



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

TIEMPO DE ESPERA PARA LA CIRUGÍA Y MORTALIDAD  
INTRAHOSPITALARIA EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA COMPLICADA  
INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR CARLOS ALBERTO  
PESCHIERA CARRILLO -INCOR-



TESIS  
PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
CARDIOLOGÍA  
PRESENTADO POR  
EDWIN ULISES MAURO URIBE BADILLO

ASESOR  
MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR

LIMA- PERÚ  
2022



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**

**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**TIEMPO DE ESPERA PARA LA CIRUGÍA Y MORTALIDAD  
INTRAHOSPITALARIA EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA COMPLICADA  
INSTITUTO NACIONAL CARDIOVASCULAR CARLOS ALBERTO  
PESCHIERA CARRILLO -INCOR-**

**TESIS  
PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
EDWIN ULISES MAURO URIBE BADILLO**

**ASESOR  
DR. MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR**

**LIMA – PERÚ  
2022**

## **Jurado**

**Presidente de Jurado:** Ubillus Arriola de Pimentel Gloria Maritza

**Miembro del Jurado:** Tamara Jorquiera Johnson

**Miembro del Jurado:** Victor Hinostrroza Barrionuevo

## **Dedicatoria**

Dedico la presente tesis a Marlis, mi madre, mujer valiente y ejemplar, arquitecta de mi vida y a la que le debo todo.

A Edwin, mi padre que donde quiera que este me acompaña en los momentos tumultuosos.

A mi hermano Edmar, amigo incondicional y consejero en cada paso que doy y daré en este mundo.

A mi abuela Glicería, por ese amor y ternura que solo las abuelas pueden brindarles a los nietos.

A Ulises, mi abuelo quien me enseñó la importancia del trabajo y de la resiliencia.

Gracias a Carmen por enseñarme que, aun siendo adulto, se puede ser una mejor persona.

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer eternamente a los doctores Carlos Lobato y Gracia Polo por la gran ayuda en la realización de la presente tesis.

NOMBRE DEL TRABAJO

**TIEMPO DE ESPERA PARA LA CIRUGÍA Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA COMPLIC**

AUTOR

**EDWIN ULISES MAURO URIBE BADILLO**

RECuento de palabras

**19615 Words**

RECuento de caracteres

**112906 Characters**

RECuento de páginas

**83 Pages**

Tamaño del archivo

**516.5KB**

Fecha de entrega

**Sep 6, 2022 12:28 PM GMT-5**

Fecha del informe

**Sep 6, 2022 12:30 PM GMT-5**

● **15% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 15% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 12% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 11 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Fuentes excluidas manualmente

## ÍNDICE

	<b>Pags.</b>
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Índice de tablas	vi
Índice de figuras	ix
Resumen	x
Abstract	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA	34
III. RESULTADOS	36
IV. DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	58
RECOMENDACIONES	58
FUENTES DE INFORMACIÓN	59
ANEXOS	

## ÍNDICE DE TABLAS

Pags.

Tabla 1. Distribución de factores de riesgo cardiovasculares en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	36
Tabla 2. Distribución de factores de riesgo para endocarditis infecciosa en pacientes hospitalizados con la enfermedad complicada en INCOR, 2011-17...	36
Tabla 3. Distribución de frecuencias de cardiopatías congénitas en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17....	37
Tabla 4. Distribución de tipo valvular afectado en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	38
Tabla 5. Distribución de manifestaciones clínicas en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	38
Tabla 6. Distribución de analítica laboratorial cuantitativa en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	39
Tabla 7. Distribución de hemocultivos en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	40
Tabla 8. Distribución de gérmenes aislados en sangre en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17....	40
Tabla 9. Distribución de hallazgos ecocardiográficos en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	41
Tabla 10. Distribución de afectación valvular en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	41

Tabla 11. Distribución de complicaciones prequirúrgicas en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	42
Tabla 12. Distribución de hallazgos intraoperatorios en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	42
Tabla 13. Distribución de válvula afectada en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	43
Tabla 14. Distribución de complicaciones postquirúrgicas en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	43
Tabla 15. Distribución de positividad en el cultivo de pieza valvular operatoria en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	44
Tabla 16. Distribución cuantitativa de estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	44
Tabla 17. Distribución cuantitativa del tiempo de espera en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	44
Tabla 18. Distribución de casos de muerte intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	44
Tabla 19. Distribución de mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	45
Tabla 20. Resultados del test de correlación punto biserial en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	46
Tabla 21. Resultados de la prueba de T de student en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....	47

Tabla 22. Pruebas ómnibus de coeficientes del modelo en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....47

Tabla 23. Resumen del modelo de regresión en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....48

Tabla 24. Construcción de la ecuación representativa de la regresión logística binaria en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....48

Tabla 25. Resultado del cálculo del área bajo la curva ROC en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....50

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Pags.**

Gráfico 1. Diagrama de cajas de la muerte intrahospitalaria según el tiempo de espera para la cirugía en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....45

Gráfico 2. Gráfico de la prueba de correlación punto biserial en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17....46

Gráfico 3. Curva ROC del modelo propuesto, en pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en INCOR, 2011-17.....49

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación del tiempo de espera para la cirugía con la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes hospitalizados por endocarditis infecciosa complicada en el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR – EsSalud, durante el período 2011-2017

**Metodología:** estudio observacional, descriptivo, correlacional predictivo, transversal y retrospectivo. Se recolectó datos de 60 pacientes ingresados al INCOR, con diagnóstico de endocarditis infecciosa complicada de indicación quirúrgica, en el período descrito. La asociación entre las variables tiempo de espera para la cirugía y mortalidad intrahospitalaria buscó ser demostrada mediante el test de Correlación punto-biserial, y el valor predictivo, a partir de un modelo de regresión logística binaria, con posterior elaboración de curva ROC e identificación del Área bajo la curva (AUC).

**Resultados:** El tiempo medio de espera fue de 13.33 +/- 9.912 días en el grupo de mortalidad, frente a 18.73 +/- 14.797 días en el grupo sobreviviente. Se obtuvo un índice de correlación ( $r_{pb}$ ) de - 0.148 (asociación débil), con significancia de 0.304, siendo no significativa (mayor de 0.05). Se obtuvo un Área bajo la curva ROC de 0.408.

**Conclusiones:** Un mayor tiempo de espera para la cirugía no se correlaciona significativamente a mayor mortalidad intrahospitalaria en nuestra población de estudio; sin embargo, existe cierta tendencia a considerar que, a mayor tiempo de espera, podría reducirse la mortalidad

**Palabras clave:** tiempo de espera para la cirugía, mortalidad intrahospitalaria, endocarditis infecciosa complicada.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the association of waiting time for surgery with in-hospital mortality in patients hospitalized for complicated infective endocarditis at the Instituto Nacional Cardiovascular INCOR - EsSalud, during the period 2011-2017

**Methodology:** observational, descriptive, predictive correlational, cross-sectional and retrospective study. Data was collected from 60 patients admitted to INCOR, diagnosed with complicated infective endocarditis and surgical indication, in the period described. The association between the variables waiting time for surgery and in-hospital mortality sought to be demonstrated using the point-biserial Correlation test, and the predictive value, from a binary logistic regression model, with subsequent elaboration of the ROC curve and identification of the Area under the curve (AUC).

