segunda existió un claro predominio de la infección por *S. epidermidis*.

4.1.7. Tratamiento quirúrgico

Del total de pacientes, el 81,6% (217 pacientes) tenía indicación de cirugía según las actuales guías. Finalmente, se intervino a 157 pacientes (59%) del total de la cohorte analizada. 101 casos (64,3%) con carácter electivo, 29 pacientes (18,5%) de forma urgente y 27 casos (17,2%) de forma emergente en las primeras horas de evolución.

Tabla 14

Microorganismos responsables de la endocarditis infecciosa según el tipo de válvula afectada.

Especie bacteriana	Número de casos							
	Total	Aórtica	Mitral	Tricúspide	Pulmonar	Marcapasos/DAI	Nativa	Protésica
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	16	18	0	0	7	27	13
<i>Staphylococcus coagulasa negativos (SCN)</i>	69	39	14	2	1	3	23	42
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	56	33	12	2	1	3	16	36
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5	3	0	0	0	0	3	2
<i>Staphylococcus auricularis</i>	2	1	1	0	0	0	1	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	1	0	0	0	0	2	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	0	0	0	0	1	0
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	1	0	0	0	0	0	1
Otros SCN	2	0	1	0	0	0	0	2
<i>Streptococcus viridans</i>	49	24	12	0	0	2	30	17
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	17	8	2	0	0	2	9	6
<i>Streptococcus gordonii</i>	6	3	2	0	0	0	3	3
<i>Streptococcus oralis</i>	6	1	3	0	0	0	4	2
<i>Streptococcus sanguinis</i>	6	4	2	0	0	0	4	2
<i>Streptococcus mitis</i>	3	2	0	0	0	0	3	0
<i>Streptococcus mutans</i>	3	2	0	0	0	0	2	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	2	0	1	0	0	0	2	0
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	1	1	0	0	0	2	0
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1	0	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0	1	0	0	0	0	1
Otros	2	2	0	0	0	0	1	1
<i>Streptococcus beta hemolíticos</i>	5	1	2	0	0	0	4	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	1	1	0	0	0	4	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0	1	0	0	0	0	1
<i>Enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores</i>	8	4	3	0	0	0	3	4
<i>Escherichia coli</i>	3	0	3	0	0	0	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	0	0	0	0	0	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	0	0	0	1
<i>Chryseobacterium spp.</i>	1	1	0	0	0	0	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	46	29	7	1	1	1	27	18
<i>Enterococcus faecalis</i>	43	27	6	1	1	1	25	17
<i>Enterococcus faecium</i>	3	2	1	0	0	0	2	1

Resultados

<i>Candida spp.</i>	2	1	1	0	0	0	0	2
Otros	17	14	1	0	0	1	9	6
<i>Coxiella burnetii</i>	4	4	0	0	0	0	2	2
<i>Cutibacterium acnes</i>	4	3	0	0	0	1	0	2
<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>	2	2	0	0	0	0	0	2
<i>Tropheryma whippelii</i>	2	2	0	0	0	0	2	0
<i>Abiotrophia defectiva</i>	1	0	1	0	0	0	1	0
<i>Aerococcus urinae</i>	1	1	0	0	0	0	1	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0	0	0	0	0	1	0
<i>Bartonella henselae</i>	1	1	0	0	0	0	1	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	0	0	0	0	1	0
Infección polimicrobiana	4	1	1	0	0	0	1	1
Desconocida	18	9	6	0	0	0	11	6
Total	266	138	65	3	2	14	135	110

El tiempo de demora quirúrgico desde el ingreso fue de $15 \pm 13,9$ días [0 - 105 días].

Si bien en la mayoría de los casos la indicación de cirugía cardíaca se estableció por la combinación de varios motivos, como se puede observar en la Tabla 15, la indicación quirúrgica más frecuente fue la disfunción valvular ($n = 92$; 25,2%) seguida de la extensión perianular no controlada ($n = 56$; 15,3%) y del fallo cardíaco refractario al tratamiento ($n = 43$; 11,7%).

Tabla 15

Indicaciones y contraindicaciones para la realización de cirugía cardiovascular.

Motivo de cirugía	n (%)	Motivo de no cirugía	n (%)
Insuficiencia valvular grave	92 (25,2)	Mal pronóstico quirúrgico	37 (35,5)
EI protésica tardía	70 (19,1)	Complejidad técnica	16 (15,4)
Signos de invasión miocárdica ¹	56 (15,3)	Inestabilidad hemodinámica	10 (9,6)
EI protésica precoz	43 (11,7)	Fallecimiento antes de la intervención	9 (8,7)
Insuficiencia cardíaca refractaria	43 (11,7)	Rechazo del cirujano	9 (8,7)
Infección por microorganismo agresivo ²	30 (8,2)	Hemorragia cerebral masiva	6 (5,8)
Persistencia del cuadro séptico ³	5 (1,4)	Rechazo del paciente	5 (4,8)
Embolias sistémicas de repetición	5 (1,4)	Ictus isquémico severo	5 (4,8)
Recidiva de EI	1 (0,3)	Cirrosis avanzada	2 (1,9)
Otros motivos	21 (5,7)	Otras causas	5 (4,8)

n: Número de pacientes

¹ Bloqueo aurículo-ventricular, absceso o fístula intracardiaca

² *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, enterobacterias, *Pseudomonas*, levaduras u hongos.

³ Persistencia de hemocultivos positivos durante más de una semana pese a tratamiento antibiótico correcto

Los principales motivos por los que la cirugía no se llevó a cabo a pesar de tener indicación, fueron el mal pronóstico quirúrgico (n = 37; 35,5%), la complejidad técnica (n = 16; 15,4%) y la inestabilidad hemodinámica (n = 10; 9,6%).

En cuanto a los hallazgos quirúrgicos, 146 pacientes (93%) presentaban afectación macroscópica endocárdica y en 20 pacientes (12,8%) se confirmó la afectación microscópica mediante el estudio histológico, que fue llevado a cabo en 45 casos.

En 68 pacientes (43,3%) de los intervenidos quirúrgicamente aparecieron complicaciones en el post operatorio inmediato (véase Tabla 16). Entre ellas, destacaron el fracaso hemodinámico en 44 casos (39,7%), el fallo renal en 16 pacientes (14,4%) y el bloqueo cardíaco que precisó de implante de marcapasos en 15 pacientes (13,5%).

Tabla 16

Complicaciones en el post operatorio de cirugía cardíaca.

Resultados	n (%)
Sin complicaciones	89 (56,7)
Con complicaciones	68 (43,3)
- Fracaso hemodinámico	44 (39,7)
- Fracaso renal	16 (14,4)
- Bloqueo cardíaco con implante de marcapasos	15 (13,5)
- Sangrado del lecho quirúrgico	13 (11,7)
- Polineuropatía del paciente crítico	11 (9,9)
- Neumonía nosocomial	4 (3,6)
- Infección del lecho quirúrgico (mediastinitis/osteomielitis)	4 (3,6)
- Hemorragia cerebral	2 (1,8)
- Sepsis por catéter venoso central	1 (0,9)
- Ictus isquémico	1 (0,9)

n: Número de pacientes

4.1.8. Tratamiento antibiótico

Más del 50% de los pacientes (139 casos) recibieron pautas antimicrobianas iniciales de asociación con tres antibióticos incluyendo en la mayoría de los casos un aminoglucósido y una cefalosporina de tercera generación.

De forma simplificada, los antimicrobianos más utilizados de forma empírica fueron la gentamicina (n = 125), vancomicina (n = 93), ceftriaxona (n = 67), daptomicina (n = 61), cloxacilina (n = 58), ampicilina (n = 51) y rifampicina (n = 26).

El tratamiento antibiótico se completó de forma ambulatoria en 145 pacientes (74,7%). Los fármacos más frecuentemente empleados en la consolidación por vía oral del tratamiento fueron el linezolid (n = 70; 48,3%), la doxiciclina (n = 18; 12,4%), el cotrimoxazol (n = 14; 9,7%) y la amoxicilina (n = 13; 8,9%). Además, en 29 pacientes fue necesario un tratamiento supresivo a largo plazo mediante el empleo de cotrimoxazol o docixiclina.

En relación con el tiempo de tratamiento antimicrobiano, excluidos los pacientes con tratamiento supresivo prolongado, la media de duración fue de $42,7 \pm 22,5$ días. Teniendo en cuenta la relación con la intervención quirúrgica, los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano previo a la cirugía durante una media de $10,3 \pm 12,8$ días [0-105] y posteriormente durante $42,3 \pm 19,5$ días [0-86].

4.1.9. Evolución pronóstica

Del total de los 266 casos incluidos en el estudio, fallecieron 72 pacientes (27,1%), de los cuales 24 (33,3%) habían sido intervenidos quirúrgicamente. En la Tabla 17 se documenta el motivo del *exitus* durante el ingreso por EI, siendo las casusas más frecuentes de mortalidad la disfunción multiorgánica (n = 25; 34,7%) y el edema agudo de pulmón (n = 17; 23,6%).

Tabla 17

Causas de exitus en los pacientes con endocarditis infecciosa.

Motivo del éxitus	n (%)
Disfunción multiorgánica	25 (34,7)
Edema agudo de pulmón	17 (23,6)
Limitación del esfuerzo terapéutico	9 (12,5)
Daño neurológico irreversible	6 (8,3)
Shock cardiogénico	5 (6,9)
Muerte súbita	4 (5,6)
Shock séptico	3 (4,2)
Taponamiento cardiaco	1 (1,4)
Inviabilidad quirúrgica	1 (1,4)
Neumonía nosocomial	1 (1,4)

n: Número de pacientes

Respecto a la mortalidad por subgrupos de pacientes, fallecieron 48 (44%) entre aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente, 10 (9,9%) de entre los que se realizó cirugía de forma electiva y 8 (29,6%) de los que fueron intervenidos de forma emergente; siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los distintos grupos de pacientes. (véase Tabla 18).

De los 194 pacientes que sobrevivieron a la infección, el 17% (n = 33) presentaron secuelas al alta cuyo grado fue leve, moderado y grave en 7 (3,6%), 17 (8,8%) y 9 (4,6%) pacientes, respectivamente.

Tabla 18

Distribución de los pacientes según la realización o no de cirugía, el tipo de indicación y su realización.

	No cirugía cardíaca	Cirugía electiva	Cirugía urgente	Cirugía emergente
Vivo sin secuelas	42	79	19	15
Vivo con secuelas leves	2	1	2	2
Vivo con secuelas moderadas	7	6	2	2
Vivo con secuelas graves	8	1	0	0
Éxitus	48	10	6	8
Total	109	101	29	27

Secuelas leves: No impiden el desarrollo normal de la actividad; ej. Disartria leve

Secuelas moderadas: Disminución de la actividad en grado valorable; ej. Hemiparesia parcial o insuficiencia cardíaca grado III de la escala NYHA (New York Heart Association)

Secuelas graves: Pérdida del desarrollo de la actividad; ej. Hemiplejia completa.

Durante el seguimiento realizado en el primer año de evolución se consideraron curados a 164 pacientes (84,5%). Se perdieron 14 pacientes por falta de información clínica y/o evolutiva. Del resto de pacientes evaluados, 58 casos (29,9%) precisaron reingreso hospitalario, dos de ellos por recidiva de EI y cuatro por ser finalmente sometidos a cirugía cardíaca.

En aquellos pacientes que fueron dados de alta, la mortalidad durante el primer año de evolución fue del 6,7% (n = 13). Tres pacientes fallecieron como consecuencia de las secuelas generadas por la EI y 10 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la EI. Sin embargo, la mortalidad global al año de seguimiento (considerando los pacientes que fallecieron durante su ingreso en el hospital y durante el año de seguimiento) fue del 31,9% (n = 85).

En la Figura 13 se representa la curva de supervivencia durante el año de seguimiento de la EI y se observa que a partir del día 90 de evolución la supervivencia es ligeramente superior al 75%. Más allá del cuarto mes de seguimiento la probabilidad de fallecer fue mínima en la cohorte de pacientes analizada.

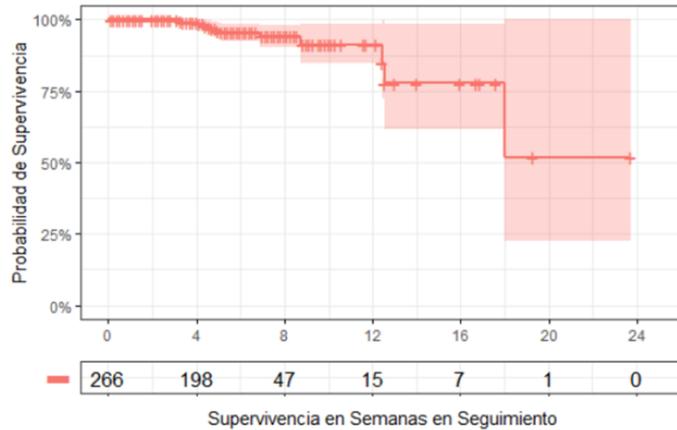


Figura 13. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa durante el año de seguimiento.

La curva de supervivencia durante el ingreso hospitalario está representada en la Figura 14, en la que se observa una caída progresiva de la probabilidad de supervivencia durante los dos primeros meses de ingreso. A partir de los 70 días de ingreso la probabilidad de supervivencia se mantiene constante en torno al 70%, de manera que más días de ingreso no condicionan una pérdida de supervivencia significativa.

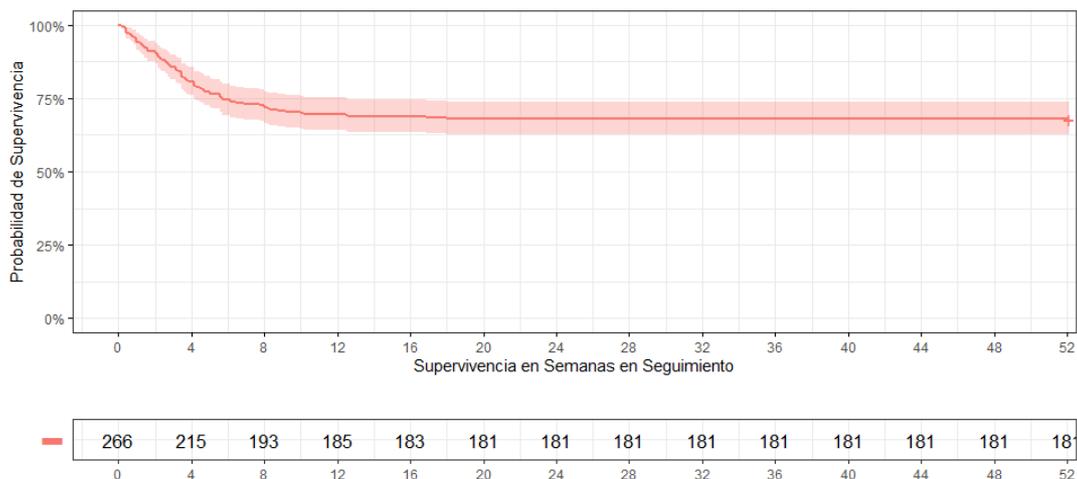


Figura 14. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. Semanas desde el ingreso al exitus en los 72 pacientes fallecidos.

Al analizar la supervivencia global por grupos de edad, hay una clara diferencia entre el grupo de pacientes mayores de 65 años y la supervivencia en los pacientes más jóvenes. De modo que los pacientes con una edad superior a los 65 años presentan una disminución progresiva de la supervivencia durante los dos primeros meses de seguimiento, estabilizándose la curva con una probabilidad de supervivencia del 60% a partir de la semana 10. En el caso de los pacientes menores de 65 años la supervivencia supera el 75% de forma constante a lo largo de toda su evolución (véase Figura 15).

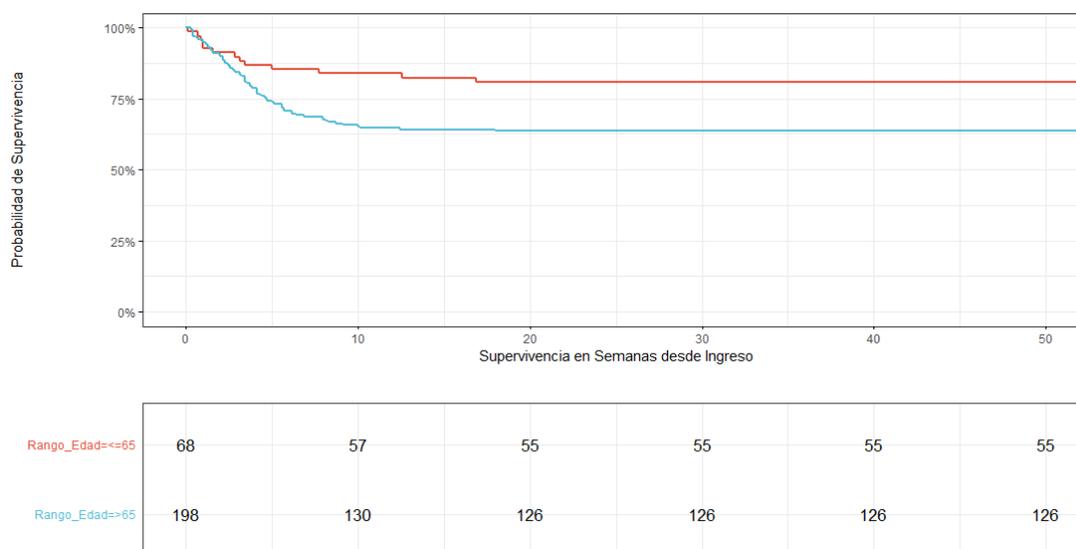


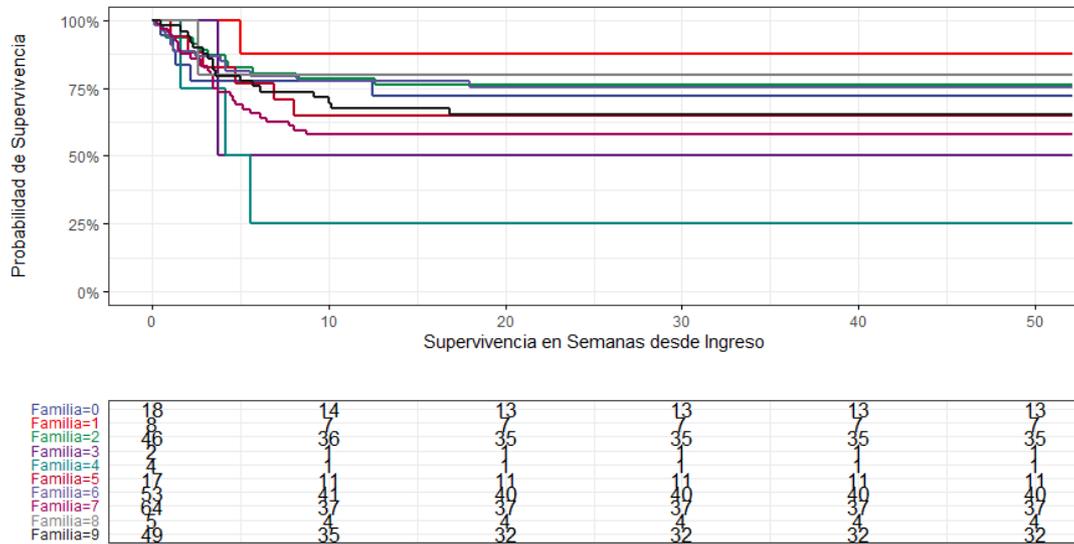
Figura 15. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según los grupos de edad.

A continuación, se detallan las curvas de supervivencia según el microorganismo identificado (Figura 16), la localización de la infección (Figura 17) y el tipo de EI (Figura 18).

En la curva de supervivencia según la etiología microbiana (véase Figura 16), destaca una caída más brusca de la supervivencia en el primer mes de evolución en el caso de las infecciones producidas por *S. aureus*/*S. lugdunensis*, *Enterococcus* spp., y estreptococos del grupo viridans. Mientras que a largo plazo la supervivencia es superior al 75% en los casos de EI producida por *Enterobacterias* y bacilos Gram negativos no fermentadores, estreptococos beta hemolíticos, infección polimicrobiana y fúngica.

La curva de supervivencia según la localización de la EI (véase Figura 17) muestra cómo a largo plazo la supervivencia es menor en el caso de EI sobre válvula mitral (<

75%) ya que en el caso de la válvula tricúspide la “n” es muy pequeña y hace el resultado poco valorable.



Familia 0: Negativo; Familia 1: *Enterobacterias* y bacilos Gram negativos no fermentadores; Familia 2: *Enterococcus* spp.; Familia 3: Levaduras; Familia 4: Polimicrobiana; Familia 5: Otros; Familia 6: *S. aureus/S. lugdunensis*; Familia 7: SCN; Familia 8: Estreptococos beta hemolíticos; Familia 9: Estreptococos del grupo viridans

Figura 16. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según el microorganismo identificado.

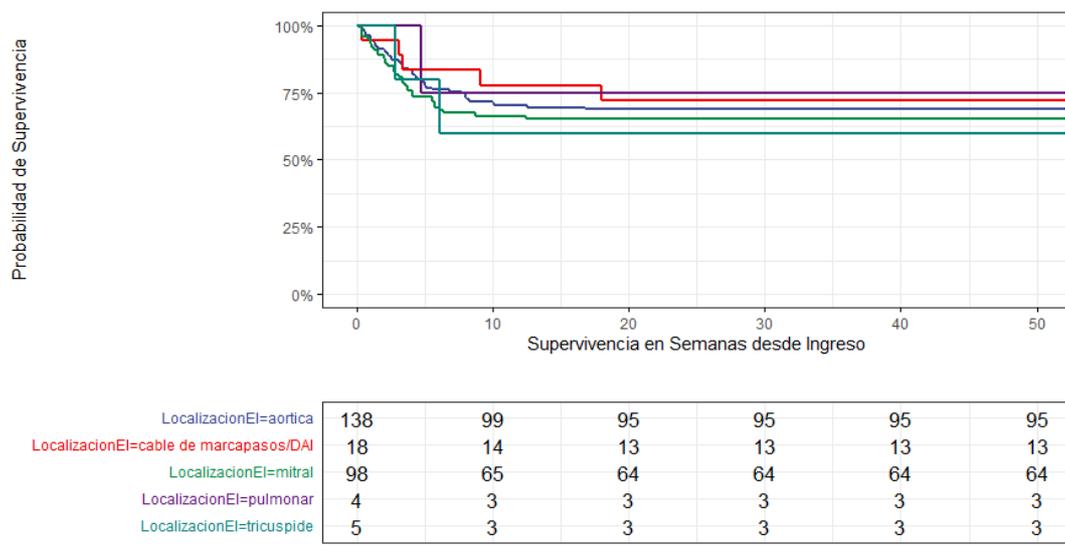


Figura 17. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según la localización de la infección.

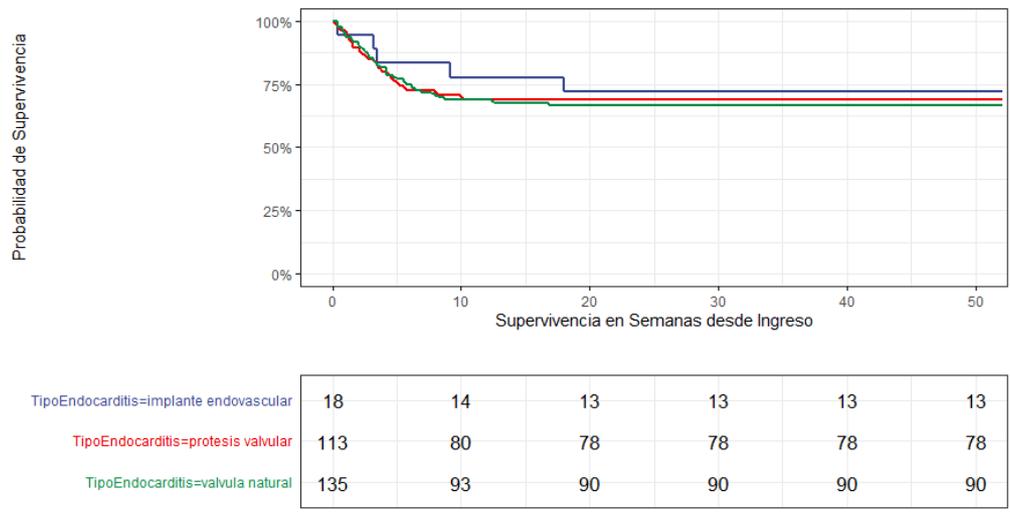


Figura 18. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en semanas desde el diagnóstico según el tipo de endocarditis infecciosa

Cuando se observan las curvas de supervivencia en función del tipo de EI (véase Figura 18), la supervivencia en los pacientes con EI sobre implante endovascular es superior (>75%) respecto a las EI sobre válvula protésica o nativa, aunque con una diferencia que se iguala a largo plazo.

4.2. OBJETIVO 2

Comparación de las características de la EI producida por *Enterococcus* spp. frente a las causadas por el resto de microorganismos

Del total de EI, los enterococos fueron los agentes etiológicos de 46 casos (17,3%), siendo las especies aisladas: *E. faecalis* (n = 43; 93,5%) y *E. faecium* (n = 3; 6,5%). La localización de la infección por las especies de este género fue aórtica (n = 36; 78,3%), mitral (n = 15; 32,6%) y sobre dispositivo endocavitario (n = 1; 2,17%). El 50% (n = 23) de las EI fueron sobre válvula nativa, y el 47,8% (n = 22) sobre válvula protésica.

Las principales características epidemiológicas, clínicas y ecocardiográficas de la EI causadas por *Enterococcus* spp. en comparación con las producidas por el resto de microorganismos se recogen en las Tablas 19 – 21.

Como se puede observar, y a modo de resumen, las características para las cuales hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la EI por *Enterococcus* spp. y la del resto de especies fueron un mayor porcentaje de formación de abscesos y la presencia de nuevas anomalías en la conducción cardiaca. Además, se observó una tendencia con evidencia estadística débil ($p < 0,1$) en algunas otras variables como fueron la mayor frecuencia de EI sobre válvula aórtica y el mayor porcentaje de infección relacionada con los cuidados sanitarios en el caso de las primeras; parámetros analíticos como los valores de PCR significativamente más bajos en el caso de las endocarditis enterocócicas; factores de riesgo o patología previa como el tabaquismo activo; y diferencias en cuanto a la evolución de los pacientes con una mayor aparición de un soplo cardiaco o regurgitación tricuspídea y aparición de un mayor número de secuelas a largo plazo en las EI causadas por *Enterococcus* spp.

Las características demográficas en ambos grupos fueron similares (véase Tabla 19). La EI enterocócica afectó sobre todo a varones con una edad media de 73 años. En la mitad de los casos la infección se produjo sobre una válvula nativa, con sólo un caso de EI enterocócica sobre dispositivo intracavitario. En 36 de los 46 casos (78,3%) de las EI enterocócicas la válvula afectada fue la aórtica seguida de la afectación mitral (n = 15; 32,6%). En cuanto a las comorbilidades previas de los pacientes con EI enterocócica, destaca un mayor porcentaje de pacientes fumadores y con una valvulopatía degenerativa o calcificada (n = 20; 83,3%) y un menor porcentaje de pacientes con neoplasias previas. A nivel del lugar de adquisición de la infección, destaca el porcentaje de pacientes con

infección relacionada con los cuidados sanitarios (n = 3; 6,52%) y el antecedente de manipulación o foco infeccioso genitourinario como posible origen de la bacteriemia (n = 5; 10,9%).

A nivel ecocardiográfico (véase Tabla 20), los hallazgos más relevantes en las EI enterocócicas frente a las EI no enterocócicas, fueron la aparición de abscesos intracardiacos (n = 15; 32,6%), una mayor disfunción ventricular izquierda (31,1%) y la presencia de regurgitación valvular tricuspídea moderada-grave a pesar de no presentarse ningún caso de EI sobre válvula tricúspide.

La presentación clínica en ambos tipos de EI fue similar (véase Tabla 21), salvo el mayor porcentaje de empeoramiento de un soplo cardiaco previo (n = 9; 19,6%) y unos valores de PCR más bajos (mediana de 103 mg/L) en el caso de la EI enterocócica. Dentro de las complicaciones surgidas a lo largo de la evolución, más allá del elevado porcentaje de insuficiencia cardiaca (60,9%) que también se observó en las EI no enterocócicas, destaca el desarrollo de nuevas anomalías en la conducción cardiaca.

En el 91,3% de los casos de EI enterocócica había indicación quirúrgica que en la mayoría de ellos se realizó de forma electiva.

Por último, en cuanto al pronóstico de este tipo de infecciones (véase Tabla 21), en la EI enterocócica el desarrollo de secuelas fue significativamente más elevado (n = 9; 25%) con un tiempo de estancia media algo superior sobre las EI no enterocócicas (44,3 frente a 39,5 días). La mortalidad durante el ingreso de las EI enterocócicas fue del 21,7%.

Tabla 19

Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por Enterococcus spp. comparadas con la causada por otros microorganismos.

	No enterocócica (n = 220)	Enterocócica (n = 46)	Odds ratio	p valor
Características demográficas				
Edad media (años)	73,7	73	1,00 [0,97;1,02]	0,751
Sexo (Varón), %	140 (63,6)	31 (67,4)	1,17 [0,60;2,37]	0,753
Índice de masa corporal, media	27,7 (5,13)	28,1 (5,12)	1,02 [0,95;1,09]	0,604
Características epidemiológicas				
	n (%)	n (%)		
Tipo de válvula afectada y localización				
Tipo de endocarditis:				
- Válvula natural	117 (53,2)	23 (50,0)	0,88 [0,46;1,67]	0,818
- Prótesis valvular	93 (42,3)	22 (47,8)	1,25 [0,66;2,38]	0,598
- Implante endovascular	17 (7,73)	1 (2,17)	0,30 [0,01;1,53]	0,328
Localización:				
- Aórtica	140 (63,6)	36 (78,3)	2,03 [0,99;4,55]	0,083
- Mitral	88 (40,0)	15 (32,6)	0,73 [0,36;1,42]	0,442
- Pulmonar	4 (1,82)	0	-	1
- Tricúspide	6 (2,73)	0	-	0,594
- Cable de marcapasos/DAI	17 (7,73)	1 (2,17)	0,30 [0,01;1,53]	0,328
- Otros	3 (1,36)	2 (4,35)	3,34 [0,38;2,6]	0,207
Tiempo de clínica hasta el diagnóstico (días), media \pm DE	34,9 \pm 47,4	29,9 \pm 39,7	1,00 [0,99;1,00]	0,457
Comorbilidades				
Fumador activo	23 (10,5)	7 (16,3)	1,34 [0,48;3,38]	0,092
Enfermedad pulmonar crónica	39 (17,8)	8 (17,4)		1
Enfermedad coronaria	52 (23,6)	10 (21,7)	0,91 [0,40;1,90]	0,932
Fibrilación auricular	57 (25,9)	9 (19,6)	0,70 [0,30;1,50]	0,473
Portador de dispositivo cardíaco endocavitario	34 (15,5)	4 (8,70)	0,54 [0,15;1,45]	0,337
Insuficiencia cardíaca crónica	37 (16,8)	9 (19,6)	1,21 [0,51;2,65]	0,815
Diabetes mellitus	77 (35,0)	16 (34,8)	0,99 [0,50;1,92]	1
Hipertensión arterial	147 (67,1)	33 (71,7)	1,23 [0,62;2,58]	0,663
Hiperlipemia	90 (40,9)	23 (50,0)		0,442
Enfermedad vascular periférica	22 (10,0)	6 (13,0)	1,37 [0,47;3,44]	0,596
Enfermedad cerebrovascular	30 (13,7)	6 (13,0)	0,96 [0,34;2,34]	1
Trasplante previo	7 (3,18)	2 (4,35)	1,45 [0,19;6,45]	0,656
Terapia inmunosupresora	11 (5,00)	4 (8,70)	1,85 [0,48;5,79]	0,302
Neoplasia	51 (23,4)	5 (11,1)	0,42 [0,14;1,04]	0,103
Insuficiencia renal previa moderada o grave	35 (16,0)	8 (17,4)	1,12 [0,45;2,52]	0,987
- Programa de hemodiálisis	5 (13,5)	3 (6,52)	3,72 [0,57;22,0]	0,137
- Diálisis peritoneal	1 (2,86)	0	-	1
Enfermedad hepática moderada o grave	3 (1,36)	0	-	1
Usuario de drogas por vía parenteral	2 (0,91)	0	-	1
Endocarditis previa	17 (7,73)	3 (6,52)	0,87 [0,19;2,76]	1
Valvulopatía natural previa	109 (49,8)	24 (52,2)	1,10 [0,58;2,10]	0,893

Resultados

- Reumática	13 (11,9)	1 (4,17)	-	
- Degenerativa- calcificada	75 (68,8)	20 (83,3)	3,06 [0,55;77,9]	
- Prolapso-mixóide	9 (8,26)	1 (4,17)	1,42 [0,03;60,4]	0,635
- Congénita	12 (11,0)	2 (8,33)	2,00 [0,14;68,5]	
Causa de la EI				
Lugar de adquisición de la EI				0,088
- Comunidad	144 (65,5)	26 (56,5)	-	
- Nosocomial	73 (33,2)	17 (37,0)	1,29 [0,65;2,53]	
- Relacionada con los cuidados sanitarios	3 (1,36)	3 (6,52)	5,46 [0,89;33,3]	
Foco bacteriémico	73 (33,3)	18 (39,1)	1,29 [0,66;2,47]	0,561
- Odontógeno	3 (1,37)	1 (2,17)	1,74 [0,06;15,3]	0,563
- Genitourinario	12 (5,45)	5 (10,9)	2,14 [0,64;6,20]	0,185
- Gastrointestinal	9 (4,09)	1 (2,17)	0,59 [0,02;3,30]	1
- Vascular	15 (6,82)	4 (8,70)	1,33 [0,36;3,94]	0,752
- Cutáneo	10 (4,59)	2 (4,35)	1,00 [0,14;4,05]	1
- Otros	25 (11,4)	6 (13,0)	1,19 [0,41;2,94]	0,944

n: Número de pacientes; DE: Desviación estándar; EI: Endocarditis infecciosa; DAI: Desfibrilador automático implantable.