**Results:** The mean waiting time was 13.33 +/- 9,912 days in the mortality group, compared to 18.73 +/- 14,797 days in the surviving group. A correlation index ( $r_{pb}$ ) of - 0.148 (weak association) was obtained, with a significance of 0.304, being non-significant (greater than 0.05). An Area under the ROC curve of 0.408 was obtained.

**Conclusions:** A longer waiting time for surgery is not significantly associated with higher in-hospital mortality in our study population; However, there is a certain tendency to consider that the longer the waiting time could reduce mortality

**Key words:** waiting time for surgery, in-hospital mortality, complicated infective endocarditis.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa es frecuentemente catalogada como la más severa y potencialmente devastadora complicación de la enfermedad valvular cardíaca (1). Pese a los evidentes avances en su diagnóstico y manejo, aún se encuentra estrechamente asociada al desarrollo de complicaciones severas principalmente hemodinámicas (falla cardíaca), de extensión perivalvular, y embólicas (2), además de los efectos a largo plazo que recaen sobre los pacientes que sobreviven a la infección, inclusive tras la curación (3). Esta situación está lejos de presentar proyecciones alentadoras, debido a la presencia cada vez mayor de condiciones que favorecen el aumento en su incidencia y mortalidad, tales como la mayor esperanza de vida, patologías no trasmisibles como la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica diálisis-dependiente, así como la mayor sobrevivencia de pacientes con cardiopatías congénitas y el número creciente de implantes de prótesis, dispositivos intracardíacos (4), y procedimientos invasivos en general, propios de las unidades críticas, a los que nuestra institución se encuentra estrechamente ligada. En efecto, en una revisión sistemática sobre carga de enfermedad de endocarditis infecciosa, la incidencia se ubicó en el rango de 1.5-11.6 casos por 100 000 personas-año, con data de alta calidad disponibles solo en 10 países, la mayoría de altos ingresos, con una mortalidad uniforme en enfermedad no tratada, y de 25 % cuando el mejor tratamiento se encontraba disponible (3). En Estados Unidos, la incidencia de endocarditis infecciosa fue de 15 por 100 000 personas en 2011 y ha continuado en ascenso, destacándose el 42 % de pacientes con historia de cambios valvulares o implante de dispositivos, durante el período 1998-2009, y unas tasas de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses persistentemente alrededor de 18 y 30 %, respectivamente (4). A nivel latinoamericano, se ha reportado en Chile una incidencia de 2-3 casos por 100 000 habitantes al año (5), con alguna serie reportando 5.3 casos por cada 1 000 hospitalizaciones (6), y con valores en ascenso. En el Perú, un análisis retrospectivo en un hospital nacional refiere una incidencia de 0.91 casos por 1 000 habitantes, con una tasa de letalidad de 6 % (7). Otra serie reporta 14.7 % (8). Es importante resaltar la heterogeneidad de las distintas poblaciones estudiadas en las diversas series, así como de algoritmos diagnósticos empleados, que altera los valores de incidencia en la

población general, así como considerar que esta se incrementa en determinados subgrupos (portadores de válvula protésica o dispositivos intracardíacos, y en la patología congénita cardíaca).

La llamativa mortalidad reportada a nivel mundial se basa, precisamente, en las complicaciones severas que la enfermedad conlleva, de donde deriva la necesidad de tratamiento quirúrgico en alrededor del 50 % de pacientes que la padecen (2). Sin embargo, pese a mantenerse la cirugía como un componente clave del manejo de muchos casos de endocarditis infecciosa complicada, la evidencia que la sustenta es mixta (3). Particularmente notoria es esta cualidad de la evidencia respecto al término de 'Cirugía temprana', debido a la evidencia escasa en cuanto a la asociación entre el tiempo de espera para la cirugía y el desarrollo de complicaciones, al obtenerse resultados disímiles en la evidencia disponible, tanto en favor como en contra de ella en función del pronóstico del paciente. En efecto, los distintos estudios reportan valor pronóstico distinto -y hasta contradictorio- al comparar la realización de cirugía temprana versus tardía, sobre todo en cuestión al punto de vista de las complicaciones neurológicas (9–11). Se describe, así, a la cirugía temprana, como la efectivizada durante las primeras 48 horas (12), 7-14 días (9,13,14), 20 días (15), o incluso 60 días, según un estudio de Impacto de cirugía de recambio valvular en endocarditis infecciosa sobre válvulas protésicas (16). Las guías europeas cataloga como cirugía urgente a aquella efectivizada dentro de los 7 días (2,17), mencionando otros términos, como cirugía emergente (dentro de las primeras 24 horas) o electiva (tras 1-2 semanas), mientras que las americanas la definen como aquella efectivizada durante la hospitalización en curso (18,19), con todas estas indicaciones independientes de la duración de la terapia antibiótica hasta el momento de la decisión. Es natural que, en consecuencia, se describan tiempos de espera variables según las distintas revisiones, sustentadas en estudios adaptados a distintas realidades, y en diferentes contextos, impidiendo la estandarización de parámetros temporales de referencia. A nivel nacional, por ejemplo, se mencionan intervalos hasta la cirugía de 20 días como mínimo (8).

En este sentido, Los tiempos de espera no estandarizados condicionan inevitablemente la prolongación innecesaria de algunos de ellos, aumentando el

riesgo de aparición de nuevas complicaciones, no presentes al ingreso del paciente, o empeoramiento de las ya presentes, con el correspondiente aumento de la mortalidad asociada. En otros casos, más bien, suponen su acortamiento, el cual, particularmente en el caso de fenómenos cerebrales isquémicos extensos o hemorrágicos, empeora el pronóstico. Prolongar innecesariamente el tiempo de espera, por otro lado, incrementa los costos hospitalarios, tanto de detección de nuevas complicaciones o del empeoramiento de las preexistentes, como de tratamiento, principalmente antibiótico, aunque también aquel destinado al manejo de la falla cardíaca aguda. Finalmente, esta deficiencia se traduce en desconfianza del usuario externo, que lleva a bajos índices de satisfacción, al no ser capaces de plantearle un plan de trabajo lo suficientemente preciso.

En tal sentido, el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR – EsSalud constituye un establecimiento de referencia nacional, que recibe pacientes con indicación quirúrgica de urgencia, principalmente por falla cardíaca o alto riesgo embólico, a efectivizarse durante la hospitalización de ingreso, que no cuenta con datos respecto a parámetros temporales en base, para los que se requiere conocer el valor pronóstico que conlleva determinado intervalo entre diagnóstico y cirugía en nuestra población.