Tabla 20

Características ecocardiográficas y complicaciones intracardiacas de los pacientes con endocarditis infecciosa por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa no enterocócica.

Hallazgos ecocardiográficos	No enterocócica (n = 220) n (%)	Enterocócica (n = 46) n (%)	Odds ratio	p valor
Vegetaciones				
- Aórtica	109 (50,9)	27 (58,7)	-	0,479
- Mitral	80 (37)	15 (32,65)	-	0,458
- Tricúspide	7 (3,24)	0	-	0,666
- Pulmonar	3 (1,39)	0	-	1
- Dispositivo intracardiaco	15 (6,95)	0	-	0,238
Complicación intracardiaca	144 (66,7)	25 (54,3)	0,60 [0,31;1,15]	0,157
- Perforación valvular	34 (33,3)	8 (29,6)	0,85 [0,32;2,10]	0,893
- Pseudoaneurisma	16 (7,41)	5 (10,9)	1,55 [0,47;4,26]	0,385
- Absceso intracardiaco	38 (17,7)	15 (32,6)	2,25 [1,08;4,56]	0,037
- Fístula intracardiaca	6 (2,78)	0	-	0,594
- Dehiscencia protésica	8 (8,51)	4 (16,7)	2,17 [0,52;7,81]	0,261
Función ventricular izquierda deprimida	42 (19,8)	14 (31,1)	1,83 [0,87;3,71]	0,142
Regurgitación valvular moderada-grave				
- Mitral	87 (40,3)	16 (34,8)	-	0,710
- Aórtica	88 (41,2)	20 (44,49)	-	0,376
- Tricúspide	41 (18,98)	12 (26,12)	-	0,091
- Pulmonar	4 (1,88)	0	-	0,184

n: Número de pacientes

Tabla 21

Manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico de los pacientes con endocarditis infecciosa por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa no enterocócica.

	No enterocócica (n = 220)	Enterocócica (n = 46)	Odds ratio	p valor
Presentación clínica	n (%)	n (%)		
Fiebre	127 (57,8)	28 (60,8)	-	0,925
Fenómenos vasculares	25 (11,4)	4 (8,89)	0,78 [0,22;2,16]	0,796
- Nódulos de Osler	9 (36,0)	0	-	0,280
- Hemorragias conjuntivales	4 (16,0)	0	-	1
- Lesiones de Janeway	2 (8,00)	0	-	1
- Lesiones en astilla	5 (20,0)	1 (25,0)	1,41 [0,04;15,5]	1
- Petequias	11 (44,0)	3 (75,0)	3,40 [0,34;10,7]	0,330
Embolismos	77 (35,3)	20 (43,5)	1,41 [0,73;2,69]	0,382
Nuevo soplo	92 (41,8)	17 (37,0)	0,82 [0,42;1,57]	0,656
Empeoramiento de soplo previo	21 (9,72)	9 (19,6)	2,27 [0,91;5,25]	0,099
Esplenomegalia	20 (9,09)	3 (6,52)	-	0,846
Valor de proteína C reactiva (mg/L) Mediana ± DE	130 ± 103	103 ± 85,0	1,00 [0,99;1,00]	0,098
Complicaciones y tratamiento	n (%)	n (%)		
Fallo cardíaco de nueva aparición	105 (47,9)	28 (60,9)	1,68 [0,88;3,28]	0,152
Infarto agudo de miocardio	8 (3,64)	1 (2,17)	0,66 [0,03;3,82]	1
Evento vascular SNC	49 (22,5)	14 (30,4)	-	0,496
Nueva anomalía de la conducción	36 (16,4)	14 (30,4)	2,24 [1,06;4,57]	0,044
Nueva insuficiencia renal	100 (45,9)	18 (39,1)	0,76 [0,39;1,45]	0,501
Evento arrítmico	13 (5,91)	3 (6,52)	1,15 [0,24;3,82]	0,745
Ventilación mecánica	28 (12,7)	9 (19,6)	1,68 [0,69;3,76]	0,325
Aminas	39 (17,7)	10 (21,7)	1,30 [0,57;2,77]	0,668
Shock	29 (13,2)	5 (10,9)	0,82 [0,26;2,10]	0,854
Había indicación de cirugía	175 (79,5)	42 (91,3)	-	0,176
Tipo de cirugía cardíaca				
- Electiva	83 (65,9)	18 (58,1)	-	0,707
- Urgente	22 (17,5)	7 (22,6)	1,48 [0,51;3,91]	
- Emergente	21 (16,7)	6 (19,4)	1,33 [0,43;3,67]	
Evolución	n (%)	n (%)		
Reingreso	49 (32,2)	9 (25,0)	0,71 [0,29;1,58]	0,519
Secuelas	24 (15,8)	9 (25,0)	-	0,052
Éxitus	62 (28,2)	10 (21,7)	0,72 [0,32;1,49]	0,476
Estancia media en días ± DE	39,5 ± 23,4	44,3 ± 25,6	1,01 [1,00;1,02]	0,238
Recidiva	1 (0,69)	1 (3,03)	-	0,677

n: Número de pacientes; DE: Desviación estándar; SNC: Sistema nervioso central.

4.3. OBJETIVO 3

Desarrollo de modelos basados en *machine learning* para predecir el microorganismo/grupo de microorganismos responsables de la EI

Tal y como se comentó en el apartado de material y métodos, con la intención de reconocer aquellas variables que desde el punto de vista clínico pudieran facilitar la predicción precoz del tipo de microorganismo causal de la EI, se realizó una valoración global de todas las familias de microorganismos mediante un modelo de clasificación multiclase, y posteriormente se realizó un modelo de clasificación binaria comparando diferentes grupos de microorganismos por pares. Se analizó el peso de cada una de las variables en cada clasificación y se realizaron los modelos de *machine learning*. A continuación, se detallan los resultados obtenidos en los diferentes modelos desarrollados.

4.3.1. Modelo de clasificación multiclase

Al analizar todas las variables referidas en la sección de material y métodos, tan sólo se objetivaron diferencias estadísticamente significativas para dos de ellas: las manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas (nódulos de Osler y hemorragias conjuntivales). Ver detalle en la Tabla 22.

Tabla 22

Variables para las cuales se encontró significación estadística en el modelo de clasificación multiclase en función del grupo de microorganismo causante de la endocarditis infecciosa.

	Negativo (n=18)	Enterobacterias (n=8)	<i>Enterococcus</i> spp. (n=46)	Levaduras (n=2)	Polimicrobiana (n=4)	Otros (n=17)	<i>S. aureus/S.</i> <i>lugdunensis</i> (n=53)	Estafilococos coagulasa negativos (SCN) (n=64)	Estreptococos beta hemolíticos (n=5)	Estreptococos del grupo viridians (n=49)	p valor
Nódulos de Osler											0,022
No	2 (100%)	0	4 (100%)	1 (100%)	0	0	8 (80,0%)	0	1 (100%)	4 (66,7%)	
Sí	0	0	0	0	0	2 (100%)	2 (20,0%)	3 (100%)	0	2 (33,3%)	
Hemorragias conjuntivales											0,011
No	0	0	4 (100%)	0	0	2 (100%)	9 (90,0%)	3 (100%)	1 (100%)	6 (100%)	
Sí	2 (100%)	0	0	1 (100%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	

Debido al reducido número y baja frecuencia de variables para las cuales se encontró significación estadística en el modelo de clasificación multiclase, se descartó realizar un modelo capaz de discernir entre cada una de las clases y por tanto se decidió hacer modelos de clasificación binaria que se detallan en el siguiente apartado.

4.3.2. Modelos de clasificación binaria

A continuación, se detallan los resultados de los cuatro modelos en los que se obtuvo una precisión estadística superior al 30%. Para la generación de los mismos se consideraron variables con $p < 0,1$.

4.3.2.1. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI enterocócica y EI no enterocócica

Las variables para las cuales se encontró significación estadística en estos dos grupos de microorganismos fueron comentadas en el objetivo anterior y se detallan en la Tabla 23. El ranking de importancia factores se detalla en la Figura 19.

Tabla 23

Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre endocarditis infecciosa enterocócica y endocarditis infecciosa no enterocócica.

Variables significativas	p valor
Localización aórtica	0,083
Fumador	0,092
Lugar de adquisición de la EI	0,088
Absceso intracardiaco	0,037
Regurgitación tricuspídea	0,091
Soplo cardiaco	0,099
Valor de la proteína C reactiva	0,098
Nueva anomalía de la conducción	0,044

Se seleccionaron siete factores como los más importantes y se generó el modelo. Los resultados de las métricas de evaluación se muestran en la Figura 20.

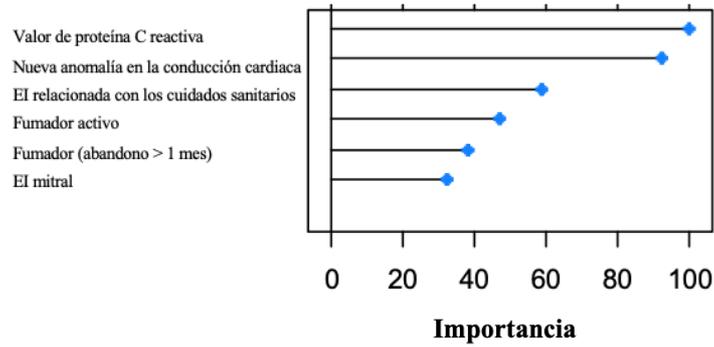
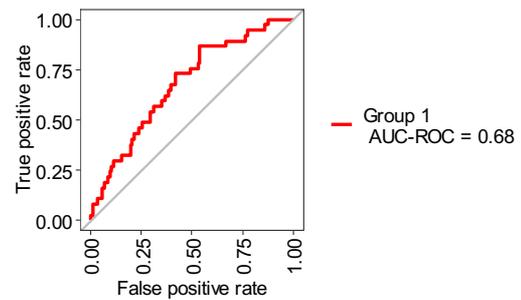


Figura 19. Ranking de importancia (feature ranking) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre endocarditis infecciosa enterocócica y endocarditis infecciosa no enterocócica.

Métricas	Valor
Conjunto de datos de entrenamiento (80%)	
Accuracy (IC)	0,7089 (0,6429 – 0,769)
Kappa	0,2999
Sensibilidad	0,7
Especificidad	0,73
Precisión	0,93
Conjunto de datos de validación (20%)	
Accuracy (IC)	0,6226 (0,4789 - 0,7521)
Kappa	0,1732
Sensibilidad	0,61
Especificidad	0,67
Precisión	0,9
AUC-ROC	0,68



IC: intervalo de confianza del 95%; AUC-ROC: Área bajo la curva - Curva de características operativas del receptor

Figura 20. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa enterocócica frente a no enterocócica.

4.3.2.2. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI por *S. aureus*/*S. lugdunensis* y EI producida por el resto de microorganismos de la serie

En la Tabla 24 se muestran las cinco variables significativas ($p < 0,1$) entre ambos grupos. El ranking de importancia de factores se detalla en la Figura 21.

Tabla 24

*VARIABLES con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* y la endocarditis infecciosa producida por el resto de microorganismos de la serie.*

	EI no <i>S. aureus</i> / <i>S. lugdunensis</i> (n = 213)	EI por <i>S. aureus</i> / <i>S. lugdunensis</i> (n = 53)	Odds ratio	p valor
Enfermedad pulmonar crónica				0,015
No	168 (78,9%)	49 (94,2%)	Ref.	
Sí	44 (20,7%)	3 (5,77%)	. [.;.]	
Desconocido	1 (0,47%)	0 (0,00%)	. [.;.]	
Enfermedad coronaria				0,034
No	157 (73,7%)	47 (88,7%)	Ref.	
Sí	56 (26,3%)	6 (11,3%)	0,37 [0,13;0,85]	
Hiperlipemia				0,090
Desconocido	1 (0,47%)	0 (0,00%)	Ref.	
No	115 (54,0%)	37 (69,8%)	. [.;.]	
Sí	97 (45,5%)	16 (30,2%)	. [.;.]	
Foco bacteriémico genitourinario				0,052
No	203 (95,3%)	46 (86,8%)	Ref.	
Sí	10 (4,69%)	7 (13,2%)	3,09 [1,05;8,60]	
Fenómenos vasculares				0,071
No	192 (91,0%)	43 (81,1%)	Ref.	
Sí	19 (9,00%)	10 (18,9%)	2.35 [0,98;5,37]	

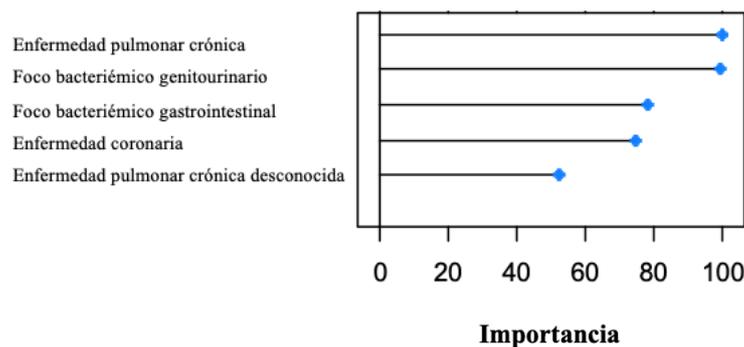
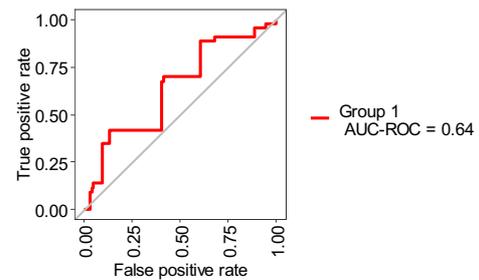


Figura 21. *Ranking de importancia (feature ranking) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* y la endocarditis infecciosa producida por el resto de microorganismos de la serie.*

Se seleccionaron los cinco factores más importantes para el desarrollo del modelo logístico de clasificación binaria. Los resultados de las métricas de evaluación se muestran en la Figura 22.

Métricas	Valor
Conjunto de datos de entrenamiento (80%)	
Accuracy (IC)	0,6262 (0,5576 – 0,6912)
Kappa	0,2264
Sensibilidad	0,6
Especificidad	0,74
Precisión	0,9
Conjunto de datos de validación (20%)	
Accuracy (IC)	0,5385 (0,3947 - 0,6777)
Kappa	0,1568
Sensibilidad	0,48
Especificidad	0,8
Precisión	0,91
AUC-ROC	0,64



IC: intervalo de confianza del 95%; AUC-ROC: Área bajo la curva - Curva de características operativas del receptor

Figura 22. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis* y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

4.3.2.3. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI por SCN y EI causada por el resto de los microorganismos de la serie

En la Tabla 25 se muestran las dos variables para las cuales se encontró significación estadística. En este caso no se muestra el modelo de regresión logística debido a que la precisión fue inferior al 30%.

4.3.2.4 Modelo logístico de clasificación binaria entre EI por *S. viridans* y EI no producida por *S. viridans*

En la Tabla 26 se muestran las variables para las cuales se encontró significación estadística. El ranking de importancia de factores se detalla en la Figura 23.

Tabla 25

VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA ($p < 0,1$) HALLADAS EN EL MODELO DE CLASIFICACIÓN BINARIA ENTRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA CAUSADA POR STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVOS Y LA CAUSADA POR EL RESTO DE MICROORGANISMOS DE LA SERIE.

	EI SCN (n = 202)	EI no SCN (n = 64)	p valor
Vegetación tricuspídea			0,060
No	196 (98.5%)	59 (93.7%)	
Posible	0 (0.00%)	1 (1.59%)	
Definida	3 (1.51%)	3 (4.76%)	
Nódulos de Osler			0,023
No	20 (76.9%)	0 (0.00%)	
Sí	6 (23.1%)	3 (100%)	

Tabla 26

VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA ($p < 0,1$) HALLADAS EN EL MODELO DE CLASIFICACIÓN BINARIA ENTRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA CAUSADA POR STREPTOCOCCUS VIRIDANS Y LA CAUSADA POR EL RESTO DE MICROORGANISMOS DE LA SERIE.

	EI por <i>S. viridans</i> (n = 217)	EI no <i>S. viridans</i> (n = 49)	Odds Ratio	p valor
Sexo				0,099
Mujer	83 (38,2%)	12 (24,5%)	Ref.	
Hombre	134 (61,8%)	37 (75,5%)	1,89 [0,95;4,00]	
EI sobre prótesis valvular				0,070
No	117 (53,9%)	34 (69,4%)	Ref.	
Sí	100 (46,1%)	15 (30,6%)	0,52 [0,26;1,00]	
EI sobre implante endovascular				0,008
No	207 (95,4%)	41 (83,7%)	Ref.	
Sí	10 (4,61%)	8 (16,3%)	4,02 [1,43;11,0]	
Localización EI en cable de marcapasos/DAI				0,008
No	207 (95,4%)	41 (83,7%)	Ref.	
Sí	10 (4,61%)	8 (16,3%)	4,02 [1,43;11,0]	
Enfermedad pulmonar crónica				0,087
No	180 (83,3%)	37 (75,5%)	Ref.	
Sí	36 (16,7%)	11 (22,4%)	. [.;]	
Desconocida	0 (0,00%)	1 (2,04%)	. [.;]	
Portador de dispositivo cardíaco endocavitario				0,013
No	192 (88,5%)	36 (73,5%)	Ref.	
Sí	25 (11,5%)	13 (26,5%)	2,77 [1,26;5,89]	
Hiperlipemia				0,057
Desconocido	0 (0,00%)	1 (2,04%)	Ref.	
No	120 (55,3%)	32 (65,3%)	. [.;]	

Sí	97 (44,7%)	16 (32,7%)	. [.,:]
Enfermedad vascular periférica			0,001
No	201 (92,6%)	37 (75,5%)	Ref.
Sí	16 (7,37%)	12 (24,5%)	4,05 [1,73;9,31]
Foco bacteriémico genitourinario			0,049
No	200 (92,2%)	49 (100%)	Ref.
Sí	17 (7,83%)	0 (0,00%)	. [.,:]
Vegetaciones en dispositivo intracardiaco			0,002
No	208 (96,7%)	39 (83,0%)	Ref.
Posible	1 (0,47%)	2 (4,26%)	9,89 [0,78;315]
Definida	6 (2,79%)	6 (12,8%)	5,28 [1,54;18,2]
Nuevo soplo cardiaco			0,006
No	119 (54,8%)	38 (77,6%)	Ref.
Sí	98 (45,2%)	11 (22,4%)	0,36 [0,16;0,71]
Evento vascular SNC			0,036
No	165 (76,7%)	34 (69,4%)	Ref.
Sí	50 (23,3%)	13 (26,5%)	. [.,:]
Encefalopatía no vascular	0 (0,00%)	2 (4,08%)	. [.,:]
Sepsis			0,012
No	215 (99,1%)	45 (91,8%)	Ref.
Sí	2 (0,92%)	4 (8,16%)	9,12 [1,63;75,5]

Se seleccionaron los nueve factores como los más importantes. Los resultados de las métricas de evaluación se muestran en la Figura 24.

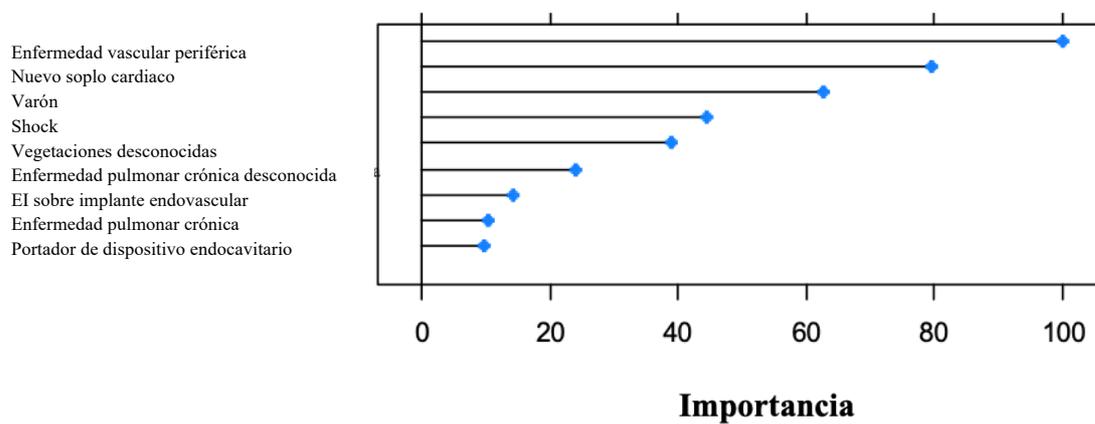
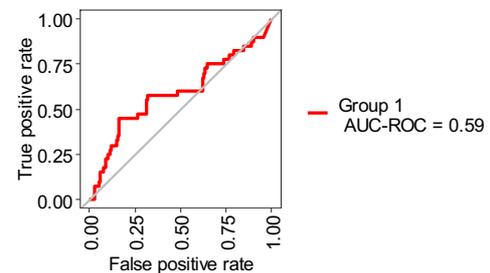


Figura 23. *Ranking de importancia (feature ranking) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa por Streptococcus viridans y la causada por el resto de microorganismos de la serie.*

Métricas	Valor
Conjunto de datos de entrenamiento (80%)	
Accuracy (IC)	0,7757 (0.7138 - 0.8297)
Kappa	0.4006
Sensibilidad	0.79
Especificidad	0.7
Precisión	0.92
Conjunto de datos de validación (20%)	
Accuracy (IC)	0.6346 (0.4896, 0.7638)
Kappa	0.0852
Sensibilidad	0.67
Especificidad	0.44
Precisión	0.85
AUC-ROC	0.59



IC: intervalo de confianza del 95%; AUC-ROC: Área bajo la curva - Curva de características operativas del receptor

Figura 24. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa causada por *Streptococcus viridans* y la causada por el resto de microorganismos de la serie.

4.3.2.5. Modelo logístico de clasificación binaria entre EI enterocócica y EI causada por *S. aureus/S. lugdunensis*

En la Tabla 27 se muestran las variables para las cuales se encontró significación estadística. El ranking de importancia de factores se detalla en la Figura 25.

Tabla 27

Variables con significación estadística ($p < 0,1$) halladas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis infecciosa enterocócica y la endocarditis infecciosa producida por *Staphylococcus aureus/Staphylococcus lugdunensis*.

	EI por <i>S. aureus/S. lugdunensis</i> (n = 53)	EI enterocócica (n = 46)	Odds ratio	p valor
Fumador				0,091
Nunca	26 (49,1%)	25 (58,1%)	Ref. 1,04	
Abandono < 1 m	1 (1,89%)	1 (2,33%)	[0,03;42,0] 0,46	
Abandono > 1 m	23 (43,4%)	10 (23,3%)	[0,18;1,15] 2,34	
Activo	3 (5,66%)	7 (16,3%)	[0,56;12,5]	
Hiperlipemia				0,071
No	37 (69,8%)	23 (50,0%)	Ref.	

Sí	16 (30,2%)	23 (50,0%)	2,29 [1,01;5,32]
Programa de hemodiálisis			
No	9 (100%)	5 (62,5%)	Ref.
Sí	0 (0,00%)	3 (37,5%)	. [.:.]
Absceso intracardiaco			
No	47 (88,7%)	31 (67,4%)	Ref. 3,69
Sí	6 (11,3%)	15 (32,6%)	[1,33;11,5]
Disfunción ventricular izquierda			
No	45 (84,9%)	31 (68,9%)	Ref. 2,50
Sí	8 (15,1%)	14 (31,1%)	[0,94;7,03]
Nuevo soplo cardiaco			
No	49 (96,1%)	37 (80,4%)	Ref. 5,56
Sí	2 (3,92%)	9 (19,6%)	[1,30;41,8]
Valor de proteína C reactiva (mg/L) + DE			
	144 + 111	103 + 85,0	1,00 [0,99;1,00]
Nueva anomalía de la conducción cardiaca			
No	47 (88,7%)	32 (69,6%)	Ref. 3,34
Sí	6 (11,3%)	14 (30,4%)	[1,19;10,5]

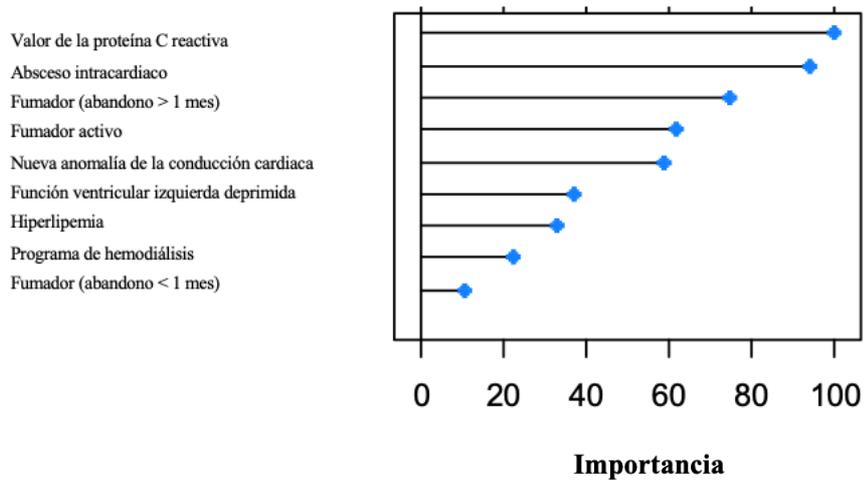
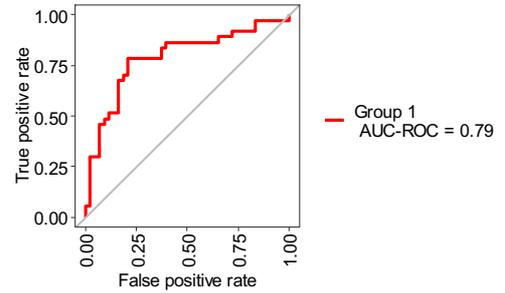


Figura 25. Ranking de importancia (feature ranking) de las variables analizadas en el modelo de clasificación binaria entre la endocarditis enterocócica y la causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis*.

Se seleccionaron nueve variables como las más importantes. Los resultados de las métricas de evaluación se muestran en la Figura 26.

Métricas	Valor
Conjunto de datos de entrenamiento (80%)	
Accuracy (IC)	0,8625 (0,7673 – 0,9293)
Kappa	0,7229
Sensibilidad	0,88
Especificidad	0,84
Precisión	0,86
Conjunto de datos de validación (20%)	
Accuracy (IC)	0,5789 (0,335 - 0,7975)
Kappa	0,1556
Sensibilidad	0,6
Especificidad	0,56
Precisión	0,6
AUC-ROC	0,79



IC: intervalo de confianza del 95%; AUC-ROC: Área bajo la curva - Curva de características operativas del receptor

Figura 26. Resultados del modelo logístico de clasificación binaria de endocarditis infecciosa enterocócica y la causada por *Staphylococcus aureus*/*Staphylococcus lugdunensis*.

4.4. OBJETIVO 4

Comparación de las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA para el diagnóstico etiológico de la EI

En todos los pacientes de la serie se identificó el agente causal ($n = 248$; 93,2%) excepto en 18 en los que no se detectó microorganismo ni por hemocultivo, ni por la PCR del gen codificante del ARNr 16S bacteriano ni por cultivo de muestra valvular. Sin embargo, todos estos episodios se clasificaron clínicamente como posible EI según los hallazgos clínicos y ecocardiográficos de acuerdo con los criterios de Duke modificados.

Se realizaron hemocultivos al total de los 266 pacientes y estudio serológico a 54 de ellos. Además, se realizó cultivo de la válvula cardíaca y/o vegetación en 154 casos llevándose a cabo la PCR del ADNr 16S en 103 casos. Los resultados de las pruebas microbiológicas fueron los siguientes: 222 pacientes (222/266, 83,5%) presentaron hemocultivos positivos, 74 (74/103, 71,8%) tuvieron un resultado positivo para la PCR de la válvula del ADNr 16S sobre la válvula y 61 (61/154, 39,6%) obtuvieron un resultado positivo del cultivo valvular. Los resultados microbiológicos se resumen en la Figura 27.

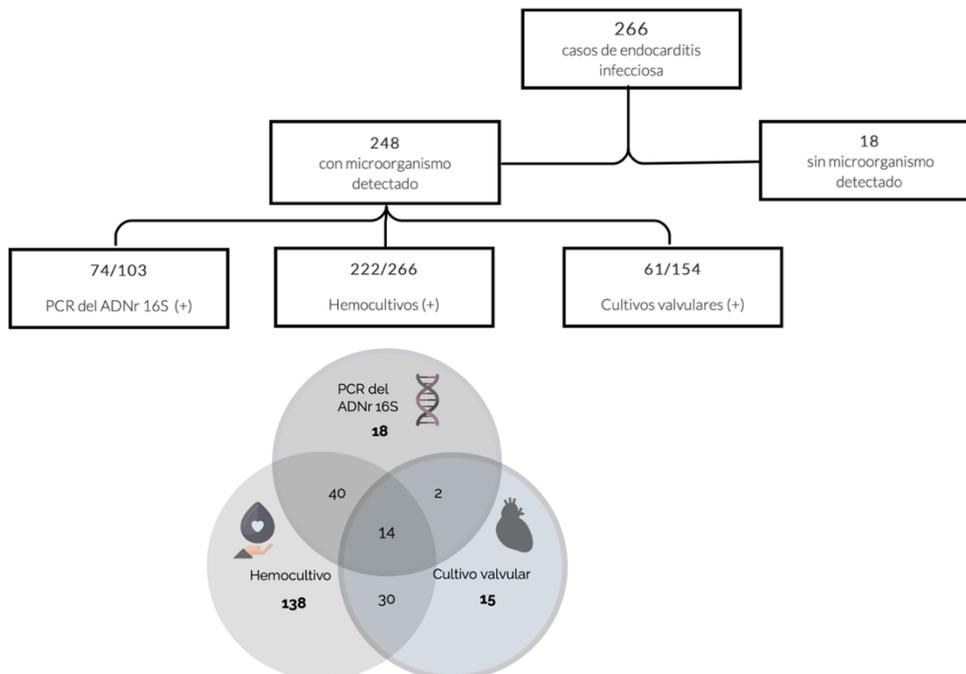


Figura 27. Detección del microorganismo causal de la endocarditis infecciosa por los diferentes métodos microbiológicos evaluados (hemocultivo, cultivo de válvula cardíaca o de vegetación y/o PCR del ADNr 16S).

Los resultados de las pruebas microbiológicas de cada paciente de forma individual y los resultados agrupados por especies se detallan en la Tabla complementaria del Anexo III y la Tabla 28, respectivamente.

Tabla 28

Resultados microbiológicos de los pacientes diagnosticados con endocarditis infecciosa agrupados por agente causal.

Especie bacteriana	Número de casos	Sólo hemocultivos positivos	Sólo cultivo valvular positivo	Número de microorganismos detectados				
				Sólo PCR del ADNr 16S positiva	Hemocultivos positivos	Cultivo de tejido valvular positivo	PCR valvular del ADNr 16S positiva	Todos los métodos positivos
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	32	2	1	45	9	8	1
<i>Staphylococcus coagulasa negativos (SCN)</i>	69	41	3	2	64	19	15	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	56	33	1	1	54	16	13	6
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5	2	0	1	4	1	2	0
<i>Staphylococcus auricularis</i>	2	1	1	0	1	1	0	0
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	2	0	0	2	0	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	1	0	0	1	0	0
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0	0	0	1	1	0	0
Otros SCN	2	2	0	0	2	0	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	49	28	0	3	46	3	18	0
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	17	10	0	0	17	2	5	0
<i>Streptococcus gordonii</i>	6	4	0	0	6	0	2	0
<i>Streptococcus oralis</i>	6	3	0	0	6	0	3	0
<i>Streptococcus sanguinis</i>	6	4	0	0	6	0	2	0
<i>Streptococcus mitis</i>	3	0	0	2	1	0	3	0
<i>Streptococcus mutans</i>	3	0	0	1	2	0	3	0
<i>Streptococcus anginosus</i>	2	1	0	0	2	1	0	0
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	2	0	0	2	0	0	0
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
Otros	2	2	0	0	2	0	0	0
<i>Streptococcus beta hemolíticos</i>	5	2	0	1	4	1	2	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	2	0	1	3	0	2	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0	0	0	1	1	0	0
<i>Enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores</i>	8	3	0	2	6	2	3	0
<i>Escherichia coli</i>	3	1	0	1	2	0	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
<i>Chryseobacterium spp.</i>	1	0	0	1	0	0	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	0	0	2	1	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	0	1	1	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	46	24	1	0	47	15	16	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	43	21	1	0	42	14	15	7
<i>Enterococcus faecium</i>	3	2	0	0	3	0	1	0
<i>Candida spp.</i>	2	1	0	0	2	1	0	0
Otros	17	6	1	7	7	3	10	0
<i>Cutibacterium acnes</i>	4	0	1	0	1	3	3	0
<i>Coxiella burnetii</i>	4	0	0	4	0	0	4	0
<i>Tropheryma whipplei</i>	2	0	0	2	0	0	2	0
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	2	2	0	0	2	0	0	0
<i>Abiotrophia defectiva</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
<i>Aerococcus urinae</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
<i>Bartonella henselae</i>	1	0	0	1	0	0	1	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	0	0	1	0	0	0
Infecciones polimicrobianas	4	0	1	0	3	3	2	0

Los principales agentes etiológicos causantes de EI en nuestra serie fueron los SCN (n = 69) seguidos de los estreptococos del grupo viridans (n = 49), *S. aureus* (n = 48) y enterococos (n = 46).

4.4.1. Concordancias y discrepancias entre los diferentes métodos evaluados

Las concordancias y discrepancias entre los diferentes métodos microbiológicos evaluados se muestran en las Figuras 28 y 29. Cuando tanto el hemocultivo como la PCR valvular fueron positivos, los resultados fueron concordantes en todos los casos excepto en dos pacientes (véase Tabla 29). Uno de ellos correspondió a un caso de EI por *C. albicans* que creció en el hemocultivo. Debido a que la PCR del ADNr 16S solo detecta bacterias, se esperaba que el resultado del análisis de la válvula fuera negativo. Sin embargo, se identificó un *Streptococcus dysgalactiae* y el episodio se consideró y trató como una infección polimicrobiana. El segundo caso correspondió a una endocarditis mixta causada por *S. epidermidis* y *Granulicatella adiacens*, detectada por PCR del ADNr 16S y hemocultivo respectivamente. Considerando que ambos gérmenes son agentes etiológicos conocidos de EI, no se pudo descartar que la infección fuera causada por ambos gérmenes y también se consideró como una infección polimicrobiana, dirigiéndose el tratamiento antibiótico a ambos patógenos.

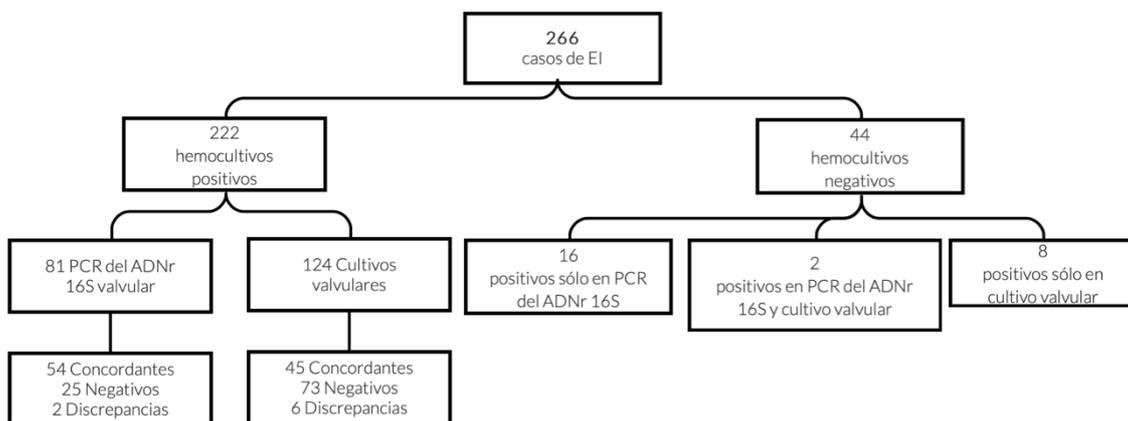


Figura 28. Concordancia entre los resultados del hemocultivo y el cultivo o la PCR ADNr 16S de la válvula cardíaca.

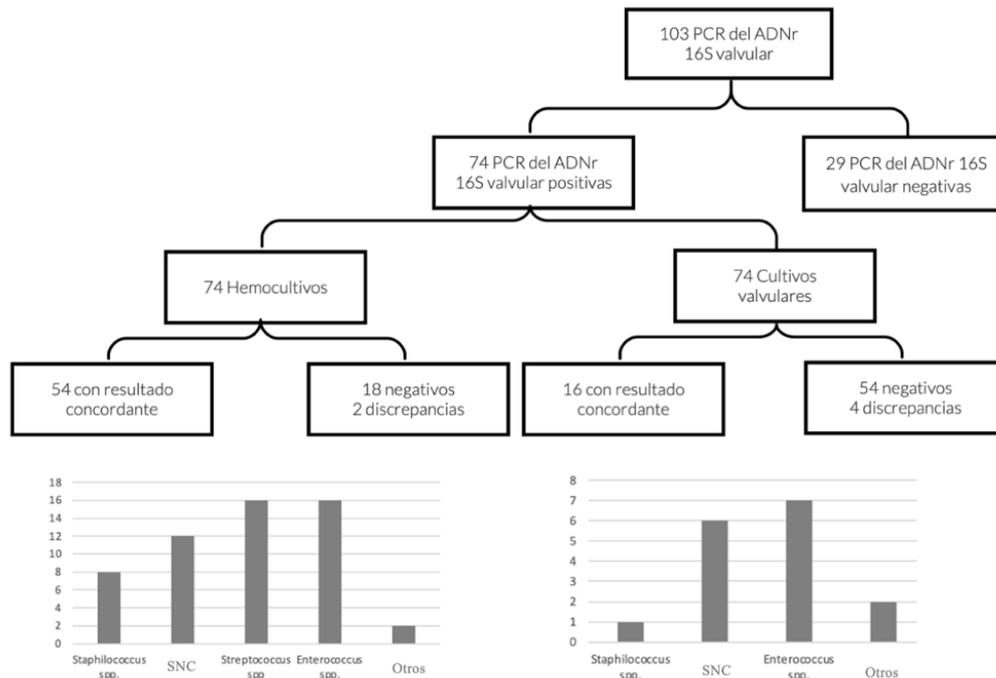


Figura 29. Distribución de microorganismos con resultados concordantes entre los hemocultivos y el cultivo valvular en comparación con la PCR del ADNr 16S de la válvula cardiaca.

En cuanto a los cultivos valvulares, se encontraron varias discrepancias respecto al hemocultivo y la PCR del ADNr 16S (véase Tabla 29). Estas discrepancias se consideraron en su mayoría como contaminaciones de los cultivos valvulares, ya que los microorganismos detectados por los otros métodos evaluados fueron más plausibles.

4.4.2. Beneficio diagnóstico de la PCR del ADNr 16S de la válvula cardiaca

La PCR de la válvula del ADNr 16S aportó información clínicamente relevante, permitiendo el diagnóstico etiológico en 16 casos de EI con resultado negativo en cultivo valvular y hemocultivo (véase Tabla 30). Este fue el único método de los previamente comentados que permitió el diagnóstico en los casos de EI causada por especies como la *C. burnetii* (cuatro casos, de los cuales tres también tuvieron serología positiva) y el *T. whipplei* (dos casos). En otros 16 casos, la PCR del ADNr 16S apoyó los resultados del hemocultivo y/o del cultivo de la válvula cardiaca, en el caso de las EI causadas por SCN u otras bacterias de la microbiota cutánea, como *C. acnes* (véase Tabla 30).

Tabla 29

Discrepancias entre los diferentes métodos de diagnóstico evaluados en la endocarditis infecciosa.

Hemocultivos	Cultivos de vegetación o tejido valvular	PCR valvular del ADNr 16S
Discrepancias entre los hemocultivos y PCR valvular del ADNr 16S		
<i>Candida albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Granulicatella adiacens</i>	Negativo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Discrepancias entre los cultivos de vegetación y/o tejido valvular y los otros métodos		
<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>S. oralis</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>S. warneri</i> y <i>C. acnes</i>	Negativo
<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	No realizado
<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	No realizado
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>S. aureus</i>	<i>C. acnes</i>	Negativo
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>S. mutans</i>

Tabla 30

Beneficio diagnóstico de la PCR del ADNr 16S en pacientes con endocarditis infecciosa.

Hemocultivos	Cultivo de vegetación y/o valvular	PCR valvular del ADNr 16S	Número de casos
Pacientes con resultado positivo sólo para PCR del ADNr 16S sobre válvula cardiaca			
Negativo	Negativo	<i>Coxiella burnetii</i>	4
Negativo	Negativo	<i>Tropheryma whipplei</i>	2
Negativo	Negativo	<i>Streptococcus mitis</i>	2
Negativo	Negativo	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Escherichia coli</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Bartonella henselae</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Streptococcus mutans</i>	1
Negativo	Negativo	<i>Chyseeobacterium spp</i>	1
Pacientes con estafilococos coagulasa negativos y microbiota comensal de la piel en hemocultivos que se confirma mediante PCR valvular			
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	6
<i>S. epidermidis</i>	Negativo	<i>S. epidermidis</i>	6
<i>S. lugdunensis</i>	Negativo	<i>S. lugdunensis</i>	1
Negativo	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>C. acnes</i>	2
<i>C. acnes</i>	Negativo	<i>C. acnes</i>	1

4.4.3. Terapia antimicrobiana previa y su efecto sobre los resultados microbiológicos de las muestras valvulares

La duración media del tratamiento antimicrobiano antes de la cirugía fue de 10,3 días (rango 1-105). Para analizar el efecto potencial de la terapia antimicrobiana sobre los resultados microbiológicos de las válvulas, se analizó la duración del tratamiento antimicrobiano antes de la cirugía, así como su relación con los resultados de los test diagnósticos.

La PCR de la válvula fue positiva en el 71,4% de los pacientes que recibieron antibióticos durante más de 10 días previos de la cirugía, mientras que solo un 24,1% de esos mismos pacientes presentaron un cultivo valvular positivo (véase Figura 30).

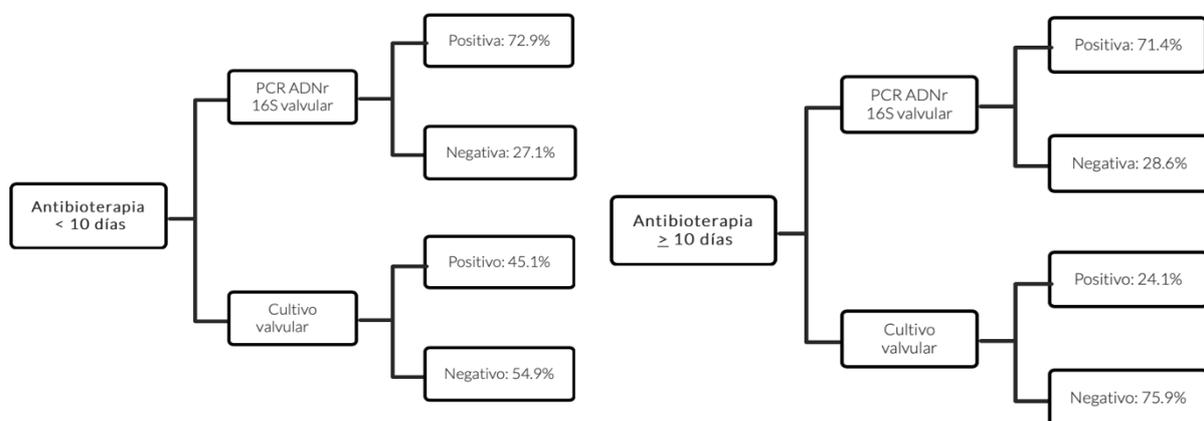


Figura 30. Porcentaje de resultados microbiológicos positivos (por PCR del ADNr 16S o cultivo valvular) según el tiempo de tratamiento antimicrobiano previo a la obtención de la muestra.

Como se muestra en la Figura 31, la duración media del tratamiento preoperatorio fue similar en pacientes con PCR negativa y positiva ($10,7 \pm 9,2$ y $11,5 \pm 15,8$ días respectivamente, $p = 0,8$). Sin embargo, la duración media del tratamiento con antibióticos antes de la cirugía fue mayor en los pacientes con cultivo valvular negativo ($11,2 \pm 11,2$ y $6,7 \pm 8,1$ días en caso de cultivo valvular negativo o positivo respectivamente, $p = 0,005$). Estos datos demuestran la sensibilidad de la PCR ya que el ADN bacteriano podría persistir durante el tratamiento con antibióticos en el tejido valvular infectado en contraste con el cultivo valvular cuyos resultados se ven afectados por la duración de la terapia antimicrobiana previa a la obtención de la muestra.

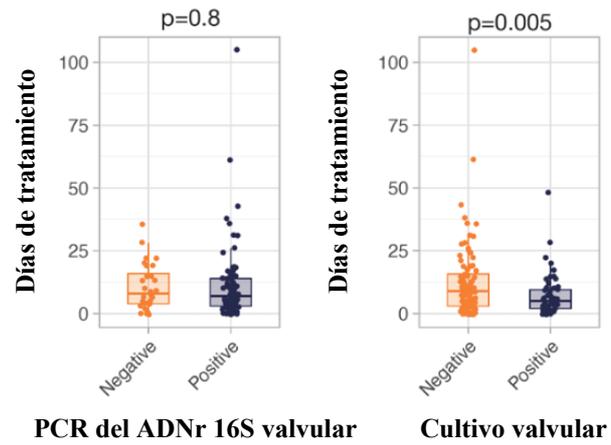


Figura 31. Duración de la terapia antimicrobiana antes de la cirugía y su relación con los resultados del cultivo valvular y de la PCR del ADNr 16S. Las barras representan la mediana de los días de tratamiento.

4.5. OBJETIVO 5

Evaluación de la actividad *in vitro* de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole) y sus combinaciones con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI

4.5.1. Sensibilidad *in vitro* a ceftarolina y ceftobiprole de las bacterias Gram positivas recuperadas de los pacientes con EI de la serie

Se estudiaron los aislados bacterianos recuperados de hemocultivos y/o cultivo de válvula cardiaca de un total de 77 pacientes con EI causada por bacterias Gram positivas. La sensibilidad a ceftarolina y ceftobiprole fue evaluada mediante la técnica de difusión en gradiente Etest.

Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 31, en ella se muestran los valores de CMI y su distribución, así como la CMI₅₀, CMI₉₀ y el porcentaje de sensibilidad a cada antimicrobiano.

4.5.2. Estudio *in vitro* de las combinaciones de antimicrobianos

Se estudiaron los efectos de las combinaciones de antimicrobianos que a continuación se detallan, en tres aislados bacterianos representativos de tres especies bacterianas de la serie de pacientes diagnosticados de EI: SARM, *E. faecalis* y *P. aeruginosa*. Para ello, se realizaron la técnica del tablero (*checker-board titration*) y las curvas de letalidad (*time-killing curves*).

En primer lugar, fue necesario el cálculo de la CMI de cada antimicrobiano para cada especie mediante microdilución en medio líquido, cuyos resultados se reflejan en la Tabla 32.

Tabla 31. Actividad *in vitro* de la ceftarolina y el ceftobiprole frente a los aislados bacterianos de pacientes con endocarditis infecciosa por bacterias Gram positivas.

Especie bacteriana	N	Nº (%) de aislados con la CMI indicada (µg/mL) CPT							Nº (%) de aislados con la CMI indicada (µg/mL) CFTB							CMI ₅₀ (µg/mL) CPT	CMI ₅₀ (µg/mL) CFTB	CMI ₉₀ (µg/mL) CPT	CMI ₉₀ (µg/mL) CFTB	% ^a CPT	% ^a CFTB	
		≤ 0.125	0.19	0.25	0.38	0.5	0.75	1.5	≤ 0.125	0.19	0.25	0.38	0.5	0.75	1							1.5
		<i>Enterococcus faecalis</i>	19		1 (5.3)	6 (36.8)	5 (63.1)	3 (78.9)	3 (94.7)	1 (100)	6 (31.5)	1 (36.8)	5 (63.1)	3 (78.9)	3 (94.7)							
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	2 (11.1)	8 (55.5)	2 (66.6)	5 (94.4)	1 (100)					3 (16.7)	5 (44.5)	4 (66.7)	2 (77.8)	4 (100)	0.19	0.5	0.38	1	100	100	
- SAMS	11	2 (18.2)	8 (90.9)	1 (100)							2 (18.2)	5 (63.6)	3 (90.9)	1 (100)		0.19	0.38	0.19	0.5	100	100	
- SAMR	7			1 (14.3)	5 (85.7)	1 (100)					1 (14.3)		1 (28.6)	1 (42.9)	4 (100)	0.38	1	0.5	1	100	100	
<i>Staphylococcus Coagulasa negativos</i>	22	14 (63.6)	4 (81.8)	3 (95.4)	1 (100)			1 (4.6)	1 (9.2)	2 (18.2)	2 (27.2)	1 (31.8)	8 (68.2)	7 (100)		≤ 0.125	0.75	0.25	1	NA	100	
- SEMR	14	7 (50)	4 (78.6)	2 (92.9)	1 (100)						1 (7.1)		7 (57.1)	6 (100)		≤ 0.125	0.75	0.25	1	NA	100	
- SEMS	5	5 (100)						1 (20)	1 (40)	1 (60)	1 (80)		1 (100)			≤ 0.125	0.25	0.125	0.75	NA	100	
- <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	1 (50)		1 (100)									1 (50)		1 (100)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Staphylococcus hominis</i>	1	1 (100)								1 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
<i>Streptococcus beta hemolíticos</i>	2	2 (100)								2 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1 (100)								1 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	1 (100)								1 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
<i>Streptococcus viridans</i>	10	10 (100)								9 (90)						≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	NA	NA	
- <i>Streptococcus anginosus</i>	1	1 (100)								1 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Streptococcus gordonii</i>	3	3 (100)								3 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Streptococcus oralis</i>	2	2 (100)								2 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Streptococcus sanguinis</i>	3	3 (100)								3 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	
- <i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	1 (100)														NA	NA	NA	NA	NA	NA	
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	5	5 (100)								5 (100)						≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	NA	NA	
<i>Aerococcus urinae</i>	1	1 (100)								1 (100)						NA	NA	NA	NA	NA	NA	

^a Porcentaje de sensibilidad; CPT, ceftarolina ; CFTB, ceftobiprole ; NA, no aplicable; SAMR, *S. aureus* meticilin-resistente; SAMS, *S. aureus* meticilin-sensible; SEMR, *S. epidermidis* meticilin-resistente; SEMS, *S. epidermidis* meticilin-sensible.

Tabla 32

Concentración mínima inhibitoria para cada uno de los antimicrobianos estudiados en las cepas seleccionadas para el estudio de actividad de las combinaciones de antimicrobianos.

Antimicrobiano	CMI ($\mu\text{g/mL}$)		
	<i>S. aureus</i> metilina resistente	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ceftarolina	0.5	0.5	8
Ceftobiprole	0.5	0.125	4
Gentamicina	0.5	-	-
Rifampicina	0.0075	2	-
Daptomicina	0.25	1	-
Amikacina	-	-	2
Ampicilina	-	0.25	-

4.5.2.1. Técnica del tablero

Combinando el valor de la CMI de la placa control con las CMI de cada antibiótico en presencia de otro, se realizaron los cálculos del índice de CIF y se interpretaron según su valor, tal y como se explicó en el apartado de material y métodos:

- Sinergia en caso de CIF < 0.5
- Antagonismo si la CIF es > 4
- Indiferencia si la CIF es > 0.5 o < 4 .

Siguiendo estos criterios, se determinaron las interacciones de las siguientes combinaciones documentadas en la Tabla 33. Los valores de CMI obtenidos para cada combinación y su comparación se han recogido en el Anexo IV.

Como se puede observar, en la mayoría de los casos no hubo interacciones entre la ceftarolina o el ceftobiprole y los otros fármacos evaluados. Solamente la combinación de ceftarolina y amikacina en el caso de la *P. aeruginosa* y de ceftobiprole y daptomicina en el caso del *E. faecalis*, demostraron un efecto sinérgico.

4.5.2.2. Curvas de letalidad

Se evaluó el efecto de las combinaciones de antimicrobianos frente a *E. faecalis*, mediante curvas de muerte en las que se representaron los \log_{10} de las UFC/ml a diferentes tiempos en presencia/ausencia de los distintos antibióticos y que se muestran en la Figura 32. Se evaluaron la ceftarolina y el ceftobiprole, solos y en combinación con ampicilina (por ser

actualmente el tratamiento de elección para la EI por *E. faecalis*) y con daptomicina (por haberse observado un efecto sinérgico mediante la técnica del tablero).

Tabla 33

Tipo de interacciones según la combinación de distintos antimicrobianos con la ceftarolina y el ceftobiprole.

	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ceftarolina +			
Rifampicina	IND	IND	-
Gentamicina	IND	-	-
Daptomicina	IND	IND	-
Ampicilina	-	IND	-
Amikacina	-	-	SIN
Ceftobiprole +			
Rifampicina	IND	IND	-
Gentamicina	IND	-	-
Daptomicina	IND	SIN	-
Ampicilina	-	IND	-
Amikacina	-	-	IND

IND: Indiferencia; SIN: Sinergia

En el gráfico, se observa un efecto bactericida de forma variable según la combinación y la duración de la exposición. En general, el ceftobiprole mostró un mejor efecto bactericida que la ceftarolina contra el aislado de *E. faecalis* evaluado. Las combinaciones de ceftarolina y ceftobiprole con ampicilina fueron sinérgicas a las 8 horas, mientras que las combinaciones con daptomicina fueron sinérgicas y bactericidas a las 24 horas.

Los valores del recuento del número de UFC/ml en cada placa correspondiente a las diferentes diluciones realizadas según el tubo y las horas de siembra (30 min, 4h, 8h y 24h) se han recogido en el Anexo V.

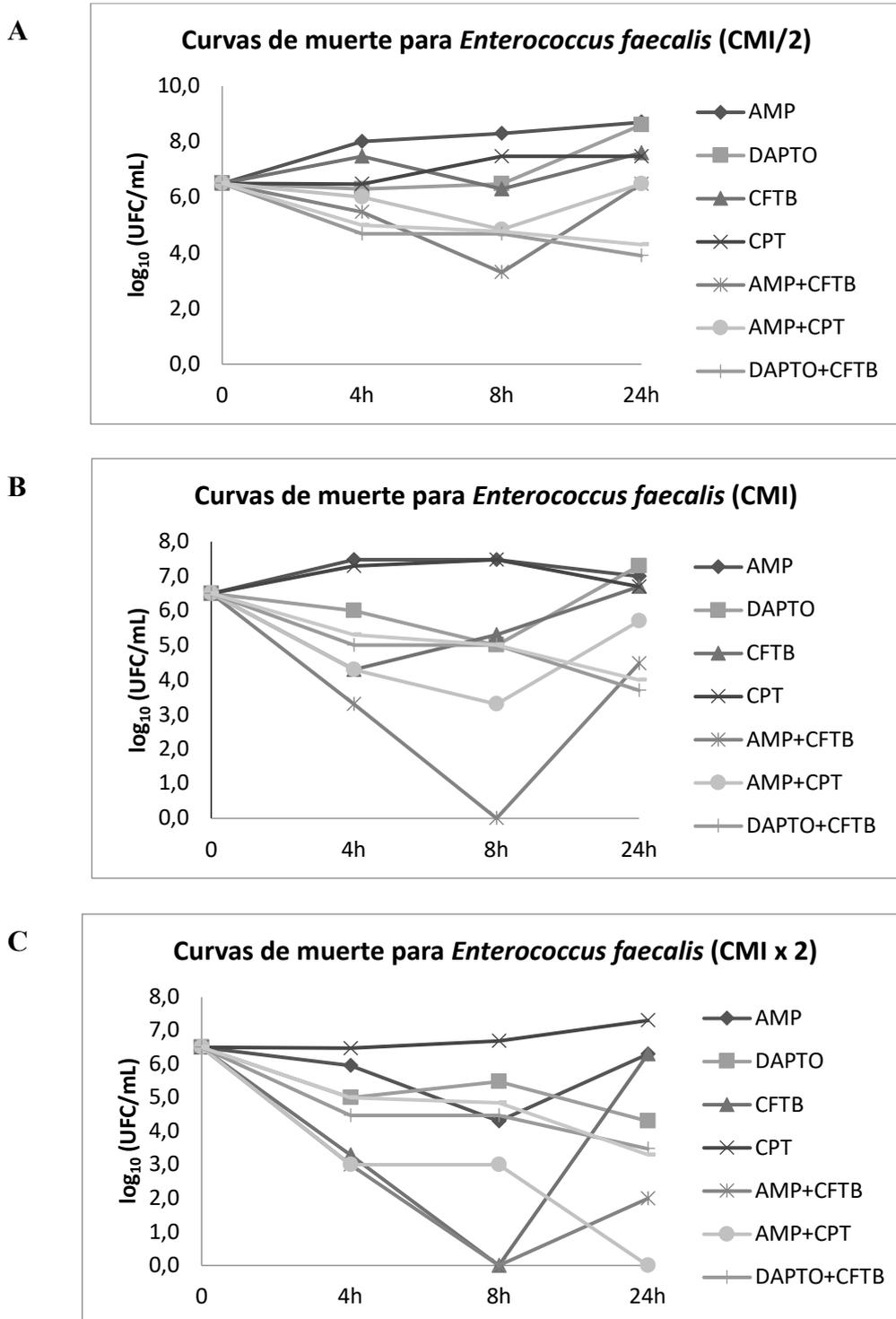


Figura 32. Representación del número de UFC/ml (\log_{10}) frente al tiempo, evaluando la actividad de ceftarolina (CPT) y ceftobiprole (CFTB) solos o en combinación con daptomicina (DAPTO) y ampicilina (AMP) contra *Enterococcus faecalis*. A: experimento realizado utilizando las concentraciones de antibióticos equivalentes a la mitad de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). B: experimento realizado utilizando las concentraciones de antibióticos equivalentes a las CMI. C: experimento realizado utilizando las concentraciones de antibióticos equivalentes al doble de las CMI.

DISCUSIÓN

La EI es una enfermedad poco frecuente y con una elevada morbimortalidad a pesar de los avances logrados en su diagnóstico, así como en su tratamiento antibiótico y quirúrgico. En los últimos años se ha observado un cambio en el perfil clínico del paciente afectado por esta entidad, con una mayor prevalencia de pacientes añosos con enfermedad degenerativa valvular y endocarditis protésicas, lo que podría justificar la elevada mortalidad y plantear la necesidad de enfoques novedosos en su tratamiento.

La presentación clínica de la EI es muy heterogénea. La gran variedad de complicaciones, tanto locales como a distancia, agravan su pronóstico y dificultan su manejo, en especial a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico. Debido a esta complejidad, son muy escasos los ensayos clínicos realizados sobre todo durante la fase activa de la enfermedad. Al igual que nuestro trabajo, la mayoría de los estudios disponibles se basan en un diseño observacional o de cohortes.

En el presente estudio se ha analizado la epidemiología, las características clínicas, el perfil microbiológico, los hallazgos ecocardiográficos y la evolución intrahospitalaria de los pacientes con EI. Posteriormente se ha realizado una comparación entre las características de las EI enterocócicas y las no enterocócicas. Se desarrollaron modelos de clasificación basados en *machine learning* para la predicción de la etiología de la enfermedad. Además, se han evaluado la utilidad de distintas técnicas microbiológicas para su diagnóstico, y la actividad de nuevas cefalosporinas y combinaciones con las mismas frente a aislados procedentes de pacientes afectados de esta enfermedad. La recogida de datos ha sido uniforme y se han empleado los mismos criterios diagnósticos y terapéuticos desde el inicio del estudio.

Antes de proceder a la discusión de los resultados cabe destacar que existen varias limitaciones que introducen una serie de sesgos en el trabajo. La principal, es debida a que al tratarse de una enfermedad poco frecuente y grave, la mayoría de los pacientes se concentran en centros de referencia que disponen de cirugía cardiaca. Por este motivo, es posible que, en nuestro trabajo, que fue realizado en un centro terciario (HUCA), existan dos tipos de sesgo: el de selección y el de referencia en los pacientes incluidos en los análisis (Fernández-Hidalgo *et al.*, 2012b).

- El sesgo de selección hace referencia al hecho de que en los hospitales terciarios se atiende en general, a pacientes con mayor grado de complejidad y se realiza un mayor número de procedimientos invasivos. Por ello, cabría esperar un mayor número de pacientes con EI asociada a la asistencia sanitaria.

- El sesgo de referencia viene dado por la falta de representatividad de la población general con EI; ya que los centros hospitalarios terciarios reciben pacientes derivados de otros hospitales con la finalidad de ser intervenidos quirúrgicamente. Sin embargo, aquellos pacientes sin ningún tipo de complicación, muy frágiles o en estado terminal, no son derivados o fallecen antes del traslado.

Otras limitaciones generales del trabajo son las siguientes:

- El tamaño muestral con una “n” pequeña, lo cual hace complicado el estudio de subgrupos, limita la precisión de los modelos de *machine learning* y podría no detectar asociaciones estadísticamente significativas.
- El sesgo de información debido a la obtención previa al traslado del paciente de resultados analíticos o ecocardiográficos desde otros centros hospitalarios.

Otras fortalezas y limitaciones del estudio serán comentadas dentro de cada apartado del trabajo que serán desglosados a continuación.

5.1. OBJETIVO 1

Características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de la cohorte de pacientes

En las últimas décadas, la EI ha presentado importantes cambios epidemiológicos. Recientemente han sido publicados varios trabajos en nuestro país en los que se confirma un incremento en la incidencia de EI acompañado de una transformación en el perfil clínico y microbiológico (Olmos *et al.*, 2017b).

Como se pone de manifiesto en nuestra serie, los pacientes son de edad más avanzada, la mayoría con valvulopatías de tipo degenerativo, más frágiles y con un alto porcentaje de infecciones relacionadas con la atención sanitaria (Fernández-Hidalgo *et al.*, 2012b). Mientras que el número de pacientes adictos a drogas por vía parenteral ha disminuido, la prevalencia de comorbilidades como la diabetes se ve incrementada entre los pacientes con EI. En cuanto al perfil microbiológico, *S. aureus* continúa siendo el agente microbiológico más frecuente en la EI (Slipczuk *et al.*, 2013), aunque se observa un auge en los últimos años de las infecciones producidas por enterococos y SCN. Por último, recientemente se ha documentado un aumento del porcentaje de pacientes que son intervenidos quirúrgicamente como parte del tratamiento de la EI. A continuación, se profundiza en estos y otros aspectos.

Analizando el perfil epidemiológico de los pacientes en nuestra serie, la mayoría de los resultados reflejan los cambios asociados al envejecimiento. De este modo, la media de edad fue de 68 años, similar a la descrita en estudios recientes (Cecchi *et al.*, 2015) y superior a la documentada en series más antiguas (Hogevik *et al.*, 1995). Con respecto a la distribución de la enfermedad según el sexo, en nuestro trabajo la EI fue más frecuente en varones, con una proporción 2:1 al igual que en trabajos como el de Hoen y Dual (2013).