Los mencionados incrementos de la mortalidad y costos hospitalarios, resultantes de no contar con parámetros referenciales sobre tiempos de espera para la cirugía, conllevan a mayor fracaso terapéutico. Estos, a su vez, generarán mayor presencia de complicaciones futuras y secuelas, no solo por la enfermedad de base, sino también aquellas derivadas de la estancia hospitalaria inapropiada o de un acto quirúrgico inoportuno. Todo esto, estrechamente ligado al mayor costo tanto hospitalario como en el domicilio, ante la mayor demanda de cuidados derivados de eventuales secuelas y del tiempo de recuperación, que limita la productividad del paciente y su familia, y menores niveles de satisfacción del usuario externo, que conllevan a desprestigio de la Institución.

En efecto, dadas la poca data nacional y la magnitud de contribución del INCOR en la ejecución del flujograma terapéutico de estos pacientes, se debe proceder

a la implementación de registros que permitan conocer más el comportamiento de esta patología en nuestra realidad. En función de la indicación quirúrgica, determinar el valor predictivo del tiempo de espera en el desarrollo de complicaciones, favorecerá la identificación de puntos de corte temporales aplicables a la realidad del Instituto, útiles como valor de referencia. Conociendo esos valores, se pueden emplear en estudios prospectivos que corroboren la relación planteada, así como ser incluidos en el planteamiento de scores de riesgo útiles en dicho contexto, adaptables, a su vez, a subgrupos de importancia, en base a estudios posteriores.

Esta problemática ha motivado, razonablemente, la búsqueda de literatura afín al presente trabajo. Es así que, con respecto a esta esta cuestión, existen diversos estudios, resaltando la descrita heterogeneidad. En el 2018, en Canadá, Derrick Tam *et al.* publicó en *'Canadian Journal of Cardiology'* un artículo titulado *'Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis'*, con el objetivo de comparar la mortalidad o exacerbación neurológica de la cirugía temprana versus la tardía en Endocarditis infecciosa complicada con eventos neurológicos, analizando 27 estudios observacionales, amalgamando la data obtenida hacia los intervalos: menos de 7 días versus 7 ó más; menos de 14 días versus 14 ó más; y menos de 28 días versus 28 ó más, llegando a la conclusión que retardar la cirugía por 7-14 días, de ser posible, en endocarditis infecciosa complicada con accidente cerebrovascular isquémico, y por más de 21 si es hemorrágico, reduce la mortalidad perioperatoria y las tasas de exacerbación neurológica (9).

En el 2015, en EEUU, Sorabella Robert *et al.* publicó en la revista de *'The Society of Thoracic Surgeons'* un estudio titulado *'Early Operation for Endocarditis Complicated by Preoperative Cerebral Emboli Is Not Associated With Worsened Outcomes'*, con el objetivo de comparar el pronóstico en pacientes con endocarditis infecciosa, de la cirugía realizada tempranamente tras el diagnóstico de embolia séptica cerebral frente a aquellos sin este diagnóstico, en 308 pacientes sometidos a cirugía valvular entre 1996 y 2013, clasificándolos en 250 pacientes sin evidencia de accidente cerebrovascular agudo preoperatorio y 54, con evidencia de este, y sometidos a cirugía dentro de los 14

días del diagnóstico de la complicación, llegando a la conclusión que la cirugía temprana en pacientes con endocarditis infecciosa complicada con embolia séptica cerebral preoperatoria no empeora significativamente el pronóstico postoperatorio, particularmente en pacientes con alto riesgo, como en la endocarditis por *S. aureus*, absceso anular, o ambos (13).

En el 2015, en Francia, Chirouze Catherine *et al.* publicó en la revista '*Clinical infectious diseases*' un estudio titulado '*Impact of Early Valve Surgery on Outcome of Staphylococcus aureus Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Analysis in the International Collaboration of Endocarditis–Prospective Cohort Study*' con el objetivo de evaluar la asociación entre la cirugía valvular temprana, llevada a cabo dentro de los primeros 60 días de hospitalización, y el pronóstico de la endocarditis infecciosa de válvula protésica por *S. aureus* dentro del '*the International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study*', en 168 pacientes con endocarditis infecciosa de válvula protésica por *S. aureus*, donde 74 pacientes fueron sometidos a cirugía valvular temprana, empleándose en ellos un análisis multivariado ajustado a propensión evaluando mortalidad a un año, llegando a la conclusión que La cirugía temprana en pacientes con endocarditis infecciosa de válvula protésica por *S. aureus* no estuvo asociada a una reducción en la mortalidad a un año (16).

En el 2013, en Croacia, Barsic Bruno *et al.* publicó en la revista '*Clinical infectious diseases*' un estudio titulado '*Influence of the Timing of Cardiac Surgery on the Outcome of Patients With Infective Endocarditis and Stroke*' con el objetivo de examinar la relación entre el tiempo hasta la cirugía tras el diagnóstico de accidente cerebrovascular y la incidencia de mortalidad intrahospitalaria y al año, en 198 pacientes sometidos a cirugía valvular post accidente cerebrovascular, donde 58 pacientes fueron sometidos a cirugía valvular temprana, y 140, a tardía, llegando a la conclusión que no existe beneficio aparente en retardar la cirugía, cuando está indicada, en pacientes con endocarditis infecciosa, luego de un accidente cerebrovascular isquémico (14).

En el 2012, en Korea, Kang Duk-Hyun *et al.* publicó en '*New England Journal of Medicine*' un estudio titulado '*Early Surgery versus Conventional Treatment for*

*Infective Endocarditis*, con el objetivo de comparar el pronóstico de la cirugía temprana con el tratamiento convencional en 76 pacientes con endocarditis infecciosa y alto riesgo embólico, asignando 37 pacientes al grupo de cirugía temprana y 39, al de tratamiento convencional, llegando a la conclusión que la cirugía temprana redujo el compuesto de muerte por cualquier causa o por evento embólico, mediante la reducción del riesgo de embolismo sistémico (12).

## **Bases teóricas**

### **1. Generalidades**

#### **1.1. Definición**

La endocarditis infecciosa (EI) se define como la inflamación, generalmente infecciosa -típicamente bacteriana-, que compromete la superficie endocárdica del corazón, principalmente las válvulas cardíacas (20), tanto nativas como protésicas (21). En algunas ocasiones, además, pueden verse afectadas otras estructuras, ya sean del propio corazón, como el septum intercavitario o el endocardio mural, o externas, como los dispositivos electrónicos implantables, siendo buen ejemplo de ellos, los marcapasos (22). Constituye una afección rara y de elevada morbimortalidad (23), debido a su extensión multisistémica, capaz de desarrollar manifestaciones cardíacas, pulmonares, renales, neurovasculares, entre otras (3).

#### **1.2. Epidemiología**

Como se mencionó líneas arriba, se trata de una enfermedad rara y potencialmente mortal. La incidencia reportada es variable, a causa de la disparidad en criterios de diagnóstico y métodos de reporte, que hacen difícil el cálculo de una verdadera incidencia. En efecto, una pequeña proporción de casos diagnosticados clínicamente, alrededor de 20 %, son luego categorizados como definitivos. En 10 grandes estudios, se halló 1 caso por cada 1 000 admisiones hospitalarias en Estados Unidos, con un rango de 0.16 – 5.4 casos por cada 1 000 admisiones. Otras revisiones reportan una incidencia anual de 3 – 7 por 100 000 personas (24), mientras que estimaciones de la American Heart Association (AHA)

colocan la incidencia, en el mismo país, en el rango de 10 000 a 20 000 casos nuevos por año (22).