A medida que la edad media de los pacientes con EI aumenta, también se incrementa la proporción de pacientes con comorbilidades graves, tal y como se refleja en nuestro estudio. Para evaluar la influencia de la comorbilidad en la mortalidad de diversas poblaciones de pacientes se ha validado el índice de Charlson ajustado por edad, que en nuestro caso refleja la elevada carga de comorbilidad de nuestros pacientes con una puntuación mediana de 4 puntos. Como es lógico, la edad de los pacientes con EI

condiciona una mayor prevalencia de comorbilidades como diabetes mellitus o cáncer y de cardiopatías predisponentes (degenerativa y protésica). En nuestra cohorte de pacientes, destacan factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus, probablemente en este caso más relacionadas con el aumento de la esperanza de vida que con un mayor riesgo de padecer EI. Sin embargo, otras comorbilidades si se han relacionado directamente con la infección, con una mayor probabilidad de estar en contacto con la atención sanitaria y requerir de procesos terapéuticos o diagnósticos invasivos (Vincent y Otto, 2018). Es el caso de la enfermedad renal crónica o el cáncer. Nuestro trabajo pone de manifiesto el aumento progresivo en la prevalencia de estas enfermedades, ya que casi un tercio de los pacientes con EI padecen insuficiencia renal moderada o grave y/o tienen un antecedente de neoplasia. Específicamente, estos pacientes tienen más probabilidades de precisar cuidados sanitarios y de la colocación de dispositivos de acceso vascular que aumentan el riesgo de bacteriemia transitoria y secundariamente una EI (Muñoz *et al.*, 2015; Fernández-Hidalgo *et al.*, 2008; López *et al.*, 2010). Además, existe un solapamiento entre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares al tener mecanismos biológicos y factores de riesgo compartidos. En algunos casos, la EI podría ser consecuencia del manejo inmunosupresor que requieren los pacientes con cáncer. Recientemente se han realizado varios estudios que comparan las características de la EI en pacientes con cáncer y no cancerosos (Cosyns *et al.*, 2021; Fernández-Cruz *et al.*, 2017). En ellos se observó una proporción cada vez más significativa de pacientes con EI y cáncer activo, por lo que se requiere una búsqueda activa de neoplasias asociadas al proceso infeccioso. Por último, hay que destacar que, de igual manera, a mayor edad mayor riesgo de estar inmunodeprimidos, debido no sólo al tratamiento de las enfermedades malignas sino también a enfermedades reumatológicas o trasplantes de órgano sólido.

En cuanto a otros factores de riesgo, el uso de drogas por vía parenteral es el factor condicionante más común en los casos de EI del lado derecho. Debemos destacar el cambio en la prevalencia de los UDVP, ya que mientras en la década de los ochenta representaban el 25% del total de los pacientes con EI, en nuestra serie al igual que lo publicado en otros estudios recientes el porcentaje es inferior al 5% (Miró *et al.*, 2003; Ortiz-Bautista *et al.*, 2015; Shmueli *et al.*, 2020) lo cual justifica el bajo porcentaje de EI derechas de nuestra serie. Además, como veremos posteriormente también ha supuesto un cambio de paradigma en cuanto a la etiología microbiana, ya que este tipo de pacientes

se caracterizan por infecciones producidas por *S. aureus*, o bien infecciones de tipo polimicrobiano o fúngico (Shmueli *et al.*, 2020). Algunos trabajos recientes también han puesto de manifiesto que el repunte en el consumo intravenoso de opiáceos en algunos países como Estados Unidos de América, está provocando de nuevo un aumento significativo de las EI asociadas a esta práctica de riesgo (Day *et al.*, 2019). Sin embargo, esto no se observa en nuestro estudio ni en otras series recientes publicadas en nuestro país (Olmos *et al.*, 2017b).

En el global de nuestra serie, más del 50% de los casos de EI ocurrió en pacientes con cardiopatía estructural previa y válvulas anatómicamente enfermas. Al igual que se describe en la literatura, si bien ha disminuido el número de casos con cardiopatía congénita o reumática, existe un aumento progresivo de los pacientes con valvulopatía de tipo degenerativa (71,4% de valvulopatías degenerativas frente al 10,5% de valvulopatía reumática y congénita) (Slipczuk *et al.*, 2013; Muñoz *et al.*, 2015). Otro factor a tener en cuenta es que un 45,1% de los pacientes eran portadores de una prótesis valvular; lo que se explica por ser uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo de EI. Además, los episodios de EI asociados al empleo de dispositivos cardiacos, marcapasos y desfibriladores automáticos están en aumento. Este aumento sugiere una condición predisponente para el desarrollo de EI y pone de manifiesto la necesidad de una profilaxis antibiótica adecuada ante una manipulación o técnica invasiva. En este sentido, las EI de adquisición hospitalaria y las relacionadas con los cuidados sanitarios (centros de hemodiálisis, hospital de día, cuidados de enfermería extrahospitalarios, terapias antibióticas domiciliarias...) están adquiriendo una mayor representación (36,1% frente al 63,9% de EI comunitarias) tal y como se refleja en los estudios pasando de representar el 3-4% de las EI en la década de los 80, al 30% o más en las series actuales (Cecchi *et al.*, 2015; Lomas *et al.*, 2010; Benito *et al.*, 2009; Giamarellou *et al.*, 2002; Martín-Dávila *et al.*, 2005). En referencia a las maniobras invasivas previas, en nuestra cohorte de pacientes se evidencia un bajo porcentaje de estas, identificado el foco bacteriémico en un 34,2% de los casos. El origen más frecuente de la infección fue el vascular, seguido del genitourinario, cutáneo y gastrointestinal. Resultados similares a otras series españolas en las que, pese a la variedad de las infecciones, coinciden en que la bacteriemia relacionada con el catéter vascular es el factor de riesgo más frecuente, seguido de las manipulaciones urológicas (Fernández-Hidalgo y Tornos, 2013b). Además, la proporción de episodios en los que existía un antecedente de EI previa fue del 7,5%.

Respecto a la localización y tipo de afectación valvular en nuestra cohorte, la mayoría de las EI afectaron a válvulas nativas (50,8%), seguido de la afectación valvular protésica (41,3%) y de las EI sobre DAI/marcapasos (5,3%). Al igual que en la mayoría de las series de EI en pacientes no UDVP (en las que se afecta fundamentalmente la válvula tricúspide), la localización aórtica (51,9%) y mitral (24,4%) fueron las más frecuentes. Aunque es difícil comparar nuestros resultados con otras series por la heterogeneidad de los datos, el porcentaje de EI protésica en nuestro caso es elevado (41,3%) respecto a otros trabajos que sitúan la incidencia de esta infección en torno al 13-22% (Murdoch *et al.*, 2009). La razón de esta diferencia podría estar relacionada con el tipo de centro hospitalario, al tratarse el HUCA tal y como se mencionó previamente, un centro de referencia al que se derivan los casos más graves y complejos por disponer de un servicio de cirugía cardíaca. Por otro lado, las formas tardías de infección protésica constituyeron el 62% del total de casos. El 38% resultante fueron formas precoces de infección que ocurrieron durante el primer año tras el implante valvular. Aunque estos datos siguen la proporción clásica de 30-35% de EI protésicas precoces y 65-70% de EI tardías (Karchmer *et al.*, 1999), es difícil realizar una comparativa por la falta de uniformidad a la hora de clasificar la EI protésicas, todo ello a pesar de una mejora en las técnicas quirúrgicas y diagnósticas sobre todo gracias al ETE.

En relación a la clínica, la EI se caracteriza por ser una enfermedad con manifestaciones muy heterogéneas y un curso clínico silente caracterizado por la gravedad de las complicaciones y la dificultad en el diagnóstico que con frecuencia retrasa el diagnóstico. El intervalo de tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico de la EI puede tener interés en la evaluación diagnóstica y pronóstica y refleja las dificultades para el diagnóstico sobre todo en los casos en los que las manifestaciones son predominantemente extracardiacas. El tiempo de demora diagnóstica en nuestra serie fue de ocho días desde el inicio de los síntomas. Como vemos, la mayoría de los pacientes tenían un diagnóstico temprano, sin embargo, es difícil obtener conclusiones de estos datos de forma aislada ya que diversos factores como son el tipo de hospital y la consideración médica de esta entidad, las características de los pacientes, la virulencia de los microorganismos y la capacidad de inducir un síndrome de respuesta inflamatoria grave, pueden sesgar los resultados. N'Guyen *et al.* (2016) centraron el estudio de 486 pacientes con EI en la presentación clínica inicial. Por un lado, observaron que tanto la

presentación clínica como el resultado hospitalario está más relacionado con la naturaleza del microorganismo que con la rapidez del diagnóstico. Generalmente un diagnóstico precoz de la infección se asocia con EI por gérmenes virulentos como *S. aureus*, mientras que las EI de diagnóstico tardío se asocian con microorganismos no virulentos como estreptococos de la microbiota oral o gastrointestinal en válvulas nativas. Por otro lado, en nuestra serie, la mayoría de los pacientes se presentaron con una sintomatología variada en la que los hallazgos clásicos y tradicionalmente asociados con la EI, como fiebre de más o igual a 38°C o nuevo soplo, estuvieron sólo presentes en el 58,3% y 41% de los casos, respectivamente. Otra complicación más frecuente y precoz, fue la aparición de insuficiencia cardíaca en un 50% de los casos, similar a lo recogido en la literatura (42-60%) (Nadji *et al.*, 2009), por lo que debería ser considerada como un marcador diagnóstico y pronóstico en caso de persistencia de fiebre o elevación de los marcadores de daño miocárdico, tal y como ya se describe en otros estudios (Cecchi *et al.*, 2015; Pérez-Vázquez *et al.*, 2000). Además, el fallo cardíaco también está relacionado con la situación valvular previa a la infección. Es decir, pacientes con valvulopatías subyacentes se adaptan con mayor facilidad a los cambios agudos de presión y volumen de las cámaras cardíacas. Sin embargo, la ausencia de esa adaptación previa en pacientes con válvulas anatómicamente normales puede contribuir a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca (Jeresaty *et al.*, 1991). Por último, dentro de las complicaciones presentes en nuestro trabajo, destacan las alteraciones de la conducción (18,8%) generalmente asociadas con la EI protésica por una mayor extensión y daño tisular. De hecho, algunos artículos de casos clínicos como el de Martínez *et al.* (2011) sugieren que la aparición de alteraciones de la conducción cardíaca en pacientes portadores de válvula protésica, incluso aunque no haya signos de sepsis, debería hacer pensar en un posible diagnóstico de EI.

Los fenómenos vasculares se presentaron en un 10,9% del total de los pacientes. Fundamentalmente se evidenciaron nódulos de Osler, hemorragias en astilla o hemorragias conjuntivales. Estos signos cutáneos se encuentran sólo en un 5-15% de los casos de EI (Gomes *et al.*, 2016), pudiendo estar subestimada su prevalencia por la falta de una exploración sistemática, así como su recogida en la historia clínica. Por otro lado, la menor proporción de lesiones cutáneas y de aparición de esplenomegalia también puede estar relacionado con un diagnóstico más precoz que en décadas anteriores (Servy *et al.*, 2014). La presencia de fenómenos causados por inmunocomplejos como la glomerulonefritis fue muy poco frecuente en nuestra serie, tal y como se describe en otras

series publicadas en la literatura (Muñoz *et al.*, 2015; Fernández-Hidalgo *et al.*, 2008). Probablemente la incidencia de estos fenómenos se ha reducido como consecuencia de un tratamiento antibiótico más precoz. Realmente existen pocos datos recientes sobre las lesiones renales asociadas a la EI y gran parte de los estudios se centran en la información obtenida a partir de la autopsia de la era preantibiótica. Estudios recientes, han observado un predominio de glomerulonefritis rápidamente progresiva y difusa en el que los mecanismos inmunológicos subyacentes son más complejos de lo que se apreciaba previamente y conllevan un infradiagnóstico (Boils *et al.*, 2015). Pero la toxicidad renal que se presenta en la EI es consecuencia no sólo de las alteraciones que ocurren en el contexto del propio proceso infeccioso (glomerulonefritis, embolias sépticas o infartos renales) sino también del tratamiento empleado (antimicrobianos, diuréticos...) (Boils *et al.*, 2015; Majumdar *et al.*, 2000). Además, es sabido que las alteraciones de la función renal en el contexto de la EI son una manifestación sistémica de la severidad del episodio de EI que junto con la aparición de shock séptico marca el pronóstico y evolución de estos pacientes (Fowler *et al.*, 2005). En el caso de nuestra serie estuvo presente en el 44,4% de los pacientes, la alteración de la función renal es muy dependiente del tipo de paciente incluido en el estudio y de la epidemiología (Goenaga Sánchez *et al.*, 2013).

Otra de las posibles complicaciones asociadas a la EI, que en ocasiones puede ser potencialmente mortal, es la aparición de embolismos sépticos. Esta entidad se caracteriza por su presentación heterogénea y por su capacidad de afectar a varios órganos, como son el cerebro, los riñones, el bazo y el sistema pulmonar en el caso de EI derechas. El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha clínica, combinado con la identificación y el reconocimiento de la infección mediante técnicas radiológicas como el TC y la RMN. En nuestra serie hubo una elevada tasa de embolización, superior al 33% descrito en otras publicaciones (Hoen *et al.*, 2002) y probablemente en relación con un estudio de extensión de la enfermedad infecciosa en todos aquellos casos en los que se afectaron cavidades izquierdas, en las que había vegetaciones de gran tamaño y según el microorganismo implicado. El mayor número de eventos embólicos se produjo a nivel del SNC (23,7%), seguidos en frecuencia por las embolias esplénicas y renales. Las complicaciones neurológicas son un sello distintivo de la EI del lado izquierdo y contribuyen a un pronóstico desfavorable. Se calcula que alrededor del 25% de los pacientes con EI experimentarán algún tipo de evento neurológico (García-Cabrera *et al.*, 2013). Las manifestaciones clínicas incluyen el accidente cerebrovascular isquémico, la

hemorragia intracraneal, la meningitis, los abscesos cerebrales, la encefalopatía y los aneurismas micóticos (Wojda *et al.*, 2016). En nuestro trabajo, al igual que en otras series publicadas (Jiad *et al.*, 2017), la complicación neurológica más frecuente fue la isquémica (73%) seguida de la hemorragia cerebral (23,8%). Con una mayor frecuencia, las lesiones isquémicas agudas fueron infartos múltiples corticales y subcorticales diseminados en múltiples territorios vasculares. Aunque menos frecuente, también es importante mencionar por su complejidad y gravedad, la presencia de aneurismas micóticos intracraneales en un 2,3% de casos de nuestra serie (Hui *et al.*, 2015). Se trata de dilataciones arteriales localizadas causadas por émbolos sépticos que condicionan un compromiso inflamatorio agudo de la pared del vaso y cuya localización más frecuente son las ramas periféricas de la arteria cerebral media. Finalmente, tanto los abscesos cerebrales como la meningitis son manifestaciones neurológicas raras en la EI, que pueden estar presentes en el 1% y 6% de los pacientes, respectivamente (Sotero *et al.*, 2019). En nuestro estudio, se reflejan estos datos, ya que únicamente dos pacientes desarrollaron un absceso cerebral y en un caso se presentó una meningitis asociada.

La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica más importante en la EI, recomendándose en casos de alta sospecha la realización de ETE e incluso de las nuevas pruebas de imagen como son el SPECT y 18-desoxifluoroglucosa-PET/TC, sobre todo en caso de posible EI sobre válvula protésica.

La utilidad diagnóstica del ETT no sólo reside en la detección de verrugas sino también en complicaciones causadas por la propia infección y que pueden condicionar la actitud terapéutica. En nuestra cohorte de pacientes, las lesiones que con más frecuencia se observaron fueron las vegetaciones (88,5%), datos similares a otras series publicadas (Ma *et al.*, 2020; Murdoch *et al.*, 2009; Dickerman *et al.*, 2007). Las complicaciones intracardiacas también han sufrido cambios a lo largo de los años, ya que el porcentaje de complicaciones perivalvulares ha ido en aumento probablemente por la mejora en pruebas diagnósticas (Kim *et al.*, 2018), la introducción de la ETE y de otras pruebas de imagen actuales como el PET/TC que han demostrado ser muy útiles en su detección (en nuestra serie el 70,7% de las pruebas realizadas fueron patológicas). Si bien se ha demostrado la utilidad del 18 – FDG PET/TC en el diagnóstico de EI protésica o relacionada con dispositivos cardiacos, los datos relativos a la EI sobre válvula nativa son escasos, aunque en los últimos años se están publicando trabajos en los que se confirma la baja

sensibilidad, pero elevada especificidad (100%) que presenta esta prueba en los casos de EI sobre válvula nativa (Philip *et al.*, 2021). Por otro lado, en nuestro estudio la extensión perivalvular ocurrió en el 35% de los pacientes. Trabajos recientes han subrayado cómo las probabilidades de invasión local aumentan en caso de afectación de la válvula aórtica y sobre todo si el paciente es portador de una válvula mecánica. De hecho, la presencia de una prótesis valvular se asoció de forma independiente con mayores probabilidades de invasión local (Ramanathan *et al.*, 2021). Otros estudios también han demostrado como los SCN y estreptococos del grupo viridans se asocian con una mayor invasión local (Ramanathan *et al.*, 2021; Anguera *et al.*, 2005). Dentro de la extensión cardiaca de la infección, la complicación más frecuente continúa siendo la regurgitación valvular y la perforación o rotura valvular. Acorde con la fisiopatología de la infección, la correlación entre la EI en posición aórtica y la extensión perivalvular se ha descrito en otros estudios, tanto en válvulas protésicas como nativas (Mylonakis y Calderwood, 2001; Pérez-Vázquez *et al.*, 2000). Además, la presencia de BAV es un predictor de la extensión perivalvular de la EI independientemente del tiempo transcurrido y del microorganismo causal (DiNubile *et al.*, 1986), reflejo de la afectación infecciosa del área del tabique membranoso que contiene tejido de conducción (Graupner *et al.*, 2002), encontrando en nuestro estudio cifras acordes con dicha afirmación.

Con respecto a la microbiología, en las últimas décadas se ha producido un cambio etiológico marcado por la reducción de infecciones por estreptococos del grupo viridans y un aumento progresivo de *S. aureus* hasta ser actualmente el microorganismo causal más frecuente en nuestra serie y en la mayoría de series publicadas en la literatura en el caso de países desarrollados. La justificación para este cambio es el mecanismo de adquisición de la infección, que ha pasado de ser por manipulaciones dentales a infecciones adquiridas en la atención sanitaria producidas generalmente por estafilococos (Núñez-Aragón *et al.*, 2013). De hecho, estudios como el de Ma *et al.* (2020) en países en vías de desarrollo y con malos hábitos en la higiene bucal, siguen poniendo de manifiesto un perfil microbiológico similar al descrito en nuestro continente hace décadas. Además, el envejecimiento de la población en estos años ha producido un aumento de las infecciones por *Enterococcus* spp. y *S. bovis* relacionadas con procedimientos gastrointestinales y genitourinarios, más frecuentes en la población de mayor edad (Ramírez-Duque *et al.*, 2011; Ballet *et al.*, 1995). En nuestra cohorte, los

microorganismos aislados con más frecuencia fueron los estafilococos (43,9%), seguidos por los estreptococos del grupo viridans (18,4%) con una frecuencia del 6,4% de EI causadas por *S. gallolyticus*. En tercer lugar, se encontraron los enterococos (17,6%), siendo *E. faecalis* el más frecuente. Recientemente se han publicado trabajos que destacan la necesidad de realizar pruebas diagnósticas abdominales en estos pacientes por su relación con la neoplasia colorrectal (Fernández-Hidalgo *et al.*, 2020). Reseñar que se encontraron pocos casos de EI por microorganismos atípicos: 2 *Candida* spp., 4 *C. burnetti*, 1 *Bartonella* spp. En el caso de las zoonosis por *C. burnetti*, *T. whipplei* o *B. henselae*, posteriormente en el apartado de las nuevas técnicas microbiológicas moleculares se analizan los resultados obtenidos ya que en la epidemiología de estos patógenos existen diferencias regionales y se ha demostrado un infradiagnóstico en los países del sur de Europa (Karageorgou *et al.*, 2020). Con respecto a las infecciones fúngicas, actualmente son responsable del 1-6% de todos los casos de EI (Mamtani *et al.*, 2020), cifra superior a lo hallado en nuestro trabajo.

En la EI protésica a diferencia de la EI nativa, el microorganismo más frecuente fue el *S. epidermidis* seguido de los enterococos y de los estreptococos del grupo viridans. Aunque no fue estudiado en nuestra cohorte, diferentes estudios han documentado cómo las infecciones durante el primer año de la cirugía valvular generalmente se producen como consecuencia de la contaminación durante el acto quirúrgico. Una vez transcurrido este período la válvula queda recubierta de endotelio y la microbiología de la EI protésica tardía se asemeja más a la nativa (López *et al.*, 2007). Tal y como se documenta en la literatura (Shmueli *et al.* 2020), en el caso de la afectación de cable de marcapasos/DAI, *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente de nuestra serie.

Respecto al manejo quirúrgico y el pronóstico cabe destacar que los pacientes con EI pueden presentar una mala evolución con aparición de complicaciones graves a pesar de un adecuado tratamiento antimicrobiano. El momento más adecuado para llevar a cabo la cirugía en pacientes con EI es difícil de establecer; sobre todo cuando se plantea para prevenir complicaciones en la fase aguda donde la mortalidad en algunos casos puede ser superior. Es por ello importante realizar una estratificación individual del riesgo que presenta el paciente y de la necesidad de una cirugía precoz (Pettersson y Hussain, 2019). Aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados sobre la eficacia de la cirugía en esta fase, se han definido como factores de mal pronóstico los siguientes: por un lado los

relacionados con el paciente (edad avanzada, diabetes mellitus o portador de prótesis valvular) y por otro lado los relacionados con la agresividad de la propia infección (insuficiencia cardíaca por disfunción valvular, persistencia del cuadro séptico o infecciones por microorganismos agresivos como el caso de *S. aureus*, *S. lugdunensis* o *Candida* spp.) (Prendergast y Tornos, 2010; Habib *et al.*, 2015)

La indicación de cirugía en los pacientes con EI también ha evolucionado en los últimos años, con un incremento que lleva a unas cifras actuales de aproximadamente el 50% (Olmos *et al.*, 2017c; Habib *et al.*, 2015; Hoen y Dual, 2013) y con un mejor pronóstico a largo plazo de las EI intervenidas de forma electiva durante la fase precoz de la enfermedad. Nuestros resultados son comparables a los recopilados en otros trabajos (García Granja *et al.*, 2021; García-Granja *et al.*, 2018), con un 59% de pacientes intervenidos, de los cuales el 64,3% la cirugía se realizó de forma electiva. La indicación quirúrgica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca por disfunción valvular, seguida de la extensión perianular no controlada (abscesos o fistulas intracardiacas) y de la infección por un microorganismo agresivo similar a lo documentado en otros trabajos (Guiomar *et al.*, 2020). Como confirman nuestros datos, los avances ecocardiográficos junto con las nuevas mejoras ofrecidas por la cirugía han modificado de forma considerable la estrategia terapéutica en la EI. Si bien clásicamente la indicación quirúrgica era posterior a un largo período de antibioterapia, en la actualidad puede plantearse de forma más precoz.

Por otro lado, el hecho de que más de un 20% de los pacientes con indicación quirúrgica no sean finalmente intervenidos, tiene una importancia crucial a la hora del estudio pronóstico en función del tratamiento que reciben. Al ser rechazados para cirugía, se incluyen en el grupo de tratamiento médico y contribuyen a elevar significativamente la mortalidad en este grupo, dado que su pronóstico es mucho peor que el de aquellos pacientes que únicamente reciben tratamiento médico y no presentan indicación quirúrgica (Hill *et al.*, 2007). El porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica establecida que finalmente fueron rechazados en nuestra serie fue de un 22,6%. Las causas por las que el cirujano rechazó la indicación quirúrgica fue el mal pronóstico quirúrgico, la complejidad técnica y la inestabilidad hemodinámica secundaria a la sepsis, similar a otras series (García-Granja *et al.*, 2021).

En lo relativo al tratamiento antimicrobiano, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con betalactámicos y aminoglucósidos, que permitieron la erradicación de los microorganismos. La media de duración del tratamiento de nuestra cohorte fue de $42,7 \pm 22,5$ días, similar a lo establecido en las guías clínicas (4-6 semanas de tratamiento) (Habib *et al.*, 2015). Cabe destacar que el tratamiento fue completado de forma ambulatoria en el 74,7% de los pacientes. Los fármacos que se utilizaron para desescalar a vía oral fueron: linezolid, doxiciclina, septrim y amoxicilina. El tratamiento antimicrobiano domiciliario permite mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los gastos hospitalarios. Diversos estudios han comparado el tratamiento antibiótico oral frente a la terapia intravenosa en pacientes con EI. Además de confirmarse la no inferioridad de dicho tratamiento, es un régimen terapéutico más seguro que la terapia intravenosa prolongada debido al bajo riesgo de complicaciones (Spellberg *et al.*, 2020). Iversen *et al.* (2019) publicaron recientemente el ensayo clínico POET en el que se observó que en pacientes con EI sobre cavidades izquierdas causadas por estreptococcus, *E. faecalis*, *S. aureus* o SCN, en situación de estabilidad clínica, cambiar el tratamiento antibiótico a vía oral no fue inferior a continuar con el tratamiento antibiótico intravenoso. En la actualidad, se ha realizado un seguimiento a 5 años de estos pacientes en los que se confirma la no inferioridad del tratamiento oral (Pries-Heje *et al.*, 2022).

Por último, a pesar de todos los cambios comentados anteriormente en la clínica, microbiología y tratamiento de los pacientes con EI, la mortalidad intrahospitalaria continúa siendo elevada con unos valores del 20-30% según las series publicadas (Fernández-Hidalgo *et al.*, 2012a; Gálvez-Acebal *et al.*, 2010) y una mortalidad a los 6 meses en torno al 30% y a los 5 años del 40% (Delahaye *et al.*, 1995). En nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria fue del 27,1% y la mortalidad al año de evolución fue de un 31,9%. Los factores que podrían estar relacionados con esta elevada mortalidad son que la población está cada vez más envejecida y presenta numerosas comorbilidades (Nashef *et al.*, 2012). La edad es obviamente un factor pronóstico importante. Así, en nuestra serie, en los mayores de 65 años la supervivencia a partir de los dos meses se mantuvo constante en torno al 50% hasta el final del seguimiento, mientras que para los menores de 65 años estas cifras fueron del 75% inicialmente con una caída brusca a partir de los 4 meses de seguimiento hasta el 40%. Una serie francesa reciente mostró que la mortalidad al año era mayor en los pacientes mayores de 80 años (37,3%) que entre los

menores de 65 años (13%; $p < 0,001$) y entre 65 y 80 años (19,7%; $p = 0,009$) (Oliver *et al.*, 2017). En referencia a la localización de la infección, se observó una menor supervivencia en el caso de las EI aórticas y tricúspides, lo que contrasta con el curso habitualmente benigno de las EI derechas. Desde un punto de vista microbiológico, la EI estafilocócica, especialmente la endocarditis por *S. aureus*, suele tener un pronóstico más grave que la endocarditis estreptocócica, al igual que se observa en otros trabajos (Brahim *et al.*, 2005). El impacto pronóstico de la cirugía continúa siendo controvertido y los resultados en muchas ocasiones no son comparables por las diferentes metodologías empleadas, el momento de la cirugía y la duración del seguimiento.

La causa más frecuente de fallecimiento en nuestra serie fue la disfunción multiorgánica asociada a la situación de shock persistente (34,7%) y el edema agudo de pulmón refractario al tratamiento (23,6%). Más allá de la elevada mortalidad de la EI, la morbilidad asociada a esta entidad no es despreciable (Nadji *et al.*, 2012). La presencia de secuelas cardíacas y extracardíacas, sobre todo neurológicas, condicionan el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

5.2. OBJETIVO 2

Comparación de las características de la EI producida por *Enterococcus* spp. frente a las causadas por el resto de microorganismos

La prevalencia de los enterococos ha ido en aumento en los últimos años, hasta ocupar el tercer lugar en la etiología de la EI (Durante-Mangoni *et al.*, 2008). Actualmente alrededor de la mitad de los casos de EI enterocócica se asocian con la asistencia sanitaria. Este incremento ha ido en paralelo con un mayor número de procedimientos invasivos genitourinarios e intraabdominales (Pericàs *et al.*, 2014; Fernández-Hidalgo *et al.*, 2013a), que pueden ser la puerta de entrada de la bacteriemia, así como una mayor presión antibiótica en la población de edad avanzada que podría favorecer la selección de estos microorganismos intrínsecamente resistentes a un elevado número de antimicrobianos (Fernández-Hidalgo *et al.*, 2008).

A pesar de que la EI enterocócica es una patología cada vez más frecuente, las series publicadas hasta el momento son escasas. Nuestro trabajo se trata de uno de los pocos estudios publicados en los que se describe de forma diferencial las características de los pacientes con EI causadas por este grupo de microorganismos respecto a las causadas por el resto. En nuestro país, han sido publicados hasta el momento dos estudios en los que se evaluaron las características diferenciales de las EI enterocócicas. El primero de ellos, publicado en 2009, analizó 76 casos de EI enterocócica en un total de 696 pacientes (Martínez-Marcos *et al.*, 2009). Algunas de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes difieren de nuestro trabajo, probablemente en el contexto de los cambios evolutivos en estos años de los que hemos hablado de los pacientes con EI. Recientemente, se ha publicado una serie de casos más amplia y reciente (2008 a 2016) y cuyos resultados se comparan con nuestro estudio a continuación (Pericàs *et al.*, 2020).

En términos generales, aunque como decíamos se encontraron algunas diferencias respecto a trabajos previos, nuestro estudio confirma los hallazgos descritos en las últimas publicaciones en las que se describe que los enterococos son responsables de hasta el 20 % de todos los casos de EI de origen bacteriano (Muñoz *et al.*, 2015) y que, aunque *E. faecalis* y *E. faecium* son las dos especies clínicamente más relevantes, (Pericàs *et al.*, 2015) el primero representa más del 90% de los casos. A este respecto y en consonancia

con lo previamente expuesto, en nuestra cohorte encontramos que la EI enterocócica fue la responsable del 17,3% de los episodios de EI, siendo *E. faecalis* el responsable del 93,5% de las mismas. Paralelamente al aumento de la prevalencia de las EI enterocócicas, en nuestro centro cada vez se han realizado más ecocardiografías tras el diagnóstico de bacteriemia por enterococo, lo que habría podido ser una de las causas del aumento en el diagnóstico de EI por este microorganismo.

Al igual que en otras series, los enterococos afectaron predominantemente a los ancianos y a los pacientes con comorbilidades, (Baddour *et al.*, 2015) en los que la infección se inicia a través de una bacteriemia causada por eventos como procedimientos quirúrgicos, infecciones del tracto urinario o translocación bacteriana intestinal. (Ambrosioni *et al.*, 2017) Las infecciones urinarias o procedimientos como el sondaje vesical, la cistoscopia, la biopsia prostática transrectal o la resección transuretral de próstata o vejiga son causas potenciales de bacteriemia por *E. faecalis* (Siegman-Igra, 2010). El tracto gastrointestinal es otro foco de bacteriemia, ya que los enterococos forman parte de la microbiota habitual del mismo pudiendo pasar al torrente circulatorio a través de lesiones en la mucosa colónica o tras procedimientos instrumentales (Dahl y Bruun, 2013). Las principales puertas de entrada que se sospecharon como origen de la bacteriemia enterocócica en nuestra serie fueron la genitourinaria seguida de la de origen vascular (principalmente bacteriemias por catéter). Sin embargo, el porcentaje de bacteriemias con foco en el tracto gastrointestinal fueron escasas en comparación con otros trabajos.

De forma similar a lo descrito en otros estudios recientes como el de Pericàs *et al.* (2020) se observó que el perfil de los pacientes con EI enterocócica fue el de un varón, con una edad media superior a los 65 años, fumador y con una valvulopatía predisponente de tipo degenerativa. En cambio, no se encontró una mayor proporción de pacientes con el antecedente de neoplasia (Garg *et al.*, 2005). Actualmente, en nuestro centro aún no existe una indicación clara de a qué pacientes realizar una colonoscopia; si bien parece que la microbiota intestinal puede comportar cambios inmunes que podrían estar en relación con el cáncer colorrectal (de Almeida *et al.*, 2018), todavía existe cierta controversia sobre el papel que puede tener *E. faecalis* en la carcinogénesis de los tumores colorrectales.

Aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la afectación sobre válvula nativa o protésica, la localización valvular aórtica fue significativamente más frecuente en la EI enterocócica tal y como se refleja en otros estudios (Martínez-Marcos *et al.*, 2009; Pericàs *et al.*, 2020).

En relación con las manifestaciones clínicas, característicamente la presentación de la EI enterocócica es subaguda, con síntomas inespecíficos que conllevan al retraso en su diagnóstico. Además, en la literatura se describe que el enterococo es un microorganismo infravalorado por clínicos no especialistas a la hora de pensar en potenciales complicaciones como la EI (García-Vázquez *et al.*, 2013; Suppli *et al.*, 2011; Fariñas y Torres, 2017). Sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes el tiempo de demora diagnóstico desde el inicio de la clínica fue inferior en las EI enterocócicas que en las causadas por otros microorganismos, lo que se podría explicar por una mayor incidencia de complicaciones como la insuficiencia cardíaca o embolismos sépticos que pudieron hacer sospechar la enfermedad y probablemente haya conducido a un diagnóstico precoz.

En cuanto a las complicaciones, tal y como se comentó previamente en la EI el desarrollo de insuficiencia cardíaca es uno de los factores de mal pronóstico y ha sido definido en varios estudios como un hallazgo frecuente de las EI enterocócicas (Anderson *et al.*, 2005; McDonald *et al.*, 2005). En nuestro trabajo encontramos que el 60% de los pacientes con EI enterocócica desarrollaron a lo largo de su evolución fallo cardíaco acompañado en la mayoría de los casos de nuevas anomalías en la conducción cardíaca; lo que ponemos en relación con una mayor disfunción ventricular izquierda y con la formación de abscesos intracardiacos. En las series previas de EI enterocócica, la extensión perivalvular no se encuentra bien definida ya que sólo se recogen los porcentajes de abscesos perivalvulares detectados por ecocardiografía, cuyos valores difieren desde el 36% al 7%, sin encontrar diferencias significativas con respecto a la EI no enterocócica (Graupner *et al.*, 2002; Gavaldá *et al.*, 2007). En nuestra cohorte de pacientes se informó de la presencia de abscesos intracardiacos en el estudio ecocardiográfico en un 32,6% de los pacientes con EI enterocócica mientras que en las EI causadas por el resto de microorganismos el porcentaje fue significativamente menor (17,7%, $p = 0,037$), lo que pone de manifiesto la necesidad de un estudio de imagen más exhaustivo en estos pacientes que permita identificar precozmente el grado de disfunción valvular y la extensión perivalvular. Esto permitiría conocer si el motivo de la afectación

cardiaca son las anomalías secundarias a la edad de los pacientes o la destrucción tisular inherente a los enterococos.

Comparada con otras etiologías, la EI enterocócica presentó la misma frecuencia de complicaciones como infarto agudo de miocardio, eventos neurovasculares o fenómenos inmunológicos. Al igual que el porcentaje de desarrollo de insuficiencia renal o shock séptico.

Reseñar que los valores de PCR fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con EI enterocócica que en el resto, lo que *a priori* podría indicarnos una mejor evolución de estos pacientes, ya que en diversos estudios se ha observado que el valor de PCR al ingreso es un predictor de mortalidad (Wallace *et al.*, 2002).

En cuanto al manejo quirúrgico, las EI enterocócicas presentan una alta tasa de cirugía (en nuestro caso el 67% frente al 57,3% en EI no enterocócica) probablemente por tratarse de pacientes de mayor edad y con otras comorbilidades que con frecuencia complican el curso favorable de la enfermedad. Además, el porcentaje de episodios con indicación de cirugía donde ésta no pudo realizarse por las condiciones del paciente fue similar en la EI enterocócica y en la no enterocócica (24% frente a 22% respectivamente). La mayoría de las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas de forma electiva, a diferencia de otros microorganismos como *S. epidermidis* y *S. aureus* responsables de la mayoría de las infecciones valvulares protésicas y cuya gravedad suele requerir de actitudes terapéuticas emergentes (Martínez-Marcos *et al.*, 2009; Olaison y Schaedewitz, 1995; McDonald *et al.*, 2005).

En cuanto al tratamiento antibiótico, aunque en la presente tesis no se ha profundizado en este aspecto, cabe destacar que las EI enterocócicas fueron tratadas principalmente con ampicilina y ceftriaxona. Aunque los regímenes terapéuticos que contienen un aminoglucósido han sido el estándar del tratamiento en la EI enterocócica, debido al aumento de las resistencias y la disponibilidad de antibióticos menos nefrotóxicos la terapia combinada de dos beta lactámicos es en la actualidad la estrategia de tratamiento recomendada (Beganovic *et al.*, 2018; Gavaldá *et al.*, 2007; Fernández-Hidalgo *et al.*, 2013a).

Las tasas de mortalidad asociadas a la EI enterocócicas han variado a lo largo de los años, observando una mejora de las cifras en la actualidad, probablemente en relación con una mejora en el tratamiento. En nuestro estudio, a pesar del elevado porcentaje de

intervenciones quirúrgicas y de las características demográficas de fragilidad de los pacientes con EI enterocócica, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria (21,7% en EI enterocócica frente a 28,2% en EI no enterocócica); datos similares a los recientemente publicados (Pericàs *et al.*, 2020). En relación con la presencia de secuelas y las tasas de recaídas, clásicamente la EI enterocócica se ha asociado con mayores tasas de recaída que otros tipos de EI (Pericàs *et al.*, 2015). De hecho, cabe destacar que en este trabajo se ha observado un elevado porcentaje de secuelas (25% en EI enterocócica frente al 15,8% en EI no enterocócica) y una tasa de recidiva del 3% acorde con los estudios previamente publicados.

5.3. OBJETIVO 3

Desarrollo de modelos basados en *machine learning* para predecir el microorganismo/grupo de microorganismos responsables de la EI

La toma de decisiones es una parte central de la atención médica. Los modelos probabilísticos de *machine learning* ayudan a proporcionar una imagen completa de los datos derivados de la práctica clínica. Se trata de un campo emergente que se basa en el aprendizaje de patrones de datos complejos que proporciona una herramienta prometedora a través de algoritmos cada vez más sofisticados para la inferencia en la práctica clínica, la predicción de tendencias y la estratificación del riesgo de pacientes. La implantación de nuevos algoritmos podrá facilitar la adquisición, interpretación y síntesis de datos de la atención médica de diversas fuentes y permitirá poner estos resultados al alcance de la mano como si tuviéramos a un experto a quien llamar para cada paciente y cada situación clínica, favoreciendo la medicina personalizada (Rajkomar *et al.*, 2019).

A pesar del enorme potencial de la inteligencia artificial, del *big data* y del *machine learning* en medicina, su empleo aún es incipiente en el campo de la microbiología y de las enfermedades infecciosas, pero su proyección en el futuro es enorme (García-Martínez *et al.*, 2021).

En la presente tesis doctoral, además de describir y analizar el perfil clínico de los pacientes con EI, nuestro objetivo fue desarrollar y evaluar la utilidad de algoritmos de *machine learning* para predecir el microorganismo responsable de la infección, con el fin de identificar precozmente a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones y de favorecer la instauración de una antibioterapia dirigida.

En el campo de la EI, algunos trabajos han elaborado escalas pronósticas basadas en los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes (RISK-E, PALSUSE, STS-EI) para facilitar el manejo clínico (Olmos *et al.*, 2017c; Martínez-Sellés *et al.*, 2014; Gaca *et al.*, 2011; Curiel *et al.*, 2011). Resende *et al.* (2021) publicaron recientemente un trabajo en el que utilizaron técnicas de *machine learning* como regresión logística y árboles de decisión para identificar grupos de pacientes con mayor riesgo de mortalidad. También algunos estudios recientes han destacado la utilidad potencial del *machine learning* para apoyar la toma de decisiones sobre la necesidad de cirugía cardíaca durante la fase aguda de la EI (Donal *et al.*, 2017). Otros, han desarrollado modelos basados en aprendizaje automático utilizando los valores de ciertos biomarcadores para estratificar el riesgo de los pacientes con EI y con el fin de predecir su

mortalidad (Ris *et al.*, 2019). Sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, nuestro trabajo constituye el primer estudio que desarrolla y evalúa modelos basados en técnicas de *machine learning* para predecir el agente causal de la EI. La utilidad potencial de estos modelos radica en que las variables que se consideraron no fueron todas las disponibles en la base de datos sino tan solo aquellas que pueden ser documentadas en el momento del ingreso hospitalario o en las 48 horas posteriores al mismo. De esta forma, sólo la realización de una anamnesis correcta, un análisis de sangre y un electrocardiograma al ingreso, así como los hallazgos de los estudios ecocardiográficos, podrían permitir al clínico disponer de un diagnóstico etiológico presuntivo temprano. Esto podría conducir a la instauración de terapias antibióticas dirigidas de manera precoz, lo cual permitiría reducir o ampliar el espectro en función del agente causal predicho. La aplicación de estos algoritmos podría ser de especial relevancia en el caso de casos de EI en los que no se llega a un diagnóstico etiológico, ya que, a pesar de ello se podría predecir el presunto agente causal y optimizar la pauta antibiótica reduciendo la toxicidad derivada del uso de varios fármacos combinados orientados a cubrir todos los potenciales agentes causales de esta enfermedad (Iung y Duval, 2019).

Este tipo de modelos alcanzan normalmente mayor precisión al incorporar un gran número de casos tanto en el grupo de entrenamiento como en el de validación. Debido a la baja “n” del estudio se decidió agrupar a los patógenos con características similares tal y como se detalló previamente en la sección de material y métodos y en la de resultados. A pesar del enorme potencial de los métodos basados en *machine learning* en medicina, la supervisión de un especialista en la materia en la que se están desarrollando es fundamental para tareas de preprocesamiento y postprocesamiento de datos, así como para validar el modelo comprobando que los resultados obtenidos tienen sentido desde un punto de vista clínico. En el intento de desarrollo del modelo global de clasificación multiclase, tan solo se encontraron diferencias significativas entre los grupos para dos variables, presentación de hemorragias conjuntivales y de nódulos de Osler, lo cual desde un punto de vista clínico no tenía mucho sentido. Analizando la tabla se puede observar como ambos fenómenos presentaron una bajísima frecuencia en la serie y esto pudo sesgar el análisis, de ahí que se decidió no proseguir con el proceso de desarrollo de un algoritmo de clasificación multiclase.

En cuanto a los modelos de clasificación binaria entre grupos se obtuvieron valores de AUC ROC de 0,68, 0,64, 0,59 y 0,79 para las clasificaciones entre EI enterocócica/no enterocócica, *S. aureus*-*S. lugdunensis*/resto de microorganismos, *S. viridans*/resto de microorganismos y *S. aureus*-*S. lugdunensis*/enterocócica, respectivamente. En cuanto a los valores de índice Kappa, otra métrica utilizada para evaluar la calidad y el grado de

concordancia entre la familia de microorganismo predicha y la real, se obtuvieron valores de 0,3, 0,2, 0,4 y 0,7; respectivamente, para los modelos anteriores.

Tal y como se comentó en el apartado de material y métodos, un modelo tiene mayor capacidad de distinguir entre clases cuanto más próximo a 1 sea el valor de AUC-ROC. Respecto al índice kappa, valores entre 0,21 y 0,40 como los obtenidos en los tres primeros modelos indican un grado de concordancia ligera, mientras que valores entre 0,61 y 0,8 indican concordancias significativas. Por lo tanto, se considera que la fiabilidad y validez de los primeros modelos fue limitado, sin embargo, el último presentó métricas aceptables, de hecho, en este último la precisión (*accuracy*) fue de 0,86.

Aunque los resultados del modelo de clasificación binaria de la EI causada por *S. aureus*-*S. lugdunensis* frente a la causada por *Enterococcus* spp. fueron buenos en el ámbito estadístico y de investigación, su utilidad clínica es limitada, ya que rara vez habría situaciones reales en las que se sospecharan estos dos agentes etiológicos descartándose de entrada el resto. Como caso de utilidad potencial sería la de un paciente que hubiera sufrido bacteriemias por ambos microorganismos, con una imagen ecocardiográfica compatible con EI, y en la cual se quisiera establecer el agente causal de esta última. Aunque esta situación es muy excepcional, la utilidad del modelo sería considerable, no tanto por la optimización del tratamiento antibiótico, sino por la diferente indicación quirúrgica de las EI causadas por estos dos microorganismos. Así como en el caso de la EI por *S. aureus* la cirugía está indicada en la mayor parte de los casos, la EI enterocócica se maneja desde un punto de vista más conservador (Pericàs *et al.*, 2020).

En cuanto a las variables con significación estadística en las EI causadas por estos dos grupos de microorganismo, algunas de ellas tienen sentido desde el punto de vista clínico. Por ejemplo, el valor de PCR elevado fue la variable de más peso a la hora de clasificar la EI por *S. aureus*/*S. lugdunensis* frente a las enterocócicas. Esta proteína constituye un marcador de inflamación y es bien conocido que las infecciones invasivas por *S. aureus* y *S. lugdunensis*, desencadenan normalmente una respuesta inflamatoria notable, debido a los factores de virulencia previamente comentados. De hecho, algunos autores han documentado que los valores elevados de PCR son predictores de mortalidad e indicadores de infecciones profundas en las bacteriemias por *S. aureus* (Mölkänen *et al.*, 2016; Botheras *et al.* 2021). Además, la traducción de una infección localmente no controlada es la formación de abscesos intracardiacos, que se presentan con frecuencia tanto en las EI por *S. aureus* como en la EI enterocócica (Hoerr *et al.*, 2018) y que puede dar lugar según la extensión intracardiaca a la aparición de anomalías en la conducción cardíaca. Por otro lado, el *S. aureus* es el

microorganismo más común en las EI en pacientes en hemodiálisis, habitualmente relacionado con los dispositivos intravasculares y seguido por los *Enterococcus* spp. (Vasudev *et al.*, 2016). Finalmente, el resto de las variables tienen menos peso y significación clínica a la hora de clasificar el tipo de infección por microorganismo involucrado, pero se encuentran en el contexto de un paciente con más comorbilidad y riesgo de adquirir infecciones relacionadas con el sistema sanitario.

La unificación de *S. aureus* y *S. lugdunensis* en un solo grupo podría constituir una limitación de este modelo de clasificación, sin embargo, esta se justifica desde el punto de vista de que la segunda especie es un SCN con características, factores de virulencia y patogenicidad más similares a las de *S. aureus* que a las del resto de estafilococos (Davis *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2010). Por ejemplo *S. lugdunensis* expresa mecanismos como el *clumping factor*, la DNAasa y muchos otros factores de virulencia idénticos a los de *S. aureus* (Lambe *et al.*, 1990).

Este apartado del estudio presenta importantes limitaciones. En primer lugar, los datos de cada grupo evaluado en los modelos de clasificación binaria están imbalances, es decir, no existen el mismo número de observaciones para cada uno de los dos grupos que se evalúan en cada caso lo cual compromete la fiabilidad de los modelos generados. Por otro lado, como se mencionó previamente, los modelos de *machine learning* se alimentan de datos y en principio un volumen grande de los mismos genera mejores predicciones. Aunque los casos evaluados constituyen un buen número para un solo centro, la N es limitada para el desarrollo de modelos robustos. No obstante, aunque las métricas (AUC-ROC, kappa, etc...) para los tres primeros no fueron aceptables en la mayor parte de los casos, los valores obtenidos para las mismas invitan a pensar que la inclusión de un mayor número de casos podría mejorar estos valores y proporcionar modelos fiables, especialmente en el modelo de clasificación de EI por *S. aureus/S. lugdunensis* versus *Enterococcus* spp.

Por último, cabe destacar que se trata de un estudio observacional unicéntrico, lo que disminuye su validez externa y hace necesaria su validación a partir de datos de otras cohortes de pacientes procedentes de otros hospitales para optimizar los modelos y permitir la implementación clínica de nuestros hallazgos.

Como continuación de la presente tesis doctoral se pretende contactar con otros centros participantes en el grupo GAMES, para solicitar su colaboración en un estudio con un mayor número de pacientes que representen varios hospitales y áreas geográficas.

5.4. OBJETIVO 4

Comparación de las técnicas microbiológicas empleadas en el HUCA para el diagnóstico etiológico de la EI

Actualmente, el hemocultivo y el cultivo del tejido de las válvulas cardíacas son el *gold estandar* para la identificación del patógeno responsable de la EI, lo cuál es imprescindible para el inicio de una terapia antimicrobiana dirigida óptima. Sin embargo, hasta el 10% de todas las EI cursan con hemocultivos negativos (Werner *et al.*, 2008; Lamas y Eykyn, 2003). En consecuencia, para lograr un diagnóstico preciso, las guías actuales recomiendan métodos alternativos para la detección del agente etiológico (Fournier *et al.*, 2017).

En los últimos años, los métodos de detección molecular se han convertido en una parte importante en el diagnóstico de la EI y representan un abordaje diagnóstico alternativo, especialmente cuando el cultivo es negativo. Cada vez hay más evidencia que respalda el uso de este tipo de técnicas para la detección de bacterias en válvulas cardíacas, documentándose sensibilidades de alrededor del 95 % (Marín *et al.*, 2007).

En el presente estudio se evaluó el uso de la PCR del gen codificante del ARNr 16S bacteriano en válvula cardíaca, combinada con métodos basados en cultivo para la identificación del microorganismo etiológico en la EI. Nuestros resultados confirman que la ECN se beneficia de la realización de ensayos microbiológicos de tipo molecular (Fournier *et al.*, 2017). Además, este trabajo también confirma la evidencia previa de que la prueba PCR en la válvula cardíaca del ADNr 16S es particularmente útil en comparación con el cultivo del tejido valvular en los pacientes sometidos a cirugía (Vondracek *et al.*, 2011), y permite corroborar como patógenos, microorganismos que a veces pueden considerarse contaminantes.

Aunque los hemocultivos preoperatorios detectaron el agente etiológico casi en dos tercios de los casos, el análisis de PCR del ADNr 16S y/o sobre la válvula, y el cultivo de las mismas contribuyeron al diagnóstico microbiológico en el 9,8% (26/266) de los pacientes. El rendimiento diagnóstico fue del 39,6% (61/154) para el cultivo valvular y del 71,8% (74/103) para la PCR del ADNr 16S. Otros estudios han informado rendimientos del 46% y 92% para los mismos métodos, respectivamente, en línea con nuestros resultados (Miller *et al.*, 2016). Diferencias respecto a otros estudios podrían ser debidas a factores epidemiológicos (como el tipo de microorganismo) o técnicos (como el tipo de extracción de ADN llevada a cabo, los cebadores utilizados, el tipo de PCR...). Debido al alto rendimiento de los métodos moleculares en comparación con el cultivo, algunos estudios han cuestionado la necesidad de realizar un cultivo rutinario de la válvula cardíaca cuando se dispone de un análisis de PCR de ADNr 16S

(Muñoz *et al.*, 2008) y, de hecho, la evidencia actual sugiere que la PCR de ADNr 16S debe realizarse como opción preferente, después de los hemocultivos, para identificar el agente etiológico de la EI. Como limitación de ello está el hecho de que aplicar exclusivamente métodos moleculares para el diagnóstico valvular, no permite recuperar el agente etiológico y por lo tanto, no es posible realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana para guiar la instauración de una antibioterapia dirigida óptima. Por otro lado, cabe señalar que el cultivo es una técnica barata y disponible en cualquier laboratorio de microbiología clínica. Por tanto, en base a todo lo anterior, las técnicas de diagnóstico basadas en cultivo valvular continúan siendo una parte esencial en el diagnóstico de la EI.

La mayoría de los pacientes analizados en el presente trabajo se encontraban en tratamiento antibiótico en el momento de la escisión valvular. Aunque esta es la práctica clínica habitual, solo unos pocos estudios han documentado la duración promedio del tratamiento con antibióticos administrado antes de la cirugía y su relación con los resultados microbiológicos de las válvulas cardíacas. La duración media del tratamiento antimicrobiano previo en nuestra serie fue similar en pacientes con PCR de ADNr 16S negativa y positiva, respectivamente. Sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la duración del tratamiento antibiótico antes de la cirugía entre los pacientes con cultivo valvular negativo y positivo. Trabajos anteriores documentaron que la sensibilidad de la PCR de la válvula de ADNr 16S es independiente de la duración del tratamiento con antibióticos antes de la cirugía, en contraste con la sensibilidad del cultivo (Voldstedlund *et al.*, 2008; Rovey *et al.*, 2005). Esto puede explicarse por la persistencia del ADN a pesar del tratamiento con antibióticos que reduce la viabilidad de los microorganismos y por tanto perjudica su crecimiento en cultivos microbiológicos (Barnes y Crook, 1997).

La presente serie contó una proporción de ECN del 16,5% (44/266). Las tasas de ECN son muy variables en la literatura, oscilando entre el 2,5 y el 31% (Faraji *et al.*, 2018). Esta variabilidad está condicionada por varios factores como son los tratamientos antimicrobianos previos al cultivo y/o la incidencia de microorganismos no cultivables o fastidiosos (Godfrey *et al.*, 2020). El análisis molecular de la válvula cardíaca fue el único método para establecer la etiología de la ECN, dando resultados consistentes en 16 de 44 pacientes (36%). Estos resultados concuerdan con los artículos recientes en los que la PCR de la válvula de ADNr 16S fue positiva en el 41% de las endocarditis quirúrgicas con hemocultivo negativo (Armstrong *et al.*, 2020).

Un microorganismo potencialmente cultivable fue detectado por 16S ADNr en siete casos de ECN de nuestra serie. En cuatro de ellos, se identificó un *Streptococcus* spp. y tres fueron positivos para *Staphylococcus* spp. Tal y como se mencionó, el resultado del cultivo podría haber estado condicionado por la antibioterapia previa. Estudios similares informaron sobre la utilidad de los métodos moleculares para el diagnóstico de las ECN causadas por otros microorganismos potencialmente cultivables, como los enterococos y las variantes nutricionalmente deficientes de estreptococos (Fournier *et al.*, 2017). Además, la PCR de la válvula de ADNr 16S aumenta significativamente la capacidad de detectar organismos intracelulares como *Coxiella* spp., *Tropheryma* spp. y *Bartonella* spp (Dolmans *et al.*, 2017). En el presente trabajo se documentaron cuatro, dos y un caso de EI por *C. burnetti*, *T. whipplei* y *B. henselae*, respectivamente, todos ellos detectados por PCR de la válvula cardiaca 16S ADNr. Todos los casos de EI por *C. burnetti* fueron diagnosticados también por serología, técnica que aportó un diagnóstico exclusivamente en estos casos de la serie, a pesar de ser aplicada en todos los casos de ECN. Aunque la epidemiología de los patógenos intracelulares tiene diferencias regionales (Vondracek *et al.*, 2011), en los países del sur de Europa se ha demostrado tras la incorporación de nuevas técnicas moleculares que quizás exista un infradiagnóstico de las mismas (Karageorgou *et al.*, 2020). En una serie de 1383 pacientes en Francia, *C. burnetii* representó al menos el 5% de todas las EI (Raoult *et al.*, 2000). Según varios autores, el diagnóstico suele retrasarse varios meses (Houpikian y Raoult, 2005) y la infección está implicada en el 37-45% de las ECN (Subedi *et al.*, 2017; Jang *et al.*, 2018). Asimismo, en un estudio multicéntrico reciente realizado en España, el 28,2% de las ECN notificadas fueron causadas por *C. burnetii* y el 10,3% por *T. whipplei* (Suardi *et al.*, 2021). Todos ellos son patógenos emergentes, quizás no por el aumento de casos sino por la mejora de las técnicas diagnósticas que permiten su detección.

Además, la PCR del ADNr 16S en nuestro estudio fue útil para interpretar los resultados de los hemocultivos, por ejemplo, para confirmar infecciones por bacterias de la microbiota cutánea, beneficio que ya se ha destacado en otros trabajos (Armstrong *et al.*, 2020).

A pesar de las ventajas de la PCR valvular del ADNr 16S, cabe señalar que esta prueba fue negativa en 25 pacientes con hemocultivo positivo. Aunque esto es algo inesperado; una posible explicación es que el resultado de la PCR depende del lugar del tejido extirpado ya que la infección no se distribuye de manera homogénea en la válvula (Oberbach *et al.*, 2017). Esto también podría ser atribuible a factores técnicos como una extracción inadecuada del ADN o un problema técnico en la PCR.

Actualmente se están desarrollando métodos de secuenciación metagenómica para proporcionar información sobre el diagnóstico etiológico y su perfil de sensibilidad antibiótica en pacientes con EI (Chan *et al.*, 2019), ofreciendo un método potencialmente valioso para tratar la ECN, especialmente en pacientes que no van a ser sometidos a tratamiento quirúrgico, así como para diagnosticar infecciones polimicrobianas (Oberbach *et al.*, 2017; Lieberman *et al.*, 2021). Sin embargo, Santibáñez *et al.* (2021) informaron recientemente que el uso de un enfoque metagenómico en el estudio de la EI en válvulas cardíacas resecaadas no proporciona información adicional significativa en comparación con la PCR convencional de ADNr 16S, excepto para la EI polimicrobiana. Todavía es necesario esperar por nuevos estudios que evalúen el potencial de la metagenómica y la metataxonómica en el diagnóstico de la EI.

El presente estudio tiene limitaciones, como su carácter retrospectivo, o el hecho de que no se realizó PCR del ADNr 16S en todas las muestras valvulares. Sin embargo, se trata de una serie muy amplia en comparación con otros trabajos previos publicados en la literatura, y sirve para apoyar la utilidad de la PCR del ADNr 16S sobre válvula en el diagnóstico y manejo de la EI. Estos resultados contribuyen a establecer las ventajas y limitaciones de las técnicas emergentes y han sido recientemente publicados en la revista *Diagnostics* (Rodríguez-García *et al.*, 2020). Una copia de este artículo se adjunta en el Anexo VI.

5.5. OBJETIVO 5

Evaluación de la actividad *in vitro* de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole) y sus combinaciones con otros antimicrobianos frente a aislados bacterianos causantes de EI

5.5.1. Sensibilidad *in vitro* de las bacterias Gram positivas recuperadas de los pacientes con EI de la serie a ceftarolina y el ceftobiprole

Los agentes etiológicos más comunes, responsables del 80-90% de los casos de EI, son las bacterias Gram positivas pertenecientes a las familias de estafilococos, especialmente *S. aureus* y *S. epidermidis*, estreptococos y enterococos (Cahill y Prendergast, 2016).

Ceftarolina fosamil y ceftobiprole medocaril son dos cefalosporinas, denominadas de quinta generación, con un amplio espectro contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, Ambas cefalosporinas presentan actividad bactericida dependiente del tiempo contra SARM y SCN resistentes a la meticilina (Zhanel *et al.*, 2008; Zhanel *et al.*, 2009). La ceftarolina ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones bacterianas de la piel y partes blandas y en las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad a partir de dos ensayos clínicos de fase 3 aleatorizados y doble ciego (Low *et al.*, 2011; Wilcox *et al.*, 2010). Con respecto a ceftobiprole, este antibiótico ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas como las infecciones de piel y partes blandas, la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y la neumonía nosocomial excluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica (Awad *et al.*, 2014; Noel *et al.*, 2008).

No existen ensayos clínicos en los que se haya investigado el uso de estos fármacos en el tratamiento inicial de la EI, pero debido a su amplio espectro y los datos reportados en la literatura sobre la experiencia de uso (Tascini *et al.*, 2019; Destache *et al.*, 2019), junto con resultados clínicos frente a bacteriemia (Geriak *et al.*, 2019; Pfaller *et al.*, 2019), estas nuevas cefalosporinas podrían ser interesantes y prometedoras opciones para el tratamiento de esta enfermedad.

En el presente trabajo, la ceftarolina y el ceftobiprole demostraron una potente actividad contra las bacterias Gram positivas de la serie, incluidas las cepas de *S. aureus*. Se observó una sensibilidad del 100% en SARM, los SCN meticilin resistentes y los *Streptococcus*, con CMIs ligeramente más altas para ceftobiprole que para ceftarolina.

Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero publicado en el que se ha estudiado la actividad *in vitro* de estos fármacos frente a aislados procedentes de pacientes con EI (Rodríguez-García *et al.*, 2020). Sin embargo, la actividad *in vivo* de estos fármacos en el tratamiento de EI por estafilococos se ha evaluado por separado en diferentes estudios. Por ejemplo, en un modelo experimental de EI en conejos, la ceftarolina mostró una excelente actividad bactericida, logrando el 100% de esterilización de las vegetaciones infectadas por SARM y SASM (Jacqueline *et al.*, 2007). Se obtuvieron resultados similares para el ceftobiprole en un estudio realizado por Tattevin *et al.* (2010). En este último, se comparó el ceftobiprole con la vancomicina, la daptomicina y el linezolid en un modelo de conejo de EI en válvula aórtica por SARM. La cantidad de organismos residuales en las vegetaciones fue significativamente menor en los conejos tratados con ceftobiprole que en cualquier otro grupo de tratamiento.

En cuanto a los enterococos, no existen puntos de corte de sensibilidad reconocidos para ceftarolina o ceftobiprole. Sin embargo, observamos una buena actividad *in vitro* frente a *E. faecalis*, con valores de CMI₉₀ de 0,75 µg/mL y 0,5 µg/mL, respectivamente para cada fármaco. A pesar de la resistencia intrínseca de los enterococos a las cefalosporinas, mediada por mutaciones que alteran los perfiles de sus PBP (Rice *et al.*, 2001), existe nueva evidencia en la literatura que ha demostrado que la ceftarolina es activa frente a aislados de *E. faecium* con PBP5, de manera más eficiente en comparación con otras cefalosporinas (Henry *et al.*, 2013), y que el ceftobiprole también presenta una actividad potente contra cepas de *E. faecalis* productoras de beta-lactamasas y resistentes a la vancomicina (Arias *et al.*, 2007).

Aunque en el presente estudio solo se evaluaron muestras de un solo hospital, nuestros datos confirman que, debido a su amplio espectro, la ceftarolina y el ceftobiprole podrían ser una buena opción en el tratamiento inicial de la EI, lo cual está avalado por los buenos resultados *in vivo* publicados recientemente. En el caso de la ceftarolina existe un mayor número de publicaciones que evalúan su uso en la EI por *S. aureus*. Es el caso de un estudio publicado recientemente en el que se evaluaron 23.833 aislados de pacientes con EI por *S. aureus*. La ceftarolina demostró una potente actividad *in vitro* siendo activa frente a más del 95% de los aislados (Sader *et al.*, 2021). Sin embargo, desde la publicación de nuestros estudios los datos clínicos de los casos de pacientes con EI tratados con ceftobiprole siguen siendo escasos, limitados a pequeñas series de casos que se describen en el siguiente apartado. El ensayo en curso NCT03138733 proporcionará nuevos datos sobre ceftobiprole *versus*

daptomicina en la bacteriemia de *S. aureus* (Hamed *et al.*, 2020), que también incluye EI del lado derecho. Aún así, se requieren más ensayos *in vivo* y combinaciones con otros antibióticos para confirmar su enorme potencial para esta indicación.

Tal y como se comentó previamente, los resultados de este estudio han sido publicados en la revista *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Una copia de dicho artículo se adjunta en el Anexo VII.

5.5.2. Estudio *in vitro* de las combinaciones de antimicrobianos

El uso de monoterapias antibióticas ha llevado a lo largo de los años a la aparición de múltiples resistencias contra diversos microorganismos, entre ellas la resistencia a meticilina en *S. aureus*. La terapia combinada es una estrategia comúnmente utilizada para el tratamiento de las infecciones bacterianas, con el fin de: 1) aumentar el espectro, 2) aprovechar el efecto sinérgico entre dos moléculas y 3) evitar la aparición de resistencias bacterianas (Ahmed *et al.*, 2014).

Debido al aumento de la resistencia a los antibióticos y a las pocas opciones terapéuticas disponibles, las combinaciones de antimicrobianos son un recurso para el tratamiento de las infecciones complicadas o producidas por bacterias multirresistentes, sin embargo, se necesitan estudios para evaluar las potenciales sinergias *in vitro* de dichas combinaciones y para predecir el comportamiento *in vivo* de las mismas.

En el caso de la EI, las resistencias intrínsecas o adquiridas de ciertas bacterias, así como la capacidad de formar biopelículas por parte de ciertos microorganismos como *S. aureus* y *E. faecalis* (las cuales les protegen en cierta medida del efecto de los antibióticos), contribuye a las elevadas tasas de mortalidad (Alonso *et al.* 2021; Ch'ng *et al.* 2019). Es por ello, que la terapia combinada de varios antimicrobianos se hace necesaria y proporciona nuevas líneas u opciones de tratamiento. Mas allá de las combinaciones clásicas existen numerosos estudios *in vitro* sobre diferentes asociaciones con numerosos tipos de clases de antibióticos, pero hay muy pocas que se hayan investigado en ensayos clínicos y en los que se haya demostrado ventajas frente a la monoterapia (Lorenz *et al.*, 2021; Castañeda *et al.*, 2021).

Actualmente, el reconocimiento de la sinergia bactericida *in vitro* entre beta lactámicos y aminoglucósidos es claro (Baddour *et al.*, 2005). Sin embargo, las tasas de resistencia de los microorganismos a los aminoglucósidos se encuentran en aumento. Esto unido a la toxicidad de estos antibióticos hace necesario el estudio de nuevas combinaciones.