Una publicación en la revista *'Nature'*, de 2016, hace referencia a una revisión sistemática sobre la carga de la enfermedad en mención, colocándola en el rango de 1.5 a 11.6 casos por 100 000 personas – año, remarcando que la mayor calidad de información proviene de registros de solo 10 países, la mayoría de altos ingresos (3).

En Chile, específicamente en un hospital de Valparaíso, como acercamiento a nuestra realidad, se reporta un incremento progresivo de casos de la enfermedad, compatible a otras series de la región (13 casos al 2015) (5).

### **1.3. Demografía**

La edad media del paciente afectado ha ido en aumento con el paso de las décadas. El Hospital John Hopkins, en 1926, informó, por ejemplo, un valor de menos de 30 años; mientras que, actualmente, más de la mitad de pacientes superan los 50 años de edad. Asimismo, las mujeres se veían más afectadas en un principio y ahora, en cambio, el número de varones con la enfermedad también ha ido en ascenso (3), con una relación actual de medias entre varones y mujeres afectados de 1,7 en 18 grandes series. No obstante, en pacientes con menos de 35 años de edad, continúan ocurriendo más casos en mujeres (22), lo que refleja que la estrecha relación entre edad y sexo ha seguido manteniéndose, con tendencia hacia la afectación masculina a mayor edad de diagnóstico. En efecto, la incidencia supera los 30 por 100 000 pacientes mayores de 30 años, al tratarse de endocarditis infecciosa de válvula nativa (26).

Múltiples factores pueden haber tomado partido en esta transición. Se mencionan en la literatura el traslape desde la etiología reumática (propia de adultos jóvenes), a la degenerativa (vista típicamente en ancianos); el envejecimiento poblacional; y la aparición, relativamente

reciente, de la endocarditis infecciosa asociada a cuidados de la salud, con su desproporcionado predominio en adultos mayores, a raíz del surgimiento de nuevas estrategias de tratamiento, que suponen el empleo de materiales de uso invasivo, como catéteres intravasculares, líneas de hiperalimentación, fístulas empleadas en diálisis, o los mismos dispositivos intracardíacos, que actúan como elementos de arrastre de gérmenes hacia el endocardio (3,25).

#### **1.4. Factores de riesgo**

Casi cualquier cardiopatía estructural puede predisponer a la aparición de endocarditis infecciosa, sustentada en el flujo turbulento en la superficie endocárdica, principalmente a través de alguna válvula cardíaca. Las válvulas más comúnmente afectadas, descritas en orden, son la mitral aislada, la aórtica, la mitral junto con la aórtica, la tricúspide, la infección mixta derecha – izquierda, y la pulmonar (22).

El prolapso valvular mitral, de considerable prevalencia en la población general -alrededor del 4 %- (22), ha sido reportado como la anomalía estructural predominante en 7-30 % de endocarditis infecciosa de válvula cardíaca nativa en países en desarrollo, con un odds ratio de 8.2 (95 % IC: 2.4 – 28.4) en un estudio de caso-control (3), suponiendo un riesgo 10 veces mayor que el de la población general, solo en pacientes con engrosamiento de velos o regurgitación significativa (22), y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50 % (27).

En aquellos pacientes sin historia de valvulopatía conocida, las lesiones degenerativas -calcificación del anillo- asumen mayor protagonismo, con una frecuencia de afectación de 30-40 % (3). Esto ha condicionado un incremento en el compromiso de válvula aórtica en la endocarditis infecciosa (22).

Las cardiopatías congénitas representan otro importante factor de riesgo (28). En una cohorte de 1 622 pacientes referida en el artículo de la revista '*Nature*', ya mencionado, 12 % tenían algún defecto cardíaco

congénito, dato que debe ser analizado cuidadosamente, considerando la naturaleza de los centros que constituyeron la cohorte en mención - establecimientos de referencia cardiovasculares, en su mayoría-, lo que podría sobreestimar la asociación entre la enfermedad cardíaca congénita y la endocarditis infecciosa en la población general (22). Dentro de este grupo de patologías, las cianóticas complejas, como los estados con ventrículo único, transposición de grandes vasos, y Tetralogía de Fallot, cobran mayor relevancia, por la patología en sí misma, pero, sobre todo, y de manera más trascendente, por el riesgo de infección que supone la presencia de los injertos o shunts instalados quirúrgicamente para su reparación (29). Otros defectos, como la válvula aórtica bicúspide o los defectos septales, también son mencionados (30). Un artículo de Vali *et al.* recalca, por ejemplo, la importancia del cierre del ductus arterioso persistente antes de los 2 años para evitar el desarrollo de endocarditis infecciosa (31). Un estudio prospectivo llevado a cabo en Reino Unido en 2019, sobre 736 pacientes con defectos congénitos cardíacos (detectándose 800 episodios de endocarditis infecciosa en ellos), entre adultos y menores de 15 años, estos últimos niños (32 %) o infantes (9 %), expuso como defectos más frecuentes la Tetralogía de Fallot (22.8 %), el defecto septal ventricular (11 %) y la válvula aórtica bicúspide (10.7 %) (32). Otro estudio, esta vez descriptivo, en Quebec, del año 2017, sobre 29 866 pacientes, en este caso todos adultos, con cardiopatías congénitas, encontró que el riesgo asociado es lesión-específico, siendo mayor en intervenidos recientemente (menos de 6 meses tras la cirugía correctiva), con un riesgo para endocarditis infecciosa indiferente a la clasificación habitual de cardiopatías en cianóticas o acianóticas (33). En efecto, inclusive en algún estudio, se menciona como predominante el defecto septal ventricular, así como el reemplazo valvular aórtico tras cirugía de válvula aórtica bicúspide (34). Inclusive, se ha planteado un score predictivo del desarrollo de Endocarditis infecciosa, donde el defecto septal ventricular posee el mayor puntaje dentro de una de las categorías (35).

Como se comentó hace un momento, la enfermedad reumática fue alguna vez el principal sustrato sobre el que se asentaba la infección (25). Pese a que lo sigue siendo en países en desarrollo; en países desarrollados, la proporción de casos asociada a dicho sustrato ha ido reduciéndose, llegando a ser incluso de 5 % solamente, a través de las últimas dos décadas. Sin embargo, es importante tomar en cuenta el siempre posible subregistro. En tal sentido, un registro de carga de enfermedad reumática publicado en 2017, menciona que un determinado número de muertes por accidente cerebrovascular o endocarditis de 2015 podrían subestimarse, y desconocerse su posible etiología reumática (25).