A la vista de los hallazgos obtenidos en los estudios de sensibilidad de ceftarolina y ceftobiprole frente a los aislados bacterianos procedentes de pacientes con EI, se ha ensayado una serie de combinaciones de los antimicrobianos más empleados en la clínica junto estos, con el fin de encontrar interacciones sinérgicas entre dichas combinaciones contra una cepa representativa de SARM, *E. faecalis* y *P. aeruginosa*. Actualmente en el tratamiento de las EI causadas por estos patógenos las recomendaciones en el tratamiento son las siguientes (Guzek *et al.*, 2020; Habib *et al.*, 2015):

- En la EI por SARM se recomienda el uso de vancomicina o daptomicina, utilizando en caso de que se trate de una válvula protésica la combinación de vancomicina con rifampicina y gentamicina.
- En el tratamiento de la EI enterocócica aparecen dos problemas. Por un lado, los *Enterococcus* se caracterizan por una elevada resistencia a los agentes bactericidas, siendo necesario un tratamiento prolongado en semanas. Por otro lado, cada vez son más frecuentes las cepas con mecanismos de resistencia a vancomicina, ampicilina o aminoglucósidos. Actualmente las recomendaciones en el tratamiento de este tipo de EI es el uso combinado de ampicilina y ceftriaxona.
- Si el agente causal son bacterias Gram negativas como bacilos Gram negativos no fermentadores como *P. aeruginosa*, entonces se utilizan cefalosporinas de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomónica como ceftazidima o cefepime en combinación con un aminoglucósido.

Hasta el momento las publicaciones sobre las combinaciones de ceftarolina y ceftobiprole con otros fármacos son muy limitadas. En nuestro estudio, primero se realizó un cribado a través de la técnica del tablero que identificó dos combinaciones antimicrobianas prometedoras. Si bien esta técnica se ha utilizado ampliamente en el estudio de las interacciones de antibióticos, faltan estudios de correlación clínica que vinculen los datos de sinergia *in vitro* con los resultados directos del tratamiento. Además, esta técnica muestra un elevado grado de variabilidad y la disparidad encontrada con otros estudios puede deberse a la falta de una metodología universalmente validada. Es por ello, que posteriormente, para comprobar visualmente el efecto sinérgico documentado en las combinaciones de antimicrobianos frente a *E. faecalis* se realizaron ensayos de cinéticas de muerte, técnica considerada de referencia al tratarse de un método dinámico que evalúa la actividad bactericida de la combinación de antimicrobianos a lo largo del tiempo, aunque con tiempos de estudio que no se encuentran estandarizados (Pillai y Moellering, 2005).

En primer lugar, en el caso de *S. aureus* ninguna de las combinaciones de antimicrobianos evaluadas frente a la cepa de SARM mostró un efecto sinérgico. Si bien el uso de ceftarolina en monoterapia para el tratamiento de la bacteriemia por SARM ha sido evaluado en estudios de casos y controles y series de casos, mostrando resultados clínicos comparables al uso de vancomicina o daptomicina (Arshad *et al.*, 2017), los datos siguen siendo escasos. En el caso de la daptomicina, este antimicrobiano ha surgido como una terapia potencial en la EI por SARM en el contexto de CMI elevadas a vancomicina, aunque existe un riesgo de aparición de cepas resistentes tras el fracaso del tratamiento en monoterapia. Sin embargo, el aumento de la actividad de la daptomicina contra el SARM en el caso de la terapia combinada se explicaría por una interrupción de la PBP con ceftarolina, lo que permite una mejor inserción de la daptomicina en la membrana (Dhand y Sakoulas, 2014). En algunas series de casos los pacientes fueron tratados con éxito con terapia combinada de daptomicina más ceftarolina. (Duss *et al.*, 2019) Sin embargo, en otros estudios *in vitro* el análisis farmacocinético/farmacodinámico no encontró diferencias significativas en la inhibición de crecimiento entre una pauta de daptomicina más ceftarolina durante 8 días frente a la pauta de daptomicina más ceftarolina durante 4 días seguidos de un ciclo de 4 días de daptomicina sola (Barber *et al.*, 2015).

En el caso de la combinación de antimicrobianos frente a *P. aeruginosa* se encontró una actividad sinérgica entre ceftarolina y amikacina. Hasta el momento no ha sido publicado ningún caso clínico ni estudio *in vitro* sobre estas combinaciones.

Por último, en la evaluación de la EI enterocócica, son numerosos los estudios realizados *in vitro* en los que se confirma la sinergia de ampicilina/ceftriaxona en aislados de *E. faecalis* (Thieme *et al.*, 2021). Se cree que el mecanismo de esta sinergia entre ampicilina y cefalosporinas está mediado por afinidades diferenciales entre estos fármacos por las distintas PBP de estos microorganismos (Arias y Murray, 2009). Datos recientes han indicado que la combinación de daptomicina con antibióticos betalactámicos tiene efectos sinérgicos (Sakoulas *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2015). Sin embargo, hasta la fecha han sido pocos los estudios publicados en los que se hayan evaluado las combinaciones de ceftarolina y ceftobiprole con otros antimicrobianos en pacientes con EI por *E. faecalis*. Si bien la terapia de combinación de daptomicina se observa con más frecuencia en pacientes con cepas resistentes de *E. faecium*, se han publicado informes de casos de utilización exitosa de la terapia de combinación de daptomicina y ceftarolina en pacientes con infecciones graves por *E. faecalis* (Beganovic *et al.*, 2018). A continuación, se resumen en la Tabla 34 los estudios de sinergismo *in vitro* en combinaciones antienterocócicas publicados hasta el momento.

Tabla 34

Estudios de sinergismo in vitro en combinaciones antienterocócicas (modificada de Jiménez Toro et al., 2019).

Autor (año)	Combinación	Resultado
Oill et al. (1981)	Estreptomicina + (ampicilina o rifampicina)	Sinergismo
Fass et al. (1984)	Ampicilina + Gentamicina	Sinergismo
Peterson et al. (1987)	Azlocilina + (Ciprofloxacino o amikacina)	Indiferente
Sapico (1988)	Daptomicina + Gentamicina	Indiferente
Duez et al. (1989)	Daptomicina + Ampicilina	Sinergismo
Westh et al. (1991)	Tobramicina + (ampicilina o amoxicilina o penicilina G)	Sinergismo
Ramos et al. (1992)	Ampicilina + Gentamicina	Indiferente
Bauernfeind et al. (1992)	Teicoplanina + (Ciprofloxacino o netilmicina)	Sinergismo
Mainardi et al. (1995)	Amoxicilina + Cefotaxima	Sinergismo
Gavaldà et al. (1996)	Ampicilina + Gentamicina	Sinergismo
Join-Lambert et al. (1998)	Amoxicilina + Cefotaxima	Sinergismo
Gavaldà et al. (1999)	Ampicilina + Ceftriaxona	Sinergismo
Aslangul et al. (2005)	Gentamicina + Amoxicilina	Sinergismo
Werth et al. (2015)	Ceftarolina + Ampicilina	Sinergismo
D'Arezzo et al. (2017)	Ceftarolina + Ampicilina	Sinergismo
Peiffer-Smadja et al. (2019)	Ceftarolina + Amoxicilina	Bactericida
Campanile et al. (2019)	Ceftobiprole + (Daptomicina o Levofloxacino o Linezolid)	Sinergismo

En 2015 Werth *et al.* evaluaron siete aislados de *E. faecalis* en los que se demostró mediante estudios *in vitro* una mayor actividad sinérgica y bactericida con la nueva combinación de ampicilina más ceftarolina en comparación con la ampicilina más ceftriaxona. Más recientemente confirmaron esa tendencia en un modelo simulado de vegetación endocárdica (Werth y Shireman, 2017). Además, la combinación de ceftarolina y ampicilina evaluada en cultivos de biopelículas de aislados clínicos de *E. faecalis* mostró un efecto sinérgico superior en comparación con la terapia estándar actual (Thieme *et al.*, 2018).

En el caso del ceftobiprole, el número de estudios publicados es muy limitado. Recientemente, Campanile *et al.*, (2019) publicaron la susceptibilidad *in vitro* del ceftobiprole y su actividad sinérgica potencial en combinación con otros antimicrobianos frente a 46 patógenos Gram positivos seleccionados. Ceftobiprole más daptomicina fue sinérgico contra todos los aislados. Ceftobiprole más linezolid fue sinérgico contra 4 aislados pertenecientes a diferentes especies; ceftobiprole más levofloxacino fue sinérgico solo contra enterococos.

En nuestro trabajo confirmamos la interesante actividad *in vitro* del ceftobiprole contra *E. faecalis* sólo o en combinación con otros antimicrobianos (Arias *et al.*, 2007). Como era de esperar, también describimos que la combinación de ceftarolina o ceftobiprole con ampicilina

o daptomicina tiene un efecto sinérgico y bactericida contra un aislado de EI por *E. faecalis*. La actividad bactericida *in vitro* de cada combinación fue variable según la combinación y la duración de la exposición.

Los hallazgos obtenidos en este trabajo permiten confirmar que la ceftarolina o el ceftobiprole son una opción terapéutica para los esquemas iniciales de tratamiento en la EI. Sin embargo, los datos reportados de estudios de combinaciones *in vitro* en ocasiones son discordantes con los hallazgos obtenidos en los modelos de animales o en la práctica clínica habitual. Uno de los motivos, es que no tienen en cuenta las fluctuaciones de la concentración antibiótica en el organismo ni la actividad del compuesto activo en el lugar de acción. Además, en la EI no se cuantifica el tamaño del inóculo al inicio de la infección. Por otro lado, las tasas bajas de multiplicación en las vegetaciones del microorganismo pueden alterar la farmacodinamia de algunos antimicrobianos. Es importante que la combinación de antibióticos que se administre llegue hasta el sitio de acción en la cantidad requerida y al mismo tiempo que la sinergia sea eficaz, pero sin superar las dosis tóxicas. Por eso deben probarse las interacciones *in vivo*, donde va a influir la farmacodinamia y farmacocinética. Por otro lado, el número limitado de cepas investigadas en este estudio requiere más estudios para confirmar la reproducibilidad de estos resultados en otras cepas de *Enterococcus* spp.

CONCLUSIONES

De los resultados de esta tesis doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) La EI es una enfermedad grave a pesar de la mejora en su tratamiento y diagnóstico. En la actualidad, en el HUCA, nos encontramos ante un cambio en el perfil de los pacientes. La EI afecta a personas de edad más avanzada con más comorbilidades y en relación directa con la atención sanitaria.
- 2) Además de las infecciones estafilocócicas, se ha producido un aumento de las infecciones por enterococos, especialmente en pacientes portadores de prótesis valvulares y dispositivos intracardiacos.
- 3) Los avances en los últimos años en cuanto a técnicas diagnósticas, nuevas pautas de antibioterapia así como el aumento del número de pacientes sometidos a cirugía precoz, aún no han conseguido modificar el pronóstico global de la EI.
- 4) La EI causada por *Enterococcus* spp., es una causa cada vez más frecuente de EI en nuestro medio. Afecta a pacientes añosos con comorbilidades y en nuestra serie apareció generalmente tras una bacteriemia asociada a una manipulación intestinal o en el tracto urinario. Aunque precisamos más estudios para su confirmación, parece que cada vez se diagnostica de forma más precoz, causando menos complicaciones y un mejor pronóstico.
- 5) Los modelos basados en *machine learning* para la predicción del agente etiológico de la EI en el momento del ingreso o dentro de las primeras 48 horas de hospitalización pueden contribuir a optimizar las pautas antibióticas, mejorando el pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad, especialmente en aquellos sin diagnóstico microbiológico confirmado. Debido al bajo número de pacientes de la serie, las métricas de la mayoría de los modelos generados y evaluados en la presente tesis doctoral fueron limitadas. El incremento de casos de EI podría aumentar la robustez de estos modelos por lo que, como continuación de la presente tesis doctoral, se plantea la inclusión de más centros y más pacientes para la evaluación de los mismos.
- 6) Tan solo el modelo de clasificación binaria para distinguir la EI enterocócica de la causada por *S. aureus*/*S. lugdunensis* presentó valores de métricas considerables, lo cual indica que el modelo diferencia de forma robusta entre ambos grupos de agentes etiológicos.
- 7) Los resultados de la presente Tesis Doctoral ilustran el relevante papel que tiene la PCR del ADNr 16S sobre tejido cardíaco en el diagnóstico microbiológico de la EI. Esta técnica puede proporcionar información adicional que puede orientar la terapia antimicrobiana, especialmente en pacientes con hemocultivos negativos. Además, nuestros datos apoyan el uso de este método para confirmar los resultados de pacientes con hemocultivos positivos

para microorganismos sospechosos de ser contaminantes, como bacterias de la microbiota cutánea.

- 8) Ceftarolina y ceftobiprole son dos cefalosporinas con un amplio espectro de acción, que mostraron una alta potencia frente a los aislados Gram positivos procedentes de los pacientes con EI de nuestra serie. Su potente actividad *in vitro*, unido a su perfil de seguridad y su actividad *in vivo* demostrada en otros trabajos, los posicionan como buenas opciones para el tratamiento inicial de la EI.
- 9) La combinación de antimicrobianos es una estrategia terapéutica utilizada en el manejo de EI. Los resultados *in vitro* obtenidos en la presente Tesis Doctoral confirman que ceftarolina y especialmente ceftobiprole en combinación con ampicilina tienen una actividad rápidamente bactericida y podrían ser una buena opción potencial en el tratamiento de pacientes con EI por *E. faecalis* y otras infecciones graves causadas por este microorganismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit Care Med.* 2014; 18(5):310-4.
- Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, *et al.* Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the Internacional Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:566-75.
- Almirante B, Pericás JM, Miró JM. Papel de la ceftarolina fosamil en el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa [Role of ceftaroline fosamil in the treatment of bacteremia and infectious endocarditis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32 Suppl 2:44-53.
- Alonso B, Pérez-Granda MJ, Latorre MC, Sánchez-Carrillo C, Bouza E, Muñoz P, *et al.* Production of biofilm by *Staphylococcus aureus*: Association with infective endocarditis? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021; 15:S0213-005X(21)00081-1.
- Alonso Álvarez A, Ramos Merino L, Castelo Corral LM, Padín Trigo A, Sousa Regueiro D, Míguez Rey E, *et al.* Ceftaroline fosamil: clinical experience after 23-month prescription in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter.* 2021; 34(2):115-9.
- Alonso-Valle H, Fariñas-Álvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Martín-Durán R, Gutiérrez Díez JF, *et al.* Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139(4):887-93.
- Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Houde C, Bédard E, *et al.* Prosthetic valve endocarditis after transcatheter valve replacement: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(2):334-46.
- Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, *et al.* The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep.* 2017; 19(5):21.
- Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miró JM, Hoen B, Selton-Suty C, *et al.* Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24:665–70.
- Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, *et al.* Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the

- International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol.* 2005; 96(7):976-81.
- Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, including β -lactamase-producing and vancomycin resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:2043-7.
- Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *N Engl J Med.* 2009; 360:439-43.
- Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, Ehlermann P, Zimmermann S, Lichtenstern C, *et al.* The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: A cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin. Res. Cardiol.* 2020; 110:332-42.
- Arshad S, Huang V, Hartman P, Perri MB, Moreno D, Zervos MJ. Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *Int J Infect Dis.* 2017; 57:27-31.
- Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, *et al.* Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA.* 2012; 307:1727-35.
- Awad SS, Rodríguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G *et al.* A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(1):51-61.
- Bacon PA, Davidson C, Smith B. Antibodies to candida and autoantibodies in sub-acute bacterial endocarditis. *Q J Med.* 1974; 43(172):537-50.
- Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, *et al.* *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(7):519-29.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005; 111:e394-434.

- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, *et al.* Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(15):1435-86.
- Ballet M, Gevigney G, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*: a report of 53 cases. *Eur Heart J*. 1995; 16:1975-80.
- Barber KE, Werth BJ, Rybak MJ. The combination of ceftaroline plus daptomycin allows for therapeutic de-escalation and daptomycin sparing against MRSA. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(2):505-9.
- Barili F, Pacini D, D'Ovidio M, Dang NC, Alamanni F, DiBartolomeo R, *et al.* The impact of EuroSCORE II risk factor on prediction of long term mortality. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102:129630.
- Barnes P, Crook D. Culture negative endocarditis. *J. Infect*. 1997, 35:209–13.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, *et al.* A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2013; 57(4):e22-e121.
- Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, *et al.* Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(2):209-17.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative *staphylococci*. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:870–926.
- 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*. 2018; 67(2):303-9.
- Benito N, Miro JM, de Lazzari E, Cabell J, del Rio A, Altclas I, *et al.* Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):586–94.
- Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer AW, Kaye D, *et al.* Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to *viridans streptococci*, *enterococci*, and *staphylococci*. *JAMA*. 1989; 261(10):1471-7.

- Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, *et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020; 22(4):515-49.
- Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015; 87(6):1241-9.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, *et al.* Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Int Med* 2009; 169:1290-8.
- Botheras CL, Bowe SJ, Cowan R, Athan E. C-reactive protein predicts complications in community-associated *S. aureus* bacteraemia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1):312.
- Boujelben I, Gdoura R, Hammami A. A broad-range PCR technique for the diagnosis of infective endocarditis. *Braz J Microbiol*. 2018; 49(3):534-43.
- Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1):177-207.
- Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1984; 1(4):541-7.
- Brown DF, Brown L. Evaluation of the E test, a novel method of quantifying antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 27(2):185-90.
- Broyles LN, Van Beneden C, Beall B, Facklam R, Shewmaker PL, Malpiedi P, *et al.* Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic *streptococci* of groups other than A and B. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(6):706–12.
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021):882-93.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, *et al.* Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(3):325-44.

- Campanile F, Bongiorno D, Mongelli G, Zanghì G, Stefani S. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 93(1):77-81.
- Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(6):375–85.
- Canut Blasco A, Collazos Blanco A, Díez Aguilar M, Morosini Reilly MI, Rodríguez-Gascón A, Seral García C. Métodos microbiológicos para la determinación in vitro de la actividad de combinaciones de antimicrobianos. En: María Isabel Morosini Reilly (coordinadora) / Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2020.
- Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, Jones RN. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more β -lactamases and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying various *staphylococcal* cassette chromosome mec types. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(9):4779-85.
- Castañeda X, García-De-la-Mària C, Gasch O, Pericàs JM, Soy D, Cañas-Pacheco MA, *et al*. Effectiveness of vancomycin plus cloxacillin compared with vancomycin, cloxacillin and daptomycin single therapies in the treatment of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a rabbit model of experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(6):1539-46.
- Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, Faggiano P, Cecconi M, Moreo A, *et al*. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015; 190:151-6.
- Cercenado E, Saavedra-Lozano J. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatr Contin*. 2009; 7(4):214-7.
- Chambers H, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2020; 383:567-76.
- Chan WS, Au CH, Leung HCM, Ho DN, Li D, Chan TL, *et al*. Potential utility of metagenomic sequencing for improving etiologic diagnosis of infective endocarditis. *Futur. Cardiol*. 2019; 15:411–24.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83.

- Chen JJ, Manning MA, Frazier AA, Jeudy J, White CS. CT angiography of the cardiac valves: normal, diseased, and postoperative appearances. *Radiographics*. 2009; 29(5):1393-412.
- Ch'ng JH, Chong KKL, Lam LN, Wong JJ, Kline KA. Biofilm-associated infection by *enterococci*. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(2):82-94.
- Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, *et al*. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:406–9.
- Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJ. *In vitro* activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:1627-32.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: CLSI; 2020.
- Coburn B, Toye B, Rawte P, Jamieson FB, Farrell DJ, Patel SN. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(4):1989-91.
- Collins JA, Zhang Y, Burke AP. Pathologic findings in native infective endocarditis. *Pathol Res Pract*. 2014; 210(12):997-1004.
- Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol*. 1998; 49:96–101.
- Contrepolis A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist*. 1996; 40(1):25-54.
- Corredoira J, Rabuñal R, Alonso MP. *Streptococcus bovis*: 100 Years of an Intriguing Pathogen. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2017; 39(1):1–9.
- Cosyns B, Roosens B, Lancellotti P, Laroche C, Dulgheru R, Scheggi V, *et al*. Cancer and Infective Endocarditis: Characteristics and Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 11(8):766996.
- Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudíol C, Carratalà J. Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:641243.
- Curiel L, Baroque B, Dueñas C, Corchado ES, Pérez-Tárrago C. Genetic Algorithms to Simplify Prognosis of Endocarditis. *Intelligent Data Engineering and Automated Learning - IDEAL 2011. Lecture Notes in Computer Science*. 2011; 6936:454-62.

- Dahl A, Bruun NE. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: focus on clinical aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013; 11(9):1247-57.
- D'Arezzo S, Mazzarelli A, Venditti C, Nisii C, Petrosillo N, De Giuli C, *et al.* Ceftaroline Plus Ampicillin Against Gram-Positive Organisms: Results from E-Test Synergy Assays. *Microb Drug Resist.* 2017; 23(4):507-15.
- Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med.* 1997; 48: 25–33.
- David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133:144–9.
- Davis MF, Cain CL, Brazil AM, Rankin SC. Two coagulase-negative *staphylococci* emerging as potential zoonotic pathogens: wolves in sheep's clothing?. *Front Microbiol.* 2013; 15(4):123.
- Day S, Patel N, Maffett S. Infective endocarditis trends amongst intravenous drug users: an examination of practice patterns in a mid-western tertiary care center. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (9_Supplement_2):21.
- de Almeida CV, Taddei A, Amedei A. The controversial role of *Enterococcus faecalis* in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018; 26(11):1756284818783606.
- de Cueto López M, del Pozo León JL, Franco Álvarez de Luna F, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a dispositivos biomédicos. En De Cueto López M. (coordinadora) / Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). *Procedimientos en Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).* 2015
- Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, Barjhoux C, Malquarti V, Saradarian W, *et al.* The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1995; 16(Suppl B):48–53.
- Destache CJ, Guervil DJ, Kaye KS. Ceftaroline fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 53(5):644-49.
- Dhand A, Sakoulas G. Daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Ther.* 2014; 36(10):1303-16.
- Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, *et al.* The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of

- stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007; 154(6):1086-94.
- Di Domenico EG, Rimoldi SG, Cavallo I, D'Agosto G, Trento E, Cagnoni G, *et al.* Microbial biofilm correlates with an increased antibiotic tolerance and poor therapeutic outcome in infective endocarditis. *BMC Microbiol.* 2019; 19(1):228.
- DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58:1213-17.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, *et al.* Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1069–76.
- Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whippelii* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30:529–55.
- Donal E, Flecher E, Tattevin P. Machine learning to support decision-making for cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis. *Heart.* 2017; 103(18):1396-97.
- Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1973; 54(2):142-51.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994; 96:200-9.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, *et al.* Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(19):2095-103.
- Duss FR, Garcia de la Mària C, Croxatto A, Giulieri S, Lamoth F, Manuel O, *et al.* Successful treatment with daptomycin and ceftaroline of MDR *Staphylococcus aureus* native valve endocarditis: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(9):2626-30.
- Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996; 10(9):812-6.

- Eisinger AJ. Atrial fibrillation in bacterial endocarditis. *Br Heart J.* 1971; 33:739–41.
- Eng RH, Padberg FT, Smith SM, Tan EN, Cherubin CE. Bactericidal effects of antibiotics on slowly growing and nongrowing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(9):1824-8.
- Entenza JM, Veloso TR, Vouillamoz J, Giddey M, Majcherczyk P, Moreillon P. *In vivo* synergism of ceftobiprole and vancomycin against experimental endocarditis due to vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(9):3977-84.
- Entrikin DW, Ntim WO, Kon ND, Carr JJ. Endocarditis with perforation of a bicuspid aortic valve as shown by cardiac-gated multidetector computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2007; 1(3):177-80.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Disponible en URL:<http://www.eucast.org>.
- Evangelista A, González-Alujas M. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart.* 2004; 90:614-7.
- Faraji R, Behjati-Ardakani M, Moshtaghioun SM, Kalantar SM, Namayandeh SM, Soltani M, *et al.* The diagnosis of microorganism involved in infective endocarditis (IE) by polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR: A systematic review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018; 34(2):71-8.
- Fariñas MC, Torres C. Enterococo ¿un patógeno emergente? *Enf Inf Microbiol Clin.* 2007; 25:500-7.
- Fernández J, Abbanat D, Shang W, He W, Amsler K, Hastings J, *et al.* Synergistic activity of ceftobiprole and vancomycin in a rat model of infective endocarditis caused by methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(3):1476-84.
- 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).* 2017; 96(38):e7913.
- Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(1):16-23.

- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(10):1287-97.
- 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*. 2012a; 18:E522–30.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012b; 30(7):394-406.
- 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*. 2013a; 56(9):1261-8.
- Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013b; 66(9):728-33.
- Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L, Pericàs JM. *Enterococcus faecalis* endocarditis: what's next? *Future Microbiol*. 2020; 15:349-64.
- Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, *et al*. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:131–40.
- Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, *et al*. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine*. 2017; 96, e8392.
- Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, *et al*. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005; 293:3012-21.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, *et al*. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006; 355(7):653-65.
- Frail Fariñas MT, Muñoz Collado C. Infección por *Coxiella burnetti* (Fiebre Q). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(1):29-32.

- Francioli P, Etienne J, Hoigné R, Thys JP, Gerber A. Treatment of *streptococcal* endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks: efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*. 1992; 267(2):264-67.
- Fye W. Jean François Fernel. *Clin Cardiol*. 1997; 20:1037-8.
- Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, *et al*. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(1):98-106.e1-2.
- Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, *et al*. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:17.
- García L. *Clinical microbiology procedures handbook*. Segunda edición. Santa Mónica, California: ASM Press; 2007.
- García-Álvarez L, Sanz MM, Marín M, Fariñas MC, Montejo M, Goikoetxea J, *et al*. Antimicrobial management of *Tropheryma whippelii* endocarditis: the Spanish Collaboration on Endocarditis (GAMES) experience. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(6):1713-17.
- García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, *et al*. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013; 127:2272–84.
- García-Granja PE, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Ladrón R, Olmos C, *et al*. Surgery changes prognosis in infective endocarditis: the importance of post-surgical clinical evolution. *Eur J Intern Med*. 2018; 55:52–6.
- García-Granja PE, López J, Vilacosta I, Saéz C, Cabezón G, Olmos C, *et al*. Prognostic impact of cardiac surgery in left-sided infective endocarditis according to risk profile. *Heart*. 2021; 107(24):1987-94.
- García Martínez J, González Praetorius A, Ocete Mochón MD, Viñuelas Bayón J. 2021. 72. Sistemas informáticos en el laboratorio de Microbiología. En González-Praetorius A (coordinador) / Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2021.
- García Rodríguez JA, Cantón R, García Sánchez JE, Gómez-Lus ML, Martínez Martínez L, Rodríguez-Avial C *et al*. 11. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. En Juan J. Picazo (editor). *Procedimientos en*

- Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2000.
- García-Vázquez E, Albendín H, Hernández-Torres A, Canteras M, Yagüe G, Ruiz J, *et al.* Study of a cohort of patients with *Enterococcus* spp. Bacteraemia. Risk factors associated to high-level resistance to aminoglycosides. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26(3):203-13.
- Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, *et al.* Characteristics of infective endocarditis in a developing country. Clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992–2001. *Int J Cardiol.* 2005; 98:253–60.
- Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10:1087-103.
- Gavaldá J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, *et al.* Brief communication: Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007; 146:574–9.
- Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, *et al.* Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(5).
- Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect* 2002; 50:91-105.
- Godfrey R, Curtis S, Schilling W, James PR. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clin. Med.* 2020; 20:412–16.
- Goenaga Sánchez MÁ, Kortajarena Urkola X, Bouza Santiago E, Muñoz García P, Verde Moreno E, Fariñas Álvarez MC, *et al.* Aetiology of renal failure in patients with infective endocarditis. The role of antibiotics. *Med Clin (Barc).* 2017; 149(8):331-8.
- Gomes RT, Tiberto LR, Bello VN, Lima MA, Nai GA, Abreu MA. Dermatologic manifestations of infective endocarditis. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(5 suppl 1):92-4.
- González MT, Evangelista A. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa. En: Tornos P, Almirante B (Editores). Actualización en la endocarditis infecciosa. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. p. 31-50.

- Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, *et al.* Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80:9–19.
- Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, *et al.* Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(2):269-89.
- Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, *et al.* Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1204e11.
- Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57:228-33.
- Gross LFCK. Nonbacterial thrombotic endocarditis: classification and general description. *Archives of internal medicine*. 1936; 58:21.
- Guiomar N, Vaz-da-Silva M, Mbala D, Sousa-Pinto B, Monteiro JP, Ponce P, *et al.* Cardiac surgery in infective endocarditis and predictors of in-hospital mortality. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020; 39(3):137-49.
- Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *Australas. J Dermatol*. 2007; 48:251-5.
- Guzek A, Braksator W, Gąsior Z, Kuśmierczyk M, Róžański J, Rybicki Z. Infective endocarditis - can we treat it more effectively? *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2020; 17(1):8-14.
- Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, *et al.* Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11:202–19.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, del Zotti F, *et al.* 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis. The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015; 36:3075–123.
- Habib G, Lancellotti P, Iung B. 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis: a big step forward for an old disease. *Heart*. 2016; 102(13):992-4.
- Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, *et al.* Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP

- EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40:3222-32.
- Hamed K, Engelhardt M, Jones ME, Saulay M, Holland TL, Seifert H, *et al*. Ceftobiprole versus daptomycin in *Staphylococcus aureus* bacteremia: a novel protocol for a double-blind, Phase III trial. *Future Microbiol*. 2020; 15(1):35-48.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne 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*. 2008; 8:49.
- Henry X, Verlaine O, Amoroso A, Coyette J, Frère JM, Joris B. Activity of ceftaroline against *Enterococcus faecium* PBP5. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:6358–60.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007; 28:196-203.
- Hoehn B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, *et al*. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288(1):75-81.
- Hoehn B, Dual X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013; 368:1425-33.
- Hoerr V, Franz M, Pletz MW, Diab M, Niemann S, Faber C, *et al*. *S. aureus* endocarditis: Clinical aspects and experimental approaches. *Int J Med Microbiol*. 2018; 308(6):640-52.
- Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74(6):324-39.
- Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*. 2014; 312(13):1330-41.
- Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoehn B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16059.
- Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: Etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 2005; 84:162–73.
- Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, *et al*. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*. 2015; 7(6):449–52.

- 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.* 2019; 380(5):415-24.
- Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(10):623-35.
- Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miègeville AF, Hamel A, Bugnon D, *et al.* *In vivo* efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(9):3397–400.
- Jang YR, Song JS, Jin CE, Ryu BH, Park SY, Lee SO, *et al.* Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine.* 2018; 97, e11881.
- Jenkins S, Schuetz A. Current Concepts in Laboratory Testing to Guide Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings.* 2012; 87(3):290-308.
- Jeresaty RM. Left ventricular function in acute non-ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 1991;12 Suppl B:19-21.
- Jiad E, Gill SK, Krutikov M, Turner D, Parkinson MH, Curtis C, *et al.* When the heart rules the head: ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage complicating infective endocarditis. *Pract Neurol.* 2017; 17(1):28–34.
- Jiménez Toro I, Rodríguez CA, Zuluaga AF. Eficacia de las combinaciones antimicrobianas para el tratamiento de infecciones enterocócicas: una revisión crítica [Effectiveness of the antibiotic combinations for enterococcal infections treatment: a critical review]. *Rev Chilena Infectol.* 2019; 36(5):556-64.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, *et al.* Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2466-73.
- Karageorgou I, Kogerakis N, Labropoulou S, Hatzianastasiou S, Mentis A, Stavridis, G, *et al.* Q Fever Endocarditis and a New Genotype of *Coxiella burnetii*, Greece. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26:2527–9.
- Karchmer, AW. Infections of Prosthetic Valves and Intravascular Devices. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia. 1999: 903-917.

- Kerr A Jr, Tan JS. Biopsies of the Janeway lesion of infective endocarditis. *J Cutan Pathol.* 1979; 6(2):124-9.
- Kim IC, Chang S, Hong GR, Lee SH, Lee S, Ha JW, *et al.* Comparison of Cardiac Computed Tomography with Transesophageal Echocardiography for Identifying Vegetation and Intracardiac Complications in Patients with Infective Endocarditis in the Era of 3-Dimensional Images. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(3):e006986.
- Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: Analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart.* 2003; 89:258–62.
- Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandao TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG, *et al.* Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection.* 2016; 44:459-66.
- Lambe DW Jr, Ferguson KP, Keplinger JL, Gemmell CG, Kalbfleisch JH. Pathogenicity of *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus schleiferi*, and three other coagulase-negative *staphylococci* in a mouse model and possible virulence factors. *Can J Microbiol.* 1990; 36(7):455-63.
- LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(12):4665-72.
- Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(5):615-21.
- Leclercq R, Cantón R, Brown D, Giske C, Heisig P, MacGowan A, *et al.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection.* 2013; 19(2).
- Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi JL, Podglajen I, *et al.* Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(4):E99-E109.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-8.