Las válvulas protésicas y los dispositivos cardíacos, como marcapasos o desfibriladores autoimplantables, son ahora factores de riesgo significativos. En efecto, la velocidad de crecimiento en la frecuencia de implantación de este tipo de materiales ha crecido dramáticamente en las últimas décadas, representando una proporción cada vez mayor del total de casos de endocarditis infecciosa (36,37). De hecho, el artículo de *Nature* hace también referencia a una cohorte reciente de 2 781 pacientes adultos con endocarditis infecciosa en 25 países, en la que 20 % portaba válvulas protésicas y 7 %, un dispositivo intracardíaco (3), que coincide con otra data que menciona una frecuencia de 10 – 30 % de todos los casos, más una incidencia anual de 0.3 – 1.2 % por paciente (36). En Chile, también se reporta este incremento, catalogado como “histórico”, en el empleo del intervencionismo terapéutico (5).

En tal sentido, según revisiones, más de 150 000 válvulas protésicas son implantadas cada año a nivel global, mencionándose la aparición de endocarditis infecciosa en 1 – 4 % de estos pacientes durante el primer año post procedimiento, y en 0.8 % cada año, en los subsiguientes (22); siendo más frecuente la infección sobre prótesis mecánicas recientemente intervenidas (sobre todo dentro de los 3 primeros meses, con igual frecuencia de afectación para válvulas mitrales o aórticas) (36), y, sobre las biológicas, tras el primer año luego del procedimiento (23),

teniendo estas últimas, un riesgo de desarrollar la infección equivalente al de las válvulas nativas, debido a la eventual endotelización de la prótesis (36).

Por otro lado, en los portadores de dispositivos intracardíacos o de catéteres, la endocarditis del corazón derecho es la norma general (24).

Como ya se mencionó, y a propósito del uso de catéteres, la endocarditis infecciosa asociada a cuidados de la salud se ha ido incrementando en ocurrencia en las últimas décadas. En tal sentido, *'Nature'* menciona en aquel artículo que un tercio de los 1 622 pacientes con Endocarditis infecciosa de válvula nativa se vieron afectados con la infección asociada a cuidados de la salud (3).

Por otra parte, no debemos olvidar al antecedente de endocarditis previa, un factor de riesgo muy importante (22).

También se mencionan como predisponentes, la pobre dentición o infección dental (así como procedimientos asociados), inmunosupresión, diabetes mellitus, y la enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis (24).

Otros factores, como el uso de drogas endovenosas, son mencionados en la literatura. No resultan de gran relevancia en nuestro medio, por lo que no se profundizarán con detalle.

Los factores de riesgo mencionados son los que fundamentan, en ocasiones, la necesidad atribuida a la profilaxis antibiótica. La guía de profilaxis en la prevención de endocarditis infecciosa publicada en la *'British Dental Journal'* de 2016, cataloga como de alto riesgo a pacientes con historia previa de endocarditis infecciosa, presencia de cualquier tipo de válvula protésica o material de reparación protésico, historia de cardiopatía congénita cianótica o, independientemente de ser cianótica o no, aquella reparada con material protésico dentro de los

primeros 6 meses post procedimiento; considerándose la profilaxis en aquel procedimiento catalogado como de alto riesgo, siendo este el que implique la manipulación gingival o periapical, o perforación de la mucosa oral, empleando amoxicilina o ampicilina (38), consideraciones mencionadas en la Guía de para manejo de endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología (2).

### 1.5. Microbiología

Al igual que los factores de riesgo asociados, esta también ha sufrido cambios. En efecto, pese a que sigue predominando el colectivo constituido por estafilococos y estreptococos -80 % entre ambos-, la proporción de ellos varía según cada región (3,23).

Es así como, a partir del ascenso en frecuencia de la endocarditis asociada a cuidados de la salud, la prevalencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa – negativos también se han visto incrementadas, fenómeno asociado al descenso de tasas de infección por estreptococos del grupo *viridans*, y al aumento de la incidencia de infección por enterococos -tercera etiología más frecuente-, de gram – negativos y hongos, estos dos últimos como causa rara de la enfermedad, casi exclusiva de la derivada de cuidados de la salud (3).

En un llamativo porcentaje, alrededor de 10 % de casos, el hemocultivo resulta negativo, principalmente a consecuencia del uso de antibióticos previo al diagnóstico, aunque también puede deberse a la presencia de gérmenes de aislamiento difícil con técnicas convencionales, lo que requiere de exámenes más especializados (22). El agente etiológico de estas endocarditis con cultivo verdaderamente negativo varía según la epidemiología o demografía, mencionándose *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Aspergillus* spp., etc (3).

En síntesis, por sugerir una propuesta etiológica, la *International Collaboration on Endocarditis* (2781 pacientes con endocarditis protésica o nativa) encuentra como causas: *Staphylococcus aureus*, 31 % (con 39 % de ellos, asociada a cuidados de la salud); estreptococos

del grupo *viridans*, 17 %; enterococos, 11 %, estafilococos coagulasa – negativos, 10 %; *Streptococcus bovis*, 7 %; otros estreptococos, 5 %; gram – negativos del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.), 2 %; las del grupo no – HACEK, 2 %; hongos, 2 %; infección polimicrobiana, 1 %; otros, 3 %; y cultivo negativo, 8 % (26,30).

Acercándonos a nuestro medio, en Chile se reporta, también mayor prevalencia de *S. aureus* y *S. viridans*, seguidos por los estafilococos coagulasa – negativos, mencionando, dentro de los hongos, las especies de *Candida* (5,39).

En efecto, a propósito del último germen mencionado, resulta interesante mencionar que la etiología también se ha modificado por los cambios taxonómicos respecto a nuevos hallazgos en biología molecular, tal es el caso del *S. bovis* (3); el mismo *S. aureus* (particularmente, en términos de resistencia bacteriana) (40,41), y *Candida* (42).

Cabe resaltar, además, que, dentro de las infecciones de válvula protésica, la etiología es especial. Es así que, precisamente por las diferencias etiológicas presentes, se han distinguido una infección temprana (primeros 12 meses tras el acto quirúrgico) y una tardía (luego de ese punto de corte). La infección temprana ocurre principalmente durante los primeros 2 meses tras el implante, por microorganismos inoculados durante el acto operatorio o diseminados por vía hematógena durante los primeros meses, con los estafilococos (*aureus* o coagulasa – negativos) y hongos, como predominantes. En la tardía, la incidencia de afectación estafilocócica se reduce, incrementándose la de enterococos y estreptococos (36). Cabe mencionar, como se reafirmará más adelante, que los *S. aureus* son los únicos en haber demostrado aumento de mortalidad y complicaciones asociadas a la enfermedad (16), aunque se menciona alta mortalidad asociada a infecciones por *Candida* (36,42).

Si hablamos de subgrupos, en cardiopatas congénitos, destacan los estreptococos, permaneciendo como el grupo causal más importante (32).

## **1.6. Fisiopatología**

### **- Patogénesis**

Aunque compleja, resulta importante para comprender muchos aspectos relacionados a las complicaciones y la difícil situación enfrentada cada vez que debe decidirse el plan terapéutico apropiado.