- Lieberman JA, Li CN, Lamb GS, Kane DA, Stewart MK, Mamedov RA, *et al.* Case Report: Comparison of Plasma Metagenomics to Bacterial PCR in a Case of Prosthetic Valve Endocarditis. *Front. Pediatr.* 2021; 8:575674.
- Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(9):2599-608.
- Liu PY, Huang YF, Tang CW, Chen YY, Hsieh KS, Ger LP, *et al.* *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: a literature review and analysis of risk factors. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010; 43(6):478-84.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(3):e18-55.
- Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 2008;117(24):3118-25.
- Lodhi SH, Abbasi A, Ahmed T, Chan A. Acne on the Valve: Two Intriguing Cases of *Cutibacterium Acnes* Endocarditis. *Cureus.* 2020; 12(6):e8532.
- Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Galvez J, Ruiz J, *et al.* Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(11):1683–90.
- López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, *et al.* Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007; 28:760–5.
- López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, *et al.* Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010; 121(7):892-7.
- López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, *et al.* Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013; 34:1749-54.
- Lorenz A, Sobhanie MME, Orzel L, Coe K, Wardlow L. Clinical outcomes of combination versus monotherapy for gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 101(3):115504.
- Low DE, File TM, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland H, Lee J *et al.* FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety

- of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 Suppl 3:iii33-44.
- Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest.* 1990; 86(1):7-13.
- Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(2):170.
- Ma L, Ge Y, Ma H, Zhu B, Miao Q. Infective endocarditis at a tertiary-care hospital in China. *J Cardiothorac Surg.* 2020; 15(1):135.
- Mahmood M, Kendi AT, Farid S, Ajmal S, Johnson GB, Baddour LM, *et al.* Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device infections: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2019; 26(3):958-70.
- Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, *et al.* Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:1782-7.
- Mamtani S, Aljanabi NM, Gupta Rauniyar RP, Acharya A, Malike BH. *Candida* endocarditis: a review of the pathogenesis, morphology, risk factors, and management of an emerging and serious condition. *Cureus.* 2020; 12:e6695.
- Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, Aragoncillo P, Sarriá C, López D, *et al.* Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(1):24-31.
- Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, *et al.* Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med.* 2007; 357(5):470-6.
- Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, *et al.* Molecular Diagnosis of Infective Endocarditis by Real-Time Broad-Range Polymerase Chain Reaction (PCR) and Sequencing Directly From Heart Valve Tissue. *Medicine.* 2007; 86:195-202.
- 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.* 2005; 128:772-9.
- Martínez C, Blancas R, Serrano J, Nevado E, López B, Villanueva MA. Atrioventricular block: An unusual presentation of infective endocarditis. *Clinical Intensive Care.* 2006; 17(1-2):49-50.

- Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, de la Torre-Lima J, Plata-Ciésar A, Reguera-Iglesias JM, *et al.* Endocarditis por *enterococo*: análisis multicéntrico de 76 casos [*Enterococcal* endocarditis: a multicenter study of 76 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(10):571-9.
- Martínez-Martínez L. El futuro de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (The future of antimicrobial susceptibility testing). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21(Supl. 2):64-71.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estévez A, Del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Créixems M, *et al.* Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:1213–7.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, *et al.* Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol.* 2014; 175(1):133-7.
- McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, *et al.* Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(3):361-7.
- McDevitt D, Francois P, Vaudaux P, Foster TJ. Molecular characterization of the clumping factor (fibrinogen receptor) of *Staphylococcus aureus*. *Molecular microbiology.* 1994; 11:237-248.
- McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miró JM, Eykyn S, *et al.* *Enterococcal* endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med.* 2005; 118:759–66.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971; 285:1441-6.
- Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ, Cabell CH, Corey GR, Sexton DJ, *et al.* Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J.* 2001; 142(2):280-5.
- Miller RJH, Chow B, Pillai D, Church D. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: Multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:1–10.
- Mills J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest.* 1974; 66:151-7.

- Miró JM, Moreno A, Mestres CA. Infective Endocarditis in Intravenous Drug Abusers. *Curr Infect Dis Rep.* 2003; 5:307-16.
- Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *PLoS One.* 2016; 11(5):e0155644.
- Moreillon P, Entenza JM, Francioli P, McDevitt D, Foster TJ, François P, *et al.* Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1995; 63(12):4738-43.
- Mothles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91:1407-12.
- Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14:631–8.
- Muñoz P, Bouza E, Marín M, Alcalá L, Rodríguez Créixems M, Valerio M, *et al.* Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:2897–2901.
- Muñoz P, Kestler M, De Alarcón A, Miro J, Bermejo J, Rodriguez-Abellan H, *et al.* Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(43):1816.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, *et al.* Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169(5):463-73.
- Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Eng J Med.* 2001; 345:1318-1330.
- Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, *et al.* Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005; 91:932–7.
- Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left sided native valve infective endocarditis. Characteristics, prognosis and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:668-75.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 2008; updated July 2016. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG064>.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, *et al*. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41:734-44.
- N'Guyen Y, Duval X, Revest M, Saada M, Erpelding ML, Selton-Suty C, *et al*. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med*. 2017; 49(2):117-25.
- Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's new in the treatment of enterococcal endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16:431.
- Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(5):647-55.
- Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia NPA, *et al*. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis*. 2018; 68:102-7.
- Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, Vallejo Camazón N, Sopena Galindo N, *et al*. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:15–22.
- Oberbach A, Schlichting N, Feder S, Lehmann S, Kullnick Y, Buschmann T, *et al*. New insights into valve-related intramural and intracellular bacterial diversity in infective endocarditis. *PLoS ONE*. 2017; 12, e0175569.
- Ojeda J, Lopez-Lopez L, Gonzalez A, Vila LM. Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014; bcr2013200865.
- Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Especie de *Bartonella*, una causa emergente de endocarditis negativa para la cultura de la sangre. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30(3):709-46.
- Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used?. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:159–66.

- Olaisson L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003; 21:235-51.
- Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta J-P, *et al*. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart Br Card Soc*. 2017; 103:1602–9.
- Olmos C, Vilacosta I, López J, Sarriá C, Ferrera C, San Román JA. Actualización en endocarditis protésica. *Cir Cardiovasc*. 2017a; 24(1):33-40.
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, *et al*. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017b; 70(22):2795-804.
- 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*. 2017c; 103(18):1435-42.
- Ortega-Peña S, Hernández-Zamora E. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018; 75:79-88.
- Ortiz-Bautista C, López J, García-Granja PE, Sevilla T, Vilacosta I, Sarri. C, Olmos C, *et al*. Current profile of infective endocarditis in intravenous drug users: The prognostic relevance of the valves involved. *Int J Cardiol*. 2015; 187:472-4.
- Ortiz-Bautista C, López J, García-Granja PE, Vilacosta I, Sevilla T, Sarriá C, *et al*. Endocarditis infecciosa derecha en portadores de dispositivos cardiacos: perfil clínico y pronóstico. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(11):477-82.
- Orvin K, Goldberg E, Bernstine H, Groshar D, Sagie A, Kornowski R, *et al*. The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(1):69-76.
- Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *BMJ*. 1885; 1:467-70;522-6; 577-9.
- 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*. 2018; 39:623-9.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al*. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4):e1-50.

- Parthasarathy S, Shah S, Raja Sager A, Rangan A, Durugu S. *Staphylococcus lugdunensis*: Review of Epidemiology, Complications, and Treatment. *Cureus*. 2020; 12(6):e8801.
- Pelletier LL Jr, Coyle M, Petersdorf R. Dextran production as a possible virulence factor in streptococcal endocarditis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1978; 158(3):415-20.
- Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med*. 2000; 160(8):1185-91.
- Pericàs JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, *et al*. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(12):O1075-83.
- Pericàs JM, Zboromyrska Y, Cervera C, *et al*. *Enterococcal* endocarditis revisited. *Future Microbiol*. 2015; 10:1215–40.
- Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, *et al*. A Contemporary Picture of *Enterococcal* Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(5):482-94.
- Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019; 8(6):630-44.
- Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, *et al*. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:257–9.
- Pfaller MA, Flamm RK, Duncan LR, Shortridge D, Smart JI, Hamed KA, *et al*. Ceftobiprole activity when tested against contemporary bacteria causing bloodstream infections in the United States (2016–2017). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 94(3):304–13.
- Philip M, Delcourt S, Mancini J, Tessonnier L, Cammilleri S, Arregle F, *et al*. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of native valve infective endocarditis: A prospective study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021; 114(3):211-20.
- Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002; 122(1):302-10.

- Pillai SK, Moellering RCEG. Antimicrobial Combinations. En: Lorian, V. Antibiotics in Laboratory Medicina. 5th ed. Philadelphia: The Lippincott Williams & Wilkins Co.; 2005; 365-440 p.
- Piper C, Korfer R, Horstkotte. Prosthetic valve endocarditis. Heart 2001; 85:590-93.
- Pozo E, Olmos C, de Agustín JA, Jiménez-Ballvé A, Pérez de Isla L, Macaya C. Avances en el diagnóstico por imagen de la endocarditis infecciosa izquierda. 2017; 24(4):228-35.
- Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart. 2004; 90(6):611-3.
- Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? Circulation. 2010; 121:1141-52.
- Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, Gill SU, Bruun NE, Elming H, *et al.* Five-Year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. N Engl J Med. 2022; 386(6):601-2.
- Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. N Engl J Med. 2019; 380(14):1347-58.
- Ramanathan A, Witten JC, Gordon SM, Griffin BP, Pettersson GB, Shrestha NK. Factors associated with local invasion in infective endocarditis: a nested case-control study. Clin Microbiol Infect. 2022; 27(7):1011-4.
- Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, *et al.* Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. J Infect. 2011; 63:131-8.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, *et al.* Q Fever 1985-1998: Clinical and Epidemiologic Features of 1.383 Infections. Medicine. 2000; 79:109-23.
- Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, *et al.* Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. J Clin Microbiol. 2005; 43(10):5238-42.
- Resende P, Querido Fortes C, Matos do Nascimento E, Sousa C, Rodrigues Querido Fortes N, Centenaro Thomaz D, *et al.* In-hospital outcomes of infective endocarditis from 1978 to 2015: Analysis through *machine-learning* techniques. CJC Open. 2022; 4:164-72.

- Rice LB, Carias LL, Hutton-Thomas R, Sifaoui F, Gutmann L, Rudin SD. Penicillin-binding protein 5 and expression of ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1480–6.
- Ris T, Teixeira-Carvalho A, Coelho RMP, Brandao-de-Resende C, Gomes MS, Amaral LR, *et al.* Inflammatory biomarkers in infective endocarditis: machine learning to predict mortality. *Clin Exp Immunol*. 2019; 196(3):374-82.
- Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation*. 1963; 27:18-28.
- Rodicio Mdel R, Mendoza Mdel C. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica [Identification of bacteria through 16S rRNA sequencing: principles, methods and applications in clinical microbiology]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22(4):238-45.
- Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017. En Rodríguez Díaz JC (coordinador) / Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
- Rodríguez-García R, Rodríguez-Esteban MÁ, García-Carús E, Telenti M, Fernández J. *In vitro* activity of ceftaroline and ceftobiprole against clinical isolates of Gram-positive bacteria from infective endocarditis: are these drugs potential options for the initial management of this disease? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(4):115153.
- Rodríguez-García R, Rodríguez-Esteban MÁ, Fernández-Suárez J, Morilla A, García-Carús E, Telenti M, *et al.* Evaluation of 16S rDNA Heart Tissue PCR as a Complement to Blood Cultures for the Routine Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(8):1372.
- Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, *et al.* Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1992; 13:446–52.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003; 24(9):882-3.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, *et al.* Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*. 2014; 55:1980–5.

- Rovero C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart, F, *et al.* PCR Detection of Bacteria on Cardiac Valves of Patients with Treated Bacterial Endocarditis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43:163–7.
- Sader HS, Carvalhaes CG, Mendes RE. Ceftaroline activity against *Staphylococcus aureus* isolated from patients with infective endocarditis, worldwide (2010-2019). *Int J Infect Dis.* 2021; 102:524-8.
- Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:4042–5.
- San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, *et al.* Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007; 120(4):369.e1-7.
- Santibáñez P, García-García C, Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, de Toro M, *et al.* What Does 16S rRNA Gene-Targeted Next Generation Sequencing Contribute to the Study of Infective Endocarditis in Heart-Valve Tissue? *Pathogens.* 2021; 11(1):34.
- Sarriá C, Vilacosta I, San Román J. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa.* Barcelona: Prous Science; 2002. p. 55-77.
- Scheld WM, Strunk RW, Balian G, Calderone RA. Microbial adhesion to fibronectin in vitro correlates with production of endocarditis in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1985; 180(3):474-82.
- Scholtens AM. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Endocarditis. *PET Clin.* 2020; 15(2):187-95.
- 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.* 2012; 54(9):1230-9.
- Selton-Suty C, Goehringer F, Venner C, Thivilier C, Huttin O, Hoen B. Complications and prognosis of infective endocarditis. *Presse Med.* 2019; 48(5):532-8.
- Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche K, Nazeyrollas P, Chidiac C, *et al.* Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150:494–500.
- Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, Kanj SS. HACEK endocarditis: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(6):539-45.

- Sheagren JN, Tuazon CU, Griffin C, Padmore N. Rheumatoid factor in acute bacterial endocarditis. *Arthritis Rheum.* 1976; 19(5):887-90.
- Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(15):e017293.
- Siegman-Igra Y. Infective endocarditis following gastrointestinal and genitourinary procedures: an argument in favour of prophylaxis. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(3):208-14.
- Silverman ME, Upshaw CB. Extracardiac manifestations of infective endocarditis and their historical descriptions. *Am J Cardiol* 2007; 100:1802–07.
- Singh P, Manda J, Hsiung MC, Mehta A, Kesanolla SK, Nanda NC, *et al.* Live/realtime three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of mitral and aortic valve prosthetic paravalvular regurgitation. *Echocardiography.* 2009; 26:980–7.16.
- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueredo VM. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(12):e82665.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011; 364:2187–98.
- Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, Rybak MJ. β -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:1738–43.
- Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, *et al.* Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:23–30.
- Sordelli C, Fele N, Mocerino R, Weisz SH, Ascione L, Caso P, *et al.* Infective Endocarditis: Echocardiographic Imaging and New Imaging Modalities. *J Cardiovasc Echogr.* 2019; 29(4):149-55.
- Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Mar 30;19(5):23.

- Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a Paradigm Shift From Intravenous Antibiotics to Oral Step-Down Therapy for the Treatment of Infective Endocarditis: A Narrative Review. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(5):769-77.
- Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(4):788-94.
- Stewart JA, Silimpery D, Harris P, Kent Wise N, Fraker TD, Kisslo JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implication. *Circulation.* 1980; 61:374-80.
- Suardi LR, de Alarcón A, García MV, Ciezar AP, Tenorio CH, Martínez-Marcos FJ, *et al.* Blood culture-negative infective endocarditis: A worse outcome? Results from a large multicentre retrospective Spanish cohort study. *Infect. Dis.* 2021; 1–9.
- Subedi S, Jennings Z, Chen SA. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Heart Lung Circ.* 2017; 26:763–71.
- Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M and Jensens JUS. Mortality in *enterococcal* bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microb and Infect.* 2011; 17:1078-83.
- Talha KM, DeSimone DC, Sohail MR, Baddour LM. Pathogen influence on epidemiology, diagnostic evaluation and management of infective endocarditis. *Heart.* 2020; 106(24):1878-82.
- Tarakji, Mittal S, Kennergern C, Corey R, Poole JE, Schloss E, *et al.* Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med.* 2019; 380:1895-905.
- Tascini C, Attanasio V, Ripa M, Carozza A, Palloto C, Bernardo M, *et al.* Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: A case series. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019; 20:56-9.
- Tattevin P, Basuino L, Bauer D, Diep BA, Chambers HF. Ceftobiprole is superior to vancomycin, daptomycin, and linezolid for treatment of experimental endocarditis in rabbits caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(2):610–3.
- Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, *et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate

- Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2010; 4(6):407.e1-33.
- Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One.* 2013; 8:e67519.
- Thieme L, Klinger-Strobel M, Hartung A, Stein C, Makarewicz O, Pletz MW. *In vitro* synergism and anti-biofilm activity of ampicillin, gentamicin, ceftaroline and ceftriaxone against *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(6):1553-61.
- Thieme L, Briggs S, Duffy E, Makarewicz O, Pletz MW. *In Vitro* Synergism of Penicillin and Ceftriaxone against *Enterococcus faecalis*. *Microorganisms.* 2021; 9(10):2150.
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, *et al.* Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005; 112:69–75.
- Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, *et al.* Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 2012; 164:94-101.
- Ursi MP, Durante Mangoni E, Rajani R, Hancock J, Chambers JB, Prendergast B. Infective Endocarditis in the Elderly: Diagnostic and Treatment Options. *Drugs Aging.* 2019; 36(2):115-124.
- Vasudev R, Shah P, Kaur S, Chitturi C, Yamini S, Mechineni A, *et al.* Infective Endocarditis in Hemodialysis Patients. *J Heart Valve Dis.* 2016; 25(3):369-74.
- Veloso TR, Chaouch A, Roger T, Giddey M, Vouillamoz J, Majcherczyk P, *et al.* Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of *Staphylococcus aureus* adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. *Infect Immun.* 2013; 81(3):697-703.

- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, *et al.* Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1489–95.
- Vilacosta I, Olmos C, de Agustín A, López J, Islas F, Sarriá C, *et al.* The diagnostic ability of echocardiography for infective endocarditis and its associated complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13:1225-36.
- Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20(10):86.
- Voldstedlund M, Pedersen LN, Baandrup U, Klaaborg KE, Fuursted K. Broad-range PCR and sequencing in routine diagnosis of infective endocarditis. *APMIS* 2008, 116, 190–198.
- Vondracek M, Sartipy U, Aufwerber E, Julander I, Lindblom D, Westling K. 16S rDNA sequencing of valve tissue improves microbiological diagnosis in surgically treated patients with infective endocarditis. *J. Infect.* 2011; 62:472–8.
- Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, Friedland G, Crumpacker C. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 1981; 94:505-18.
- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart.* 2002; 88(1):53-60.
- Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, *et al.* Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007; 297(12):1354-61.
- Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA.* 2018; 320(1):72-83.
- Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik HD. Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. A 10-year survey of blood culture negative endocarditis in Sweden: Aminoglycoside therapy is important for survival. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008; 40:279-85.
- Werth BJ, Abbott AN. The combination of ampicillin plus ceftaroline is synergistic against *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(8):2414-7.
- 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.* 2017; 61(4):e02235-16.

- Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65Suppl 4:iv53-iv65.
- Williams RC. Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis and other infectious diseases. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988; 75:300-8.
- Wilson W, Giuliani E, Danielson G, Geraci J. General considerations in the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57:81-5.
- Wojda TR, Cornejo K, Lin A, Cipriano A, Nanda S, Amortegui JD *et al.* Embolia séptica: una complicación potencialmente devastadora de la endocarditis infecciosa, desafíos contemporáneos en la endocarditis, Michael S. Firstenberg, IntechOpen, 9 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/52116>.
- Xu J, Millar B, Moore J, Murphy K, Webb H, Fox A, *et al.* Employment of broad-range 16S rRNA PCR to detect aetiological agents of infection from clinical specimens in patients with acute meningitis—Rapid separation of 16S rRNA PCR amplicons without the need for cloning. *J. Appl. Microbiol.* 2003; 94:197–206.
- Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, Thomson K, Walkty A, Rubinstein E, *et al.* Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *AmJ Clin Dermatol.* 2008; 9(4):245–54.
- Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, *et al.* Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009; 69(7):809–31.
- Zhanel GG, Kosar J, Baxter M, Dhami R, Borgia S, Irfan N, *et al.* Real-life experience with ceftobiprole in Canada: Results from the CLEAR (Canadian Leadership on Antimicrobial Real-life usage) registry. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 24:335-9.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Datos demográficos:

1. Fecha de nacimiento
2. Iniciales del paciente
3. Fecha de Ingreso: dd/mm/aaaa
4. Fecha de Alta: dd/mm/aaaa
5. Género: sexo: varón (1) // mujer (2)
6. Talla en cm
7. Peso en kg

Tipo de Endocarditis infecciosa (EI):

8. V. Natural (1) // V. Protésica (2) // Implante endovascular (3)
 - a) En caso de endocarditis protésica o implante endovascular indicar fecha de implante
 - b) Localización (Señalar todas las que correspondan):
Aortica (1) // mitral (2) // Tricúspide (3) // Pulmonar (4) // Cable de marcapasos-DAI (5) // Otros (6)
 - c) Caso nuevo (1) // Recidiva (2)
 - d) Clasificación de Duke: Definida (1) // Posible (2) // Probable (3)
 - e) Etiología microbiana: Género _____ Especie _____
 - f) ¿Fue intervenido el paciente durante el ingreso? No (0) // si (1)
 - g) Éxitus en el ingreso: No (0) // Si (1)

Episodio actual de EI:

9. Fecha de las primeras manifestaciones clínicas de la EI: (si la fecha es desconocida contestar:
 - a) ¿Cuándo ocurrieron aproximadamente las primeras manifestaciones clínicas?
< 2 semanas (1) // 2-4 semanas (2) // 1-3 meses (3) // 3-6 meses (4) // >6 meses (5) // Desconocido (0)
 10. Fecha del primer contacto médico:
 11. Fecha de ingreso en su hospital:
 12. ¿El paciente fue trasladado a su hospital desde otra institución? No (0) Si (1) Fecha de la 1º hospitalización
 13. ¿Estaba el paciente en tratamiento con aspirina cuando se diagnosticó la EI?
No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 14. ¿Estaba el paciente con warfarina/dicumarínicos cuando se diagnosticó de EI?
No (0) // Si (1) // Desconocido/no documentado (3)
- 15 a 18. Status valvular al inicio del episodio (Ao, Mitral, Pulmonar, Tricúspide):
- Natural (1)
 - Reparada sin prótesis (2)
 - Prótesis mecánica (3)
 - Prótesis biológica (4)

Historial Médico (Diagnósticos conocidos antes del episodio de EI):

19. Fumador: Nunca (0) // Abandono < 1mes (1) // Abandono > 1mes (2) // Activo (3)
20. Enfermedad pulmonar crónica: No (0) // Si (1) // Desconocido (3)
- a) EPOC: grados GOLD: Leve//moderado//grave//muy grave
- b) Otra: especificar.
21. Enfermedad coronaria (evaluada antes o durante este episodio de EI): No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Nº vasos con estenosis significativa (>50%): 0 // 1 // 2 // 3 // Desconocido/No documentado (4)
- b) Estenosis principal izquierda>50% No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- c) IAM: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- d) Cirugía coronaria con bypass (previa) No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
22. Fibrilación Atrial/flutter: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
23. Dispositivo cardiaco endocavitario: No (0) // Si (1) //Desconocido/No documentado (2).
- a) Marcapasos: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- b) Desfibrilador (DAI): No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- c) Combinado (DAI+MP): No (0) //Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
24. Insuficiencia cardiaca congestiva: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Clase NYHA: antes de este episodio de EI: I // II // III// IV
- b) Miocardiopatía: No (0) // Si (1) especificar:
25. Diabetes Mellitus: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Daño orgánico: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
26. Hipertensión: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
27. Hiperlipemia: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
28. Enfermedad Vascular Periférica: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
29. Enfermedad cerebrovascular: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) ACV previo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- b) AIT previo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
30. Trasplante: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Especificar:
- b) Tiempo desde el trasplante en meses:
31. Enfermedad de tejido conectivo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
32. Terapia inmunosupresora: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
33. Neoplasia: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Leucemia/linfoma: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2) - Especificar:
- b) Órgano sólido: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- Especificar:
- Metástasis: No (0) // Si (1) especificar:
- Patología “benigna” de colon (pólipos)? No (0) // Si (1) Especificar ___ (fecha)
34. Creatinina Basal: _____ mg/dl Desconocido/no documentado (0)
35. Insuficiencia renal leve (Cr <=1,4mg/dl) No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

36. Insuficiencia renal moderada o grave No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Hemodiálisis: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- b) Diálisis peritoneal (actual) No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
37. Úlcera péptica: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
38. Enfermedad Hepática: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Child Pugh (previo al episodio de EI) ____ desconocido (0)
- b) MELD _____ (previo al episodio de EI) / Desconocido (0)
39. Enfermedad neurológica (distinta a vascular) No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Demencia: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- b) Presenta disfunciones neurológicas que afectan la deambulaci3n o actividades b3sicas de la vida diaria?
No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
40. VIH: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) Diagn3stico previo de SIDA No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- b) N3 de CD4 previo a la EI _____ (hasta 4 meses) //Desconocido (0)
- c) TARGA No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- d) Carga Viral previa a la EI (hasta 4 meses) _____ / Desconocido (0)
41. ADVP activo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
42. Historia de EI previa: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
43. Cardiopatía congénita: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2) Especificar:
44. Valvulopatía natural: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- En caso afirmativo especificar: Reumática (1) // Degenerativa-calcificada (2) // Prolapso- mixoide (3) // Congénita (4)
45. Cirugía cardiaca valvular (previa): No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
46. Función valvular:
- a) Regurgitaci3n a3rtica: No (0) //Si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)
- b) Estenosis Aortica: No (0) //Si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)
- c) Regurgitaci3n mitral: No (0) //Si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)
- d) Estenosis mitral: No (0) //Si (1)—leve/moderado/grave// Desconocido/no documentado (2)
47. Otra enfermedad de inter3s: No (0) // Si (1) especificar.
48. Índice de comorbilidad de Charlson: simple _____ ajustado a edad _____
49. Tenía el paciente alguna prótesis o dispositivo?
- No (Ir a pregunta 55) (0)
- Si (1): completar secci3n de 50-54: completar si se presupone que ha podido ser la causa de la bacteriemia.
50. Catéter intravascular: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
51. Dispositivo cardiaco: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
52. Hemodiálisis: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
53. Prótesis Articulares: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
54. Otro: especificar

Cultivo / Serología:

55. Hemocultivos extraídos? No (0) pasar a pregunta 56 // Si (1): completar a y b

a) Fecha de los primeros hemocultivos extraídos:

b) Mostraron crecimiento los hemocultivos?

- No: (0) → Estaba el paciente en ese momento o en los 7 días previos con antibioterapia?: No (0) // Si (1)

- Si (1)

56. Durante el episodio de EI, ¿Se le realizaron otros cultivos relacionados con la endocarditis?

- No: (0) ir a la siguiente sección.

- Si (1): ¿Cuál fue la muestra mas significativa entre esos otros cultivos y que ayudo a diagnosticar la EI?

- Válvula (1) /Articulación (2) /Catéter (3) /LCR (4) /Espuito (5) /Orina (6) /Marcapasos (7) /Otros (8)

Rellenar formulario de HC o completar formulario de otros cultivos si procede

Serología/PCR:

Responder NO si la serología o PCR no esta documentado o desconocido.

57. No (0) – continuar pregunta 58- SI (1). fueron positivas algunas de las siguientes? Indicar titulo.

a) Bartonella: No (0) // Si (1): Titulo _____

b) Brucella: No (0) // Si (1): Titulo _____

c) Aspergillus: No (0) // Si (1): Titulo _____

d) Coxiella Burnetti: FASE I: No (0) // Si (1): Titulo _____ FASE II: No (0) // Si (1): Titulo _____

e) Legionella: No (0) // Si (1): Titulo _____

f) Otros: No (0) // Si (1): especificar: _____ Titulo _____

g) ¿ha sido archivado el suero? No (0) // Si (1) // se desconoce (DC)

58. Se realizó PCR? No (0) continuar pregunta 68 // Si (1)

a) ¿Cuál fue la fuente? Válvula (1) // Sangre (2) // Otros, especificar: (3)

b) ¿Cuál fue el microorganismo? Género _____ Especie _____

Lugar presuntivo de adquisición de EI:

59. Para este episodio de EI ¿dónde piensa que se adquirió la EI?

Comunidad (1) // Relacionada con el Sistema de Salud: hospitalaria (2) // Relacionada con el sistema de salud: No hospitalaria (3) // Desconocida (4)

60. ¿Existe sospecha de foco bacteriémico? No (0) // Si (1) completar

Odontológico (1) // Respiratorio (2) // Genitourinario (3) // Gastrointestinal (4) // Vascular (5) // Cutáneo (6) // Otros (7): especificar

61. ¿Se realizó maniobra diagnostica o terapéutica invasiva que fuera el presumible origen de la bacteriemia? No (0) // Si (1): especifica: fecha _____ y maniobra:

Ecocardiografía:

62: ¿Se le realizo al paciente un Ecocardiograma Transtorácico (ETT) en la evaluación diagnostica inicial?

No (0) // Si (1): Fecha: _____

63. ¿Se le realizó al paciente un Ecocardiograma Transesofágico (ETE) en la evaluación diagnóstica inicial?
No (0) // Si (1): Fecha: _____
64. ¿Cuál de los dos dio más información diagnóstica? ETT (1) // ETE (2) // No diferencias (0)
¿Hay pruebas de vegetaciones en las siguientes localizaciones?
65. Aortica: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
66. Mitral: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
67. Tricúspide: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
68. Pulmonar: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
69. Cuerdas tendinosas: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
70. Catéter: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
71. Pared del miocardio: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
72. Dispositivo IC: Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)
73. Otros: especificar : _____ Presente: No (1) // Posible (2) / Definida (3) // Desconocida (4) // Oscilante: Si (5) // No (6)

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

74. Perforación- rotura: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- a) En válvula mitral
- b) En raíz aórtica
75. Pseudoaneurisma: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- c) En válvula mitral
- d) en raíz aórtica
76. Absceso: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- e) En válvula mitral
- f) En raíz aórtica
77. Fistula intracardiaca: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
- g) describir trayecto
78. Otros: especificar:

Para pacientes con válvulas protésicas, ¿hay evidencia de complicaciones paravalvulares?:

- 79.- Dehiscencia: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
80. Nueva moderada-grave regurgitación paravalvular: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

Otros hallazgos:

81. Fracción de Eyección: _____% // Normal (1) // Deprimida (2)
82. Estimación de la arteria pulmonar derecha o presión sistólica ventricular: PSAP _____ Desconocido/ND
83. Derrame pericárdico: No (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Severo (3)

Regurgitación:

84. Mitrál: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)
 85. Aórtica: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)
 86. Tricúspide: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)
 87. Pulmonar: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)

Estenosis:

88. Mitrál: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)
 89. Aórtica: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)
 90. Tricúspide: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)
 91. Pulmonar: Ninguna (0) // Leve (1) // Moderado (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentado (4)

Tamaño de la vegetación mas grande:

92. Mitrál: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado
 93. Aórtica: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado
 94. Tricúspide: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado
 95. Pulmonar: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado
 96. Dispositivo IC: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado
 97. Catéter IC: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado
 98. Otros IC: _____ mm x _____ mm. Desconocida/No documentado

Características de la vegetación mas grande:

99. Movilidad: 1/ 2/ 3/4/ Desconocida/No documentado
 100. Extensión: 1/ 2/ 3/4/ Desconocida/No documentado
 101. Consistencia: 1/ 2/ 3/4/ Desconocida/No documentado

Curso clínico: ¿alguno de los siguientes marcadores de endocarditis estuvo presente durante el episodio?:

102. Fiebre >38.C: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 103. Fenómenos vasculares: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 i. Nódulos de Osler No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 ii. Hemorragias conjuntivales No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 iii. Manchas de Roth: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 iv. Lesiones de Janeway No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 v. Hemorragias en astilla No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 vi. Petequias: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 104. Embolismos: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 105. Nuevo soplo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 106. Empeoramiento soplo previo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 107. Esplenomegalias: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

108. F. Reumatoide elevado: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
109. Prote.na C reactiva: _____mg/dl Desconocido/No documentado (0)
110. VSG: _____MM 1.h Desconocido/ No documentado (0)
111. Glomerulonefritis: No (0) // Si (1) Especificar biopsia: _____// Desconocido/No documentado (2)
112. Otro fenómeno autoinmune: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

Desarrollo de complicaciones:

113. Fallo cardiaco de nueva aparición o empeoramiento del previo: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Clase NYHA I/II/III/IV/ desconocido-no documentado (5)

b) Secundario a insuficiencia de válvula mitral o aortica.

c) Secundario a otra causa: Especificar: _____

d) Fecha:

114. Infarto agudo Miocardio (durante el episodio de EI): No (0) // Si (1): Fecha: // Desconocido/No documentado (2)

115. ¿Evidencia de aneurisma micótico extracardiaco? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Intracerebral / intraabdominal / Otro, especificar: _____

b) ¿Existió rotura? No (0) // Si (1): Fecha: _____

116. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (Hemocultivo + al 7. día de tratamiento antibiótico apropiado) No (0) // Si (1)- completar en formulario de hemocultivo- // Desconocido/No documentado (2)

117. ¿Evento vascular en el Sistema Nervioso Central? No (0) // Si (1) // Encefalopatía sin componente vascular identificado (2) // Desconocido/No documentado (3)

a) Embolia sin hemorragia (1) // Embolia con hemorragia (2) // Hemorragia intracraneal (3)

b) Extensión: Pequeño (1) // Mediano (2) // Extenso (3)

c) Localización:

d) Fecha:

En ausencia de síntomas neurológicos, ¿se realizó TAC o RMN protocolizada? No (0) // TC (1) // RMN (2)

118. Embolización (diferente al ictus cerebral): No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Localización: multirrespuesta: Vascular (1) // Esplénico (2) // Renal (3) // Hepático (4) // Pulmonar (5) // Otros (6): especificar

b) Fecha:

En ausencia de síntomas abdominales, ¿se realizó TAC o ecografía? No (0) // TC (1) // RMN (2)

119. Embolia recurrente después de antibioterapia adecuada (mas de 7 días)? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- N. de émbolos: 1 (1) // 2-4 (2) // >4 (3)

- Continua con vegetación presente después del último embolo documentado? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2). Fecha:

120. ¿Nueva anomalía en la conducción? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

- Localización: (seleccionar solo 1): BRDHH (1) // BRIHH (2) // FA-Flutter (3) // Bloqueo cardiaco (4)

121. ¿Nueva insuficiencia renal? Empeoramiento de la cifra de creatinina o aclaramiento un 25%, por encima de 1.4mg/dl de creatinina: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 - Mayor nivel de creatinina antes de la cirugía _____ mg/dl
 - Mayor nivel de creatinina alcanzado: _____ mg/dl Fecha: _____
122. ¿Existe taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, muerte súbita cardíaca revertida? No (0) // Si (1): Fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)
123. ¿Resucitación cardiopulmonar (RCP) o masaje cardíaco? No (0) // Si (1) Fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)
124. ¿Ventilación mecánica? (Antes del inicio e la anestesia de la cirugía): No (0) // Si (1) Fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)
125. ¿Aporte de aminas? Antes del inicio de la anestesia de la cirugía: No (0) // Si (1) Fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)
126. Balón intraaórtico, bomba u otro dispositivo de asistencia ventricular? No (0) // Si (1) Fecha: _____ // Desconocido/No documentado (2)
127. Angina Inestables: requiere nitratos intravenosos: No (0) // Si (1) fecha: _____ / Desconocido/No documentado (2)
128. Shock séptico: antes de la cirugía: No (0) // Si (1) fecha: _____ / Desconocido/No documentado (2)
129. Sepsis grave: aunque sin criterios de shock: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
130. Empeoramiento de hepatopatía previa: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
 - Child-Pugh: tras el dx de EI: _____ // Desconocido- ND
 - MELD: _____ puntos (tras el dx de EI) // Desconocido- ND

Tratamiento:

132. Tratamiento microbiano principal: marcar 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 (aprox): _____ kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2º: No (0) // Si (1) /Especificar: Fármaco _____ efecto _____

**Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72h de tratamiento _____ 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 (aprox): _____ kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2º: No (0) //Si (1) /Especificar: Fármaco _____ efecto _____

**Si administración de vancomicina, referir los niveles valle a partir de 72h de tratamiento _____ 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 (aprox): _____ kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2º: No (0) //Si (1) /Especificar: Fármaco _____ efecto _____

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

132. Fecha de la primera dosis efectiva de antibióticos: _____

133. ¿La pauta antimicrobiana elegida fue apropiada? (según guías al uso) No (0) // Si (1)

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

134. Fecha de ultimo día de fiebre tras iniciar el tratamiento efectivo: _____

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

136. ¿Había indicación de cirugía cardiovascular? Independiente de que el paciente fuera o no intervenido)

No (0) // Si (1) // No lo tengo claro (2)

137. ¿Fue consultado el cirujano cardiaco en este caso? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado

(2)

a) ¿Recomendó el cirujano la intervención? No (0) // Si (1)

b) Fecha de la consulta:

c) Euroscore

d) Logeuroscore:

138. ¿El paciente recibió cirugía cardiovascular?

- No (0). Pero si estaba indicada y no se realizó, completar formulario de NO CIRUGIA

- Si (1):

a) Fecha cirugía:

b) ¿Había evidencias de endocarditis en el momento de la intervención por los hallazgos quirúrgicos (vegetaciones/absceso/fistulas/perforaciones)? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

c) ¿Hubo confirmación histológica, mostrando una endocarditis activa? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

d) Cultivos valvulares: Positivo (1) // Negativo (2) // No realizado (3)

e) La cirugía fue realizada: De elección (1) // Urgente (2) // Emergencia (3)

Especifica si lo deseas los hallazgos quirúrgicos y de AP _____

139. Motivo de Cirugía:

Signos de insuficiencia cardiaca izquierda (1) // Embolias sistémicas de repetición (2) // Endocarditis protésica precoz (3) // Endocarditis protésica tardía (4) // Regurgitación valvular severa o dehiscencia protésica (5) // Signos sugestivos de invasión miocárdica (bloqueo AV, imagen en ecocardiografía de absceso perivalvular o fistula Ao-Cavitaria) (6) // Persistencia del cuadro séptico (persistencia de hemocultivos positivos durante mas de una semana pese a tratamiento antibiótico correcto) (7) // Infección por microorganismo agresivo: Ej. *S Aureus*, *S agalactiae*, *S pneumoniae*, *enterobacterias*, *Pseudomonas*, levaduras o hongos filamentosos (8) // Recidiva de la endocarditis (reaparición de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo en los primeros 3 meses de haber finalizado el tratamiento) (9) // Otros (10): Especificar: _____

140. Resultados de la cirugía: Sin complicaciones (0) // con complicaciones (1). Detallar:
Ictus isquémico (2) // Hemorragia cerebral (3) // Agravamiento de ictus previo/resangrado (4) // Fracaso hemodinámico (5) // Sangrado del lecho quirúrgico que precisa reintervención (6) // Infección del lecho quirúrgico (mediastinitis/osteomielitis) (7) // Neumonía en paciente intubado (8) // Sepsis por catéter (9) // Fracaso renal o empeoramiento del previo que requiere HD (10) // Bloqueo cardíaco que requiere marcapasos definitivo (11) // Polineuropatía del paciente crítico (12) // Otras (13): Especificar: _____

141. Tipo de cirugía valvular:

142. Tipo de Cirugía No Valvular: Retirada de marcapasos o desfibrilador: Si, con CEC (1) // Si, con tracción percutánea (2) // Otra cirugía cardiovascular (3)

143. Formulario de NO cirugía cuando estaba indicada: ¿Cuál fue el motivo de no operarse?

Ictus con severo deterioro neurológico (1) // Hemorragia intracraneal (2) // Inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis (3) // Complejidad técnica (4) // No disponibilidad de cirugía cardiaca urgente (5) // Mal pronostico independientemente de la EI (6) // Paciente con mal pronostico quirúrgico (Euroscore > 50) (7) // Paciente/familia rehúsa (8) // Cirujano rehúsa (9) // Paciente fallece antes de la intervención (10) // Cirrosis hepática avanzada (11) // Otras (12)

144. Diseminación de la infección.

Prótesis no articulares (1) // Absceso cutáneo (2) // Osteomielitis vertebral (3) // Osteomielitis no vertebral (4) // Absceso epidural (5) // Absceso psoas (6) // Embolismos pulmonares (7) // Empiema pulmonar (8) // Tromboflebitis séptica (9) // Abscesos viscerales: Riñón, Hígado, Bazo (10) // Meningitis (11) // Endoftalmítis (12) // Absceso cerebral (13) // Artritis séptica: Cadera, Rodilla, Hombro, Codo, Tobillo (14)

145. Fin del estudio:

- Vivo: (rellenar del a-e) - Éxito (rellenar de f-h)

a) Fecha de alta del hospital:

b) Traslado a: Domicilio (1) // Otro centro hospitalario (2) // Residencia de ancianos (3) // Hospitalización domiciliaria (4) // Cuidados paliativos (5) // Traslado a centro de rehabilitación (6)

c) ¿Completó el tratamiento de forma ambulatoria? No (0) // Si (1)

- Ámbito: Hospital de día (1) // En domicilio (2)

- Fechas de tratamiento: _____ al _____

e) Situación final:

- Curado (1): Rellenar si se dispone de ya de hemocultivos negativos a los 3 meses.

- Recidiva post-alta (2): Aislamiento del mismo microorganismo en los 3 meses siguientes.
 - Re-infección precoz (3): EI protésica precoz por microorganismo diferente.
 - Éxitus por causa diferente a EI (4)
- f) Presencia de secuelas: No (0) // Si (1): Leves (2), Moderadas (3), Severas (4) // Desconocido/No documentado (5)
- g) Fecha de éxitus:
- h) Motivo del éxitus:
146. Clasificación final:
- a) Criterios clínicos (Duke): Posible (1) // Definida (2)
- b) Criterios anatomopatológicos (cirugía o necropsia con vegetaciones): Presentes (1) // Ausentes (2) // No realizados (3)
- c) Diagnóstico final: EI definida (1) // EI posible (2)

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? No (0) // Sí (1)
 4. ¿Fueron positivos 3/3 hemocultivos (la mayoría + si hay ≥ 4 muestras)? No (0) // Sí (1)
 5. ¿Había evidencia de bacteriemia persistente? (hemocultivo positivo tras 7 días de tratamiento antibiótico adecuado) No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2) (si no se tomaron hemocultivos cada 24-48h)
- a) Fecha del último hemocultivo positivo:
- b) Nº de días de fiebre tras inicio de tratamiento ATB efectivo:
- c) Nº de días de leucocitosis >12000 cels/ml:
6. ¿Fue una infección polimicrobiana? No (0) // Si (1)
 7. Género y/o especie del microorganismo: Género _____ Especie: _____

Formulario de Hemocultivo Polimicrobiano:

Sensibilidad (CMI) a cada uno de los siguientes antimicrobianos:

Gentamicina	Penicilina	Ampicilina	Cloxacilina	Cefazolina	Ceftriaxona
Vancomicina	Ciprofloxacino	Rifampicina	Daptomicina		

Otros:

Para resistencia a Enterococcus: Estreptomina de alto nivel // Gentamicina de alto nivel.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO AL AÑO DE DIAGNÓSTICO:

1. Fecha de Alta: _____
2. Localización: Aórtica (1) // Mitral (2) // Tricúspide (3) // Pulmonar (4) // Cable de marcapasos-DAI (5)
// Otras localizaciones (6): Especificar: _____
3. ¿Recibió el paciente cirugía en el episodio de EI? No (0) // Si (1)

Tratamiento:

4. ¿El paciente continuó con tratamiento tras el alta hospitalaria? No (1) // Tratamiento domiciliario (2) // Hospitalización de día (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 (aprox): ____ kg.

Motivo de cambio:

Efectos 2º: No (0) // Si (1) // Especificar: Fármaco ____ efecto ____

Hemocultivos:

5. ¿Al paciente se le realizaron hemocultivos de control? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) Especificar cuando: 2 meses (1) // 4 meses (2) // 6 meses (3) // > 6 meses (4)

b) Resultado: Negativo (0) // Positivo (1) // Polimicrobiano (2)

6. Género y/o especie del microorganismo primario: Género: ____ Especie: ____

Clínica:

7. Disnea: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

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

8. Secuelas de SNC: No (0) // Mínimas (1) // Moderadas (2) // Graves (3)

9. Otras secuelas: No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2) Especificar ____

10. Hubo algún evento durante el seguimiento No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)
Especificar ____

Ecocardiografía:

11. ¿Se realizó Ecocardiografía de control? No (0) // Si (1) // Desconocido/No documentado (2)

a) especificar cuando: 2 meses (1) // 4 meses (2) // 6 meses (3) // > 6 meses (4)

(Si no hubo tratamiento quirúrgico en el episodio de EI completar b-d en caso contrario e-f)

b) Tamaño de la vegetación: Sin vegetación (0) // Menor tamaño (1) // Igual tamaño (2) // Mayor tamaño (3) // Otras vegetaciones (4)

c) el paciente tiene regurgitación valvular: No (0) // Leve (1) // Moderada (2) // Grave (3) // Desconocida/No documentada (4)

d) Otros hallazgos ecocardiográficos de interés:

e) Estado actual de la prótesis: Normofuncionante (1) // Aumento de gradiente (2) // Dehiscencia (3) // Desconocida/No documentada (4)

f) Fracción de Eyección: FE= ____ % Normal / deprimida

Cirugía:

12. ¿Se ha sometido al paciente a la cirugía? No (0) // No, pero no se descarta (1) // Si (2) // Desconocida/No documentada (3)

a) Fecha de intervención:

b) Especificar intervención:

Evolución final:

13. Situación del paciente al año: Definitivamente curado (1) // Pérdida de seguimiento (2) // Éxito relacionado con la EI (3) // Éxito no relacionado con la EI (4) // Recidiva (5)

a) En caso de éxito, indicar fecha:

b) Causa de éxito:

Tabla S1

Detalle de los resultados microbiológicos de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa

Hemocultivos	Cultivos de válvula cardíaca y/o vegetación	PCR tejido cardíaco del 16S rDNA	Número de casos
<i>Staphylococcus aureus</i>			48
<i>S. aureus</i>	No realizado	No realizado	24
<i>S. aureus</i>	Negativo	No realizado	2
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	No realizado	5
Negativo	<i>S. aureus</i>	No realizado	2
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Negativo	1
<i>S. aureus</i>	Negativo	Negativo	5
<i>S. aureus</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	Negativo	1
<i>S. aureus</i>	Negativo	<i>S. aureus</i>	6
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	1
Negativo	Negativo	<i>S. aureus</i>	1
Estafilococos coagulase negativos (SCN)			69
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	No realizado	No realizado	29
<i>S. epidermidis</i>	Negativo	No realizado	3
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	No realizado	9
Negativo	<i>S. epidermidis</i>	No realizado	1
<i>S. epidermidis</i>	Negativo	Negativo	1
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	6
<i>S. epidermidis</i>	Negativo	<i>S. epidermidis</i>	6
Negativo	Negativo	<i>S. epidermidis</i>	1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	No realizado	No realizado	2
Negativo	Negativo	<i>S. lugdunensis</i>	1
<i>S. lugdunensis</i>	Negativo	<i>S. lugdunensis</i>	1
<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. lugdunensis</i>	No realizado	1
<i>Staphylococcus auricularis</i>	Negativo	No realizado	1
Negativo	<i>S. auricularis</i>	No realizado	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	No realizado	No realizado	2
Negativo	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	No realizado	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>S. warneri</i> and <i>C. acnes</i>	Negativo	1
Otro SCN	No realizado	No realizado	2
Estreptococs del grupo viridans			49
<i>Streptococcus mitis</i>	Negativo	<i>S. mitis</i>	1
Negativo	Negativo	<i>S. mitis</i>	2
<i>Streptococcus mutans</i>	Negativo	<i>S. mutans</i>	1
<i>S. mutans</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. mutans</i>	1
Negativo	Negativo	<i>S. mutans</i>	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>S. anginosus</i>	No realizado	1
<i>S. anginosus</i>	No realizado	No realizado	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	Negativo	Negativo	1
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	No realizado	No realizado	8
<i>S. gallolyticus</i>	Negativo	<i>S. gallolyticus</i>	5

<i>S. galloyticus</i>	Negativo	No realizado	1
<i>S. galloyticus</i>	<i>S. galloyticus</i>	No realizado	2
<i>S. galloyticus</i>	Negativo	Negativo	1
<i>Streptococcus gordonii</i>	No realizado	No realizado	3
<i>S. gordonii</i>	Negativo	No realizado	1
<i>S. gordonii</i>	Negativo	<i>S. gordonii</i>	2
<i>Streptococcus oralis</i>	No realizado	No realizado	1
<i>S. oralis</i>	Negativo	No realizado	1
<i>S. oralis</i>	Negativo	Negativo	1
<i>S. oralis</i>	Negativo	<i>S. oralis</i>	2
<i>S. oralis</i>	<i>C. acnes</i>	<i>S. oralis</i>	1
<i>Streptococcus parasanguis</i>	No realizado	No realizado	2
<i>Streptococcus salivarius</i>	Negativo	Negativo	1
<i>Streptococcus sanguinis</i>	No realizado	No realizado	3
<i>S. sanguinis</i>	Negativo	Negativo	1
<i>S. sanguinis</i>	Negativo	<i>S. sanguinis</i>	2
Otros	Negativo	Negativo	1
Otros	No realizado	No realizado	1
Estreptococos beta-hemolíticos			5
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i> y <i>S. aureus</i>	No realizado	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	No realizado	No realizado	2
Negativo	Negativo	<i>S. agalactiae</i>	1
<i>S. agalactiae</i>	Negativo	<i>S. agalactiae</i>	1
Enterobacteriales y Bacilos Gram negativos no fermentadores			8
<i>Escherichia coli</i>	Negativo	No realizado	1
Negativo	Negativo	<i>E. coli</i>	1
<i>E. coli</i>	Negativo	<i>E. coli</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	No realizado	No realizado	1
Negativo	Negativo	<i>Chryseobacterium</i> spp.	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	No realizado	1
<i>P. aeruginosa</i>	No realizado	No realizado	1
<i>Serratia marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	No realizado	1
Enterococos			46
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	No realizado	5
<i>E. faecalis</i>	Negativo	No realizado	4
<i>E. faecalis</i>	No realizado	No realizado	10
Negativo	<i>E. faecalis</i>	No realizado	1
<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	7
<i>E. faecalis</i>	Negativo	<i>E. faecalis</i>	7
<i>E. faecalis</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>E. faecalis</i>	1
<i>E. faecalis</i>	Negativo	Negativo	7
<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	Negativo	1
<i>Enterococcus faecium</i>	No realizado	No realizado	2
<i>E. faecium</i>	Negativo	<i>E. faecium</i>	1
Candida spp.			2

<i>Candida metapsilopsis</i>	<i>C. metapsilopsis</i>	No realizado	1
<i>Candida parapsilopsis</i>	No realizado	No realizado	1
Otros			17
<i>Abiotrophia defectiva</i>	No realizado	No realizado	1
<i>Aerococcus urinae</i>	Negativo	Negativo	1
<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>	No realizado	No realizado	1
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	No realizado	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	No realizado	No realizado	1
Negativo	Negativo	<i>Tropheryma whipplei</i>	2
Negativo	Negativo	<i>Coxiella burnetii</i>	4
<i>C. acnes</i>	Negativo	<i>C. acnes</i>	1
Negativo	<i>C. acnes</i>	No realizado	1
Negativo	<i>C. acnes</i>	<i>C. acnes</i>	2
Negativo	Negativo	<i>Bartonella henselae</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negativo	No realizado	1
Infección Polimicrobiana			4
Negativo	<i>S. aureus</i> y <i>Proteus mirabilis</i>	No realizado	1
<i>Candida albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. dysgalactiae</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. hominis</i>	Negativo	1
<i>Granulicatella adiacens</i>	Negativo	<i>S. epidermidis</i>	1
Negativo			18
Negativo	No realizado	No realizado	13
Negativo	Negativo	Negativo	4
Negativo	Negativo	No realizado	1

Tabla 1

Combinación de la ceftarolina y el ceftobiprole con rifampicina, gentamicina y daptomicina frente a la cepa de *S. aureus* meticilin resistente.

		CEFTAROLINA (µg/ml)										
RIFAMPICINA (µg/ml)			0.015625	0.03125	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0									CMI	A
		0.000125									IND	B
		0.00025									IND	C
		0.0005									IND	D
		0.001									IND	E
		0.002									IND	F
		0.004									IND	G
		0.007813	CMI									H
		0.015										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Rifampicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftarolina
B7	0.5	1	0.000125	0.017	1.017	Indiferente
C7	0.5	1	0.00025	0.033	1.033	Indiferente
D7	0.5	1	0.0005	0.066	1.067	Indiferente
E7	0.5	1	0.001	0.13	1.13	Indiferente
F7	0.5	1	0.002	0.27	1.27	Indiferente
G6	0.25	0.5	0.004	0.53	1.03	Indiferente
H1	0		0.0075			CMI Rifampicina

		CEFTAROLINA (µg/ml)										
GENTAMICINA (µg/ml)			0.015	0.03	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0										CMI
		0.015										IND
		0.03										IND
		0.06										IND
		0.125										IND
		0.25										IND
		0.5	CMI									
		1										
		2										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Gentamicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftarolina
B7	0.5	1	0.015	0.03	1.03	Indiferente
C7	0.5	1	0.03	0.06	1.06	Indiferente
D7	0.5	1	0.06	0.125	1.125	Indiferente
E7	0.5	1	0.125	0.25	1.25	Indiferente
F6	0.25	0.5	0.25	0.5	1	Indiferente
G1	0		0.5			CMI Gentamicina

		CEFTAROLINA (µg/ml)										
DAPTOMICINA (µg/ml)			0.015	0.03	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0										CMI
		0.00075										IND
		0.0015										IND
		0.03										IND
		0.06										IND
		0.125										IND
		0.25	CMI									
		0.5										
		1										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Daptomicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftarolina
B7	0.5	1	0.00075	0.003	1.003	Indiferente
C7	0.5	1	0.0015	0.006	1.006	Indiferente
D7	0.5	1	0.03	0.12	1.12	Indiferente
E7	0.5	1	0.06	0.24	1.24	Indiferente
F4	0.06	0.12	0.125	0.5	0.62	Indiferente
G1	0		0.25			CMI Daptomicina

		CEFTOBIPROLE (µg/ml)										
RIFAMPICINA (µg/ml)			0.015	0.03	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0										CMI
		0.000125										IND
		0.00025										IND
		0.0005										IND
		0.001										IND
		0.002										IND
		0.004										IND
		0.0075	CMI									
		0.015										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Rifampicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftobiprole
B7	0.5	1	0.000125	0.017	1.017	Indiferente
C7	0.5	1	0.00025	0.033	1.033	Indiferente
D7	0.5	1	0.0005	0.066	1.067	Indiferente
E7	0.5	1	0.001	0.13	1.13	Indiferente
F7	0.5	1	0.002	0.27	1.27	Indiferente
G6	0.25	0.5	0.004	0.53	1.03	Indiferente
H1	0		0.0075			CMI Rifampicina

		CEFTOBIPROLE (µg/ml)										
GENTAMICINA (µg/ml)			0.015	0.03	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0									CMI	A
		0.015									IND	B
		0.003									IND	C
		0.06									IND	D
		0.125									IND	E
		0.25									IND	F
		0.5	CMI									G
		1										H
		2										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Gentamicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftobiprole
B7	0.5	1	0.015	0.03	1.03	Indiferente
C7	0.5	1	0.03	0.06	1.06	Indiferente
D7	0.5	1	0.06	0.125	1.125	Indiferente
E7	0.5	1	0.125	0.25	1.25	Indiferente
F7	0.5	1	0.25	0.5	1.5	Indiferente
G1	0		0.5			CMI Gentamicina

		CEFTOBIPROLE (µg/ml)										
DAPTOMICINA (µg/ml)			0.015	0.03	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0									CMI	A
		0.0075									IND	B
		0.015									IND	C
		0.03									IND	D
		0.06									IND	E
		0.125									IND	F
		0.25	CMI									G
		0.5										H
		1										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Daptomicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftobiprole
B7	0.5	1	0.0075	0.003	1.003	Indiferente
C7	0.5	1	0.015	0.006	1.006	Indiferente
D7	0.5	1	0.03	0.12	1.12	Indiferente
E7	0.5	1	0.06	0.24	1.24	Indiferente
F6	0.25	0.5	0.125	0.5	1	Indiferente
G1	0		0.25			CMI Daptomicina

Tabla 2

Combinación de la ceftarolina y el ceftobiprole con ampicilina, rifampicina y daptomicina frente a la cepa de Enterococcus faecalis.

		CEFTAROLINA (µg/ml)										
AMPICILINA (µg/ml)			0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2		
		0									CMI	A
		0.0075									IND	B
		0.015									IND	C
		0.03									IND	D
		0.06									IND	E
		0.125									IND	F
		0.25	CMI				IND					G
		0.5										H
		1										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Ampicilina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A7	0.5		0			CMI Ceftarolina
B8	1	2	0.0075	0.03	2.03	Indiferente
C8	1	2	0.015	0.06	2.06	Indiferente
D8	1	2	0.03	0.12	2.12	Indiferente
E7	0.5	1	0.06	0.24	1.24	Indiferente
F7	0.25	0.5	0.125	0.5	1	Indiferente
G5	0.125	0.25	0.25	1	1.25	Indiferente
G1	0		0.25			CMI Ampicilina

CEFTAROLINA (µg/ml)												
RIFAMPICINA (µg/ml)		0	0.0075	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1		
										CMI		A
		0.015									IND	B
		0.03									IND	C
		0.06									IND	D
		0.125									IND	E
		0.25									IND	F
		0.5									IND	G
		1									IND	H
		2	CMI									I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Rifampicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A8	0.5		0			CMI Ceftarolina
B9	1	2	0.015	0.0075	2.0075	Indiferente
C9	1	2	0.03	0.015	2.015	Indiferente
D9	1	2	0.06	0.03	2.03	Indiferente
E9	1	2	0.125	0.0625	2.0625	Indiferente
F9	1	2	0.25	0.125	2.125	Indiferente
G9	1	2	0.5	0.25	2.25	Indiferente
H9	1	2	1	0.5	2.5	Indiferente
I1	0		2			CMI Rifampicina

CEFTAROLINA (µg/ml)												
DAPTOMICINA (µg/ml)		0	0.0075	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1		
										CMI		A
		0.015									IND	B
		0.03									IND	C
		0.06									IND	D
		0.125									IND	E
		0.25								IND		F
		0.5				IND						G
		1	CMI									H
		2										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Daptomicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A8	0.5		0			CMI Ceftarolina
B9	1	2	0.015	0.015	2.015	Indiferente
C9	1	2	0.03	0.03	2.03	Indiferente
D8	0.5	1	0.06	0.06	1.06	Indiferente
E8	0.5	1	0.125	0.125	1.125	Indiferente
F7	0.25	0.5	0.25	0.25	0.75	Indiferente
G5	0.06	0.12	0.5	0.5	0.65	Indiferente
H1	0		1			CMI Daptomicina

CEFTOBIPROLE (µg/ml)												
AMPICILINA (µg/ml)		0	0.0075	0.0015	0.003	0.06	0.125	0.25	0.5	1		
											CMI	A
		0.015									IND	B
		0.03									IND	C
		0.06									IND	D
		0.125									IND	E
		0.25	CMI			IND						F
		0.5										G
		1										H
		2										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Ampicilina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A6	0.125		0			CMI Ceftobiprole
B6	0.125	1	0.015	0.06	1.06	Indiferente
C6	0.125	1	0.03	0.12	1.12	Indiferente
D6	0.125	1	0.06	0.24	1.24	Indiferente
E5	0.06	0.48	0.125	0.5	0.98	Indiferente
F4	0.03	0.24	0.25	1	1.24	Indiferente
G1	0		0.25			CMI Ampicilina

CEFTOBIPROLE (µg/ml)												
RIFAMPICINA (µg/ml)		0	0.0075	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1		
											CMI	A
		0.015									IND	B
		0.03									IND	C
		0.06									IND	D
		0.125									IND	E
		0.25									IND	F
		0.5									IND	G
		1									IND	H
		2	CMI								IND	I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Rifampicina		ΣFIC	Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC		
A6	0.125		0			CMI Ceftobiprole
B6	0.125	1	0.015	0.0075	1.0075	Indiferente
C6	0.125	1	0.03	0.015	1.015	Indiferente
D6	0.125	1	0.06	0.03	1.03	Indiferente
E6	0.125	1	0.125	0.0625	1.3125	Indiferente
F6	0.125	1	0.25	0.125	1.125	Indiferente
G6	0.125	1	0.5	0.25	1.25	Indiferente
H6	0.125	1	1	0.5	1.5	Indiferente
I6	0.125	1	2	1	2	Indiferente
I1	0		2			CMI Rifampicina

		CEFTOBIPROLE (µg/ml)										
DAPTOMICINA (µg/ml)			0.0075	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1		
		0									CMI	A
		0.015									IND	B
		0.03									IND	C
		0.06									IND	D
		0.125									IND	E
		0.25									SIN	F
		0.5									IND	G
		1	CMI									H
		2										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Daptomicina			Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC	ΣFIC	
A6	0.125		0			CMI Ceftobiprole
B6	0.125	1	0.015	0.015	1.015	Indiferente
C6	0.125	1	0.03	0.03	1.03	Indiferente
D5	0.06	0.5	0.06	0.06	0.56	Indiferente
E5	0.06	0.5	0.125	0.125	0.625	Indiferente
F4	0.03	0.25	0.25	0.25	0.5	SINERGISMO
G3	0.015	0.125	0.5	0.5	0.625	Indiferente
H1	0		1			CMI Daptomicina

Tabla 3

Combinación de la ceftarolina y el ceftobiprole con amikacina frente a la cepa de Pseudomonas aeruginosa.

		CEFTAROLINA (µg/ml)										
AMIKACINA (µg/ml)			0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8		
		0										CMI
		0.25									IND	B
		0.5									SIN	C
		1									IND	D
		2	CMI									E
		4										F
		8										G
		16										H
		32										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftarolina		Amikacina			Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC	ΣFIC	
A9	8		0			CMI Ceftarolina
B8	4	0.5	0.25	0.125	0.625	Indiferente
C7	2	0.25	0.5	0.25	0.5	SINERGISMO
D6	1	0.125	1	0.5	0.625	Indiferente
E1	0		2			CMI Amikacina

		CEFTOBIPROLE (µg/ml)										
AMIKACINA (µg/ml)			0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8		
		0										CMI
		0.06										IND
		0.125										IND
		0.25										IND
		0.5										IND
		1										IND
		2	CMI									G
		4										H
		8										I
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		

Pocillo	Ceftobiprole		Amikacina			Interpretación
	Concentración (µg/ml)	FIC	Concentración (µg/ml)	FIC	ΣFIC	
A8	4		0			CMI Ceftobiprole
B8	4	1	0.06	0.03	1.03	Indiferente
C8	4	1	0.125	0.0625	1.0625	Indiferente
D8	4	1	0.25	0.125	1.125	Indiferente
E8	4	1	0.5	0.25	1.25	Indiferente
F7	2	0.5	1	0.5	1	Indiferente
G5	0.5	0.125	2	1	1.125	Indiferente
H4	0.25	0.0625	4	2	2.0625	Indiferente
E1	0		2			CMI Amikacina

Tabla 1

Valores del recuento de UFC/ml expresado en \log_{10} de las diferentes combinaciones de antimicrobianos frente a *Enterococcus faecalis* a las 4h, 8h y 24 horas de crecimiento.

CMI/2				
	0h	4h	8h	24h
Ampicilina	6,5	8,0	8,3	8,7
Daptomicina	6,5	6,3	6,5	8,6
Ceftobiprole	6,5	7,5	6,3	7,6
Ceftarolina	6,5	6,5	7,5	7,5
Ampicilina + Ceftobiprole	6,5	5,5	3,3	6,5
Ampicilina + Ceftarolina	6,5	6,0	4,8	6,5
Daptomicina + Ceftobiprole	6,5	4,7	4,7	3,9
Daptomicina + Ceftarolina	6,5	5,0	4,8	4,3
CMI				
	0h	4h	8h	24h
Ampicilina	6,5	7,5	7,5	7,0
Daptomicina	6,5	6,0	5,0	7,3
Ceftobiprole	6,5	4,3	5,3	6,7
Ceftarolina	6,5	7,3	7,5	6,7
Ampicilina + Ceftobiprole	6,5	3,3	0,0	4,5
Ampicilina + Ceftarolina	6,5	4,3	3,3	5,7
Daptomicina + Ceftobiprole	6,5	5,0	5,0	3,7
Daptomicina + Ceftarolina	6,5	5,3	5,0	4,0
CMI X2				
	0h	4h	8h	24h
Ampicilina	6,5	6,0	4,3	6,3
Daptomicina	6,5	5,0	5,5	4,3
Ceftobiprole	6,5	3,3	0,0	6,3
Ceftarolina	6,5	6,5	6,7	7,3
Ampicilina + Ceftobiprole	6,5	3,0	0,0	2,0
Ampicilina + Ceftarolina	6,5	3,0	3,0	0,0
Daptomicina + Ceftobiprole	6,5	4,5	4,5	3,5
Daptomicina + Ceftarolina	6,5	5,0	4,8	3,3

** En colores se indica el tipo de interacción, siendo el verde un efecto bactericida y sinérgico y el amarillo un efecto sinérgico.