Esta comprensión resulta facilitada al explicarse por fases, haciendo énfasis en la afección valvular, más que de otros tejidos sometidos a estrés, por mecánica de fluidos: el acceso transitorio a la sangre por parte del patógeno, vía procedimientos asociados al cuidado de la salud, por vía dental o, en menor medida en nuestro medio, a través de drogas endovenosas; la adhesión rápida (minutos tras el ingreso), vía depósito de fibrina inducido por plaquetas (generando la llamada endocarditis trombótica no bacteriana, con colonización del germen sobre el trombo), sobre una superficie valvular dañada mecánicamente (valvulopatía preexistente) o inflamada (sin valvulopatía preexistente). Hasta aquí es conveniente mencionar la capacidad propia del *S. aureus* y algunos otros agentes, de obtener acceso intracelular al endotelio valvular, lo que conlleva a una destrucción tisular mucho más agresiva (20).

Tras la adhesión, se suscita la proliferación patógena sobre el endotelio, madurándose la vegetación valvular.

Posteriormente, puede producirse la fragmentación de la vegetación constituida (mayor riesgo a mayor tamaño de esta, por la mayor turbulencia generada), liberándose al torrente sanguíneo partículas de esta cargadas de germen, diseminando la infección con carga embólica añadida, pudiendo generarse, por tanto, infecciones en sitios remotos,

como embolismos periféricos. Por ello, no sorprende que el accidente cerebrovascular isquémico, o su conversión hemorrágica si es muy extenso, la meningitis o reacción meníngea, el absceso cerebral, o los aneurismas micóticos, formen parte de la lista de complicaciones posibles (20,43).

Como mencionamos, en el caso de la enfermedad protésica, la infección temprana ocurre por invasión microbiana perioperatoria, mayormente durante el mismo acto quirúrgico o en cuidados intensivos postoperatorios, mientras que, en la tardía, bajo preceptos similares a los de la enfermedad sobre válvula nativa. La patogénesis sobre prótesis sustenta, por ejemplo, la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET-CT), dado que la sensibilidad aumenta cuando se trata de encontrar fluorodesoxiglucosa sobre el material protésico, haciendo que la sensibilidad basal según los criterios de Duke ascienda de 70 a 97 %, inclusive.

Tal como se mencionó en el subtítulo de Microbiología, la infección temprana se asocia a estafilococos (50 %, entre *aureus* y *epidermidis*), y esto se debe a su mayor capacidad de generar biofilm (agregado bacteriano embebido en una matriz constituida por derivados propios, como también de polisacáridos y proteínas del hospedero, que se forma durante la proliferación microbiana, y que también es propio de otros agentes) (44,45), desarrollando un tipo de invasión particular, aquella sobre el anillo del implante protésico, empleando los famosos MSCRAMMs (del inglés *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) para unirse, condicionando dehiscencias y abscesos paravalvulares, separando el anillo del tejido circundante, lo que ocurre habitualmente tras 18 meses luego del remplazo valvular y afecta particularmente los velos, generando vegetaciones o, inclusive, perforación de los mismos (de ahí su indicación quirúrgica pronta, como veremos más adelante) (36,43).

- **Patología órgano-específica**

Como puede apreciarse, existen potencialmente cambios patológicos en múltiples órganos, principalmente vía embolismos sépticos, llevando a accidentes cerebrovasculares embólicos, infartos renales, esplénicos, mesenterios y cutáneos, y abscesos viscerales, por el carácter infeccioso del émbolo. Además, las manifestaciones extracardíacas pueden devenir del depósito de inmunocomplejos o por invasión directa tras la bacteriemia (22).

En el corazón, resaltan las vegetaciones, a nivel del cierre valvular o superficie atrial si se comprometen válvulas auriculoventriculares, o superficie ventricular, en los compromisos semilunares. Puede desencadenarse perforación valvular o rotura de cuerdas tendíneas, del septum interventricular o músculos papilares. Pueden presentarse abscesos con formación de fístulas (sobre todo en infecciones por *S. aureus*) o infartos por embolismo coronario, propio de infecciones sobre válvula aórtica.

A nivel renal, pueden presentarse infartos, abscesos o glomerulonefritis por depósito de complejos inmunes.

En el plano neurovascular, las lesiones típicas son los aneurismas micóticos (ensanchamientos localizados por infección de la pared arterial, en la endocarditis aguda o hasta meses – años tras el éxito terapéutico), producidos por invasión directa de la pared vascular con formación de absceso, oclusión de naturaleza embólica de la *vasa vasorum*, o depósitos inmunes, generalmente presentes en los puntos de bifurcación, a predominio de arterias cerebrales. Este tipo de lesiones pueden complicarse con sangrados, o pasar desapercibidos, cuando las hemorragias son pequeñas y periféricas, evidenciándose esto en estudios con angiorresonancia.

Lo más frecuente, sin embargo, a este nivel, es el embolismo cerebral, que ocurre en 20 – 30 % de casos de endocarditis; sin embargo, se asume que la mayoría de casos de compromiso cerebrovascular son

asintomáticos. La incidencia reportada de accidente cerebrovascular en la endocarditis infecciosa es de 4.82 por 1 000 pacientes – día en la primera semana de enfermedad, cayendo rápidamente luego del inicio de antibióticos (3). Como veremos, esto último ejerce gran influencia en la terapia a iniciar, y la complejidad de esta complicación sustenta, en gran medida, la variabilidad de resultados expuestos en la evidencia disponible, especialmente respecto al manejo quirúrgico del foco endocárdico (14). En efecto, del 15 – 60 % de complicaciones neurológicas preoperatorias, la necesidad de altas dosis de anticoagulantes sistémicos complica, como veremos, 1 de cada 10 casos de los mencionados, con hemorragia del sistema nervioso central (11), lo que resulta limitante al momento de decidir el ingreso a sala de operaciones.

Se reportan, asimismo, infartos esplénicos (vistos en autopsias, aunque pueden estar ocultos clínicamente) o abscesos (los que sí suelen presentar manifestaciones clínicas, con dolor, fiebre, leucocitosis y esplenomegalia, aunque esta última está presente en 10 % de todos los casos de endocarditis, probablemente por respuesta inmunológica prolongada).

Se han visto embolismos pulmonares sépticos, con o sin infarto asociado, fuertemente asociados a compromiso de válvula tricúspide o a raíz de fuentes pro-embólicas, como catéteres venosos centrales, localizados muy próximos al parénquima pulmonar. Estos suelen apreciarse como imágenes periféricas "en cuña", y pueden verse neumonías o efusiones pleurales acompañando al émbolo séptico.

Pueden verse, en piel, petequias o infartos, los Nódulos de Osler (proliferaciones de la íntima arteriolar, con extensión hacia vénulas y capilares, que pueden acompañarse de trombosis y necrosis, así como infiltrados de neutrófilos o monocitos, rodeando complejos inmunes) o Lesiones de Janeway (causadas por émbolos sépticos, y

caracterizadas por la presencia de bacterias, neutrófilos, necrosis y hemorragia subcutánea).

A nivel ocular, se habla de las Manchas de Roth, fenómeno inmunológico evidenciable al fondo de ojo como hemorragias retinianas con centro pálido, resultantes de depósitos de fibrina y plaquetas, o linfocitos, rodeados de edema y hemorragia, en la capa de fibras nerviosas de la retina. También se han visto endoftalmitis por infección directa de la envoltura de las cavidades intraoculares post bacteriemia, comprometiendo al humor vítreo o acuoso, y particularmente prevalente en infecciones por *S. aureus* (3).

### **1.7. Diagnóstico**

#### **- Sospecha clínica**

Se sostiene en el compromiso órgano-específico visto hace un momento, aunque supone un reto porque, sobre esa base, se superponen la variedad factores predisponentes, de agentes etiológicos, y del contexto de la infección (ambiente hospitalario, extrahospitalario, o extrahospitalario asociado a cuidados de la salud). Con todo ello, la enfermedad puede aparecer como aguda - rápidamente progresiva-, subaguda o crónica, estas últimas con fiebre de bajo grado y predominio de síntomas inespecíficos, que confunden y retrasan el diagnóstico, pudiendo pasar como otras enfermedades, ya sea de naturaleza reumatológica, neurológica o autoinmune, considerando el amplio abanico de afección orgánica expuesto hace un momento (2).

La fiebre aparece en 90 % de casos o más, a menudo asociada a escalofríos, hiporexia y pérdida de peso, y los soplos cardíacos, hasta en 85 % de pacientes (ya sea como nuevo soplo o como empeoramiento de uno preexistente). Alrededor de 20 % de ellos se presenta con las complicaciones embólicas descritas al momento del contacto médico diagnóstico. De ahí se deduce que debiera

sospechase de la enfermedad ante cualquier paciente febril con hallazgos de naturaleza embólica (22).

Los signos clásicos u “oslerianos” (bacteriemia, valvulitis activa, embolia periférica y fenómenos inmunológicos) aún pueden verse, aunque, por lo general, ya con menos frecuencia. Cuando aparecen, lo hacen sobre todo en la forma clínica subaguda de la enfermedad (24). Sin embargo, aún son comunes las hemorragias “en astilla”, las Manchas de Roth y las glomerulonefritis.

Las embolias cerebrales, pulmonares o esplénicas, aparecen en el 30 % de casos, y son a menudo la primera manifestación (2).

No debe descuidarse la búsqueda de signos de falla cardíaca aguda, secundaria a la disfunción valvular (21,30,39); o, para la sospecha de endocarditis derecha, manifestaciones tales como bloqueos auriculoventriculares de reciente aparición y sin otra causa que los justifique (24).

Finalmente, las manifestaciones atípicas ocurren en endocarditis que involucre la válvula tricúspide, ancianos o inmunocomprometidos, lo que incrementa la necesidad de un alto índice de sospecha, y un bajo umbral de investigación, en este y otros grupos de riesgo, como aquellos con cardiopatías congénitas o portadores de prótesis valvulares, en quienes esta entidad debería ser de las primeras en descartarse, para evitar retrasos en el diagnóstico (2).

#### - **Analítica laboratorial**

Como sabemos, el hemocultivo es el más importante examen de laboratorio inicial en el algoritmo de trabajo. En efecto, la bacteriemia suele ser continua en la enfermedad y la mayoría de pacientes con la misma cuentan con cultivos positivos, y se cuenta con técnicas de aislamiento para muchos gérmenes responsables. Sin embargo, como también es sabido, el uso de antibióticos previo al diagnóstico reduce

los índices de positividad. Es el caso de nuestra institución, donde los pacientes suelen haber recibido más de un curso antibiótico previo al ingreso, limitando la capacidad diagnóstica del cultivo. Por otro lado, se continúa progresando en la incorporación de técnicas adicionales, tales como serologías cada vez más específicas, o aquellas relacionadas con detección de genoma o ARN (3).

Otros exámenes de laboratorio constituyen un apoyo, como los reactantes de fase aguda o aquellos relacionados a disfunción orgánica (perfiles laboratorios órgano – específicos, como el hepático o renal) (24).

A futuro, otras herramientas, como el NT-proBNP, podrían resultar útiles, según algún estudio sobre biomarcadores en la enfermedad (46)

#### - **Imágenes**

La ecocardiografía continúa siendo un pilar en el diagnóstico de la enfermedad, debiendo realizarse a todos los pacientes con sospecha de la misma, constituyendo el estudio más frecuentemente efectivizado. Por un lado, el abordaje transtorácico permite visualizar vegetaciones en una buena proporción de pacientes, aunque su sensibilidad es variable y bordea solo el 70 % para vegetaciones en válvulas nativas y 50 % en protésicas, aumentando en endocarditis derechas por su proximidad a la pared torácica. Por otra parte, el abordaje transesofágico es más sensible (96 % para vegetaciones sobre válvula nativa y 92 %, sobre protésica, con operadores entrenados), detectando vegetaciones pequeñas y otras lesiones intracardíacas asociadas, con un valor especialmente alto en prótesis, dada la reducida sensibilidad del estudio transtorácico en estos casos, sin proveer ventajas considerables para el estudio de dispositivos intracardíacos (47,48). Son, por tanto, ambos abordajes, modalidades complementarias, siendo recomendadas por las principales guías de manejo. Según estas, el transesofágico estaría indicado en casos de prueba transtorácica negativa con alta sospecha persistente. En

cambio, se resultará positivo el abordaje transtorácico, las guías difieren en la indicación del transesofágico. La europea lo recomienda para casi todos los casos, a fin de detectar complicaciones paravalvulares, mientras que la americana, solo en alto riesgo de complicaciones (2,49).

En general, resulta apropiado, dada la mayor practicidad, el examen transtorácico, siendo útil el transesofágico en caso de pacientes con pobre ventana acústica, como en obesos, aquellos con hiperinsuflación pulmonar (como en la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o en pacientes en ventilación mecánica) o aquellos portadores de válvula protésica (47).

El momento del examen es importante, siendo posible la ausencia de hallazgos sugestivos en la enfermedad temprana, por lo que se aconseja repetirse luego de algunos días si existe alta sospecha. La ecocardiografía transesofágica intraoperatoria es recomendada siempre que esa sea la decisión terapéutica.

Otras indicaciones de ecocardiografía hablan de la bacteriemia por *S. aureus*, dada la alta frecuencia de Endocarditis infecciosa en estos casos, aunque debe ser cuidadosamente seleccionada, existiendo scores que ayudan a determinar el riesgo de infección en estos pacientes (3).

Dentro de sus desventajas, figuran una pérdida de casos positivos del 30 %, con falsos negativos en pacientes con valvulopatía severa preexistente, portadores de dispositivos intracardíacos, vegetaciones pequeñas, abscesos, o vegetaciones ya rotas y embolizadas, además de la difícil distinción con trombos, tumores cardíacos o cambios mixomatosos, que puede presentarse (47).

Es por esto último que otras técnicas de imágenes han sido evaluadas y se están empleando cada vez más, siendo incluso incorporadas por las guías (2).

La tomografía computarizada cardíaca sincronizada (“gatillada”) es una alternativa destacada, dada su habilidad de construir imágenes 3D, o incluso 4D con algunos equipos modernos, con gran detalle y resolución, y precisión reportada como similar a la Ecografía transesofágica. Además, acoplada a la angiotomografía, permite evaluar en el perioperatorio la anatomía coronaria, en caso de no requerirse cirugía de emergencia. Las desventajas aparecen al mencionar la necesidad del complejo y no portátil equipo y los problemas técnicos en alteraciones del ritmo cardíaco que complican el “gatillado” (47).

La PET-CT y la Scintigrafía están siendo ampliamente mencionadas últimamente, con la llamativa ventaja de detectar endocarditis tempranamente, cuando la ecografía es usualmente negativa, alcanzando valores de 91 % y de hasta 95 %, en Sensibilidad y Especificidad, respectivamente, en estudios sobre pacientes con sospecha de infección de válvula protésica. Sus desventajas parten, precisamente, a raíz de este último dato, dado que, en válvulas nativas afectadas, se han reportado Sensibilidades tan bajas como de 39 %, por lo que su utilidad se restringe a la infección sobre prótesis y dispositivos intracardíacos. Resulta interesante que estos exámenes también muestran mayor número de falsos negativos ante infecciones por *Candida* o enterococos, por razones aún por esclarecer, así como también en cirugía cardíaca reciente (por la inflamación alrededor del sitio quirúrgico), y falsos positivos frente a vasculitis o cáncer. Otra desventaja a considerar es el mayor costo de este tipo de evaluaciones, mayor al de los descritos previamente (47). Se ha sugerido un valor apreciable para identificar compromiso extracardíaco en todas las endocarditis demostradas -por examen transesofágico o tomografía, si el primero es inconcluso-, y para diagnóstico de Endocarditis infecciosa

en pacientes con válvula protésica y ecografía negativa pese a alta sospecha, habiendo transcurrido más de un mes después de alguna cirugía cardíaca (para reducir falsos positivos), empleándose la tomografía si el tiempo post operatorio es menor (48).

La Resonancia magnética nuclear es recomendada en las guías americanas para evaluar embolismo cerebral, en pacientes con síntomas asociados, con la desventaja de no poder usarse en pacientes portadores de dispositivos intracardíacos, y la probabilidad de Fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con historia de pobre función renal. También se habla de retención cerebral de gadolinio, dato aún no del todo esclarecido (49).

#### - **Criterios diagnósticos**

En esencia, el diagnóstico se fundamenta en la asociación de un síndrome infeccioso con la evidencia de compromiso valvular reciente, combinación en la que se basan los distintos criterios diagnósticos planteados. Los más ampliamente usados, y aplicados en la guías, son los criterios de Duke modificados (año 2000), basados en datos clínicos, ecocardiográficos y biológicos (hemocultivo y serología). La Sensibilidad alcanzada es de alrededor de 80 % hacia el final de seguimiento en estudios epidemiológicos, aunque su precisión se reduce en la práctica clínica, atribuida al menor valor de la ecografía en algunos pacientes, cualidad ya descrita líneas arriba. Se ha postulado añadir otras modalidades de imágenes a la puntuación, a fin de mejorar dicha sensibilidad en casos difíciles, como también ya ha sido mencionado (2). La puntuación mediante los criterios de Duke modificados se exponen en los anexos.

### 1.8. Manejo

#### - **Bases**

El manejo, en líneas generales, requiere de un abordaje multidisciplinario, mencionándose mucho el término '*Endocarditis team*', que incluye, como mínimo, un especialista en enfermedades

infecciosas, un cardiólogo y un cirujano cardiovascular. Todos los pacientes, en resumen, deben recibir terapia antimicrobiana y, un subgrupo, manejo quirúrgico cuando se considere su indicación, a fin de contribuir a remover el material infectado y drenar los abscesos (2,3).

- **Manejo médico**

La terapia antimicrobiana constituye la piedra angular del manejo médico. Su principal objetivo es erradicar la infección; sin embargo, pueden presentarse obstáculos para el acceso de los mismos en las vegetaciones, como la alta densidad o inóculo bacteriano, y la “Tolerancia bacteriana”, con baja actividad metabólica y pobre crecimiento bacteriano en el biofilm; por lo que, típicamente, se requieren cursos extendidos de antibióticos parenterales (2).

En este sentido, la duración de terapia debe ser suficiente para erradicar los microorganismos dentro de las vegetaciones, con duraciones extendidas (hasta 6 semanas) y combinaciones de fármacos, aplicando sinergias entre agentes antimicrobianos, como aquella de Penicilina o Ceftriaxona con Aminoglucósido para infecciones por *S. viridans*, pudiendo manejarse con duraciones de 2 semanas inclusive, para sepsis susceptibles. Otra estrategia es el empleo de Rifampicina (ajena, en la mayoría de casos, al efecto de tolerancia bacteriana). La duración se calcula, por lo general, desde el primer día con hemocultivo negativo, luego de hemocultivos iniciales positivos (denominado “primer día de terapia efectiva”), tomando muestras de ellos cada 24 – 72 horas hasta demostrar ausencia sanguínea del germen. En caso de cultivo valvular operatorio positivo, un curso antimicrobiano completo debe considerarse luego de la cirugía (2,3,41).

La terapia debe orientarse al germen aislado en hemocultivo o mediante serología. No obstante, previamente a la obtención de resultados de estos, un régimen empírico puede seleccionarse en

función a las características del paciente. Como la infección es ocasionada preferentemente por gram – positivos, la Vancomicina suele ser una opción apropiada de inicio, pero deben considerarse los análisis microbianos locales (2).

La terapia varía entre infecciones protésicas o de válvula nativa. Las segundas son más extendidas, por lo menos 6 semanas, mientras que las primeras, entre 2 y 6. Por otro lado, de necesitarse reemplazo valvular como parte del tratamiento, se recomienda el uso de régimen antimicrobiano solo en el caso de infección sobre válvula nativa, y no, en la protésica.

La guía europea menciona 6 importantes indicaciones, de ellas resaltan, en primer lugar, no recomendarse el uso de aminoglucósidos en infección por *S. aureus*, y, en segundo, emplear Rifampicina solo en infecciones asociadas a elementos extraños (como prótesis valvulares) tras 3 – 5 días de terapia antibiótica efectiva (2).

El manejo recomendado se puede apreciar en los anexos.

## **2. Endocarditis infecciosa complicada**

En función a lo visto hasta el momento, la enfermedad asociada a complicaciones resulta más comprensible. Se suelen clasificar en cuatro grupos: las asociadas a daño valvular directo e invasión local, las complicaciones embólicas, las infecciones metastásicas y los fenómenos inmunológicos (22). De acuerdo con lo ya expuesto, las primeras se manifiestan como Falla cardíaca por disfunción valvular o como abscesos intracardíacos, las infecciones metastásicas se constituyen como parte de los fenómenos embólicos, y los inmunes remiten con la antibioticoterapia exitosa. El grupo resultante de este análisis, formado por Falla cardíaca, abscesos intracardíacos y embolismos es, por esta razón, el que ha demostrado ser predictores de Mortalidad, por lo que se exponen a continuación.

### **2.1. Falla cardíaca**

Es la complicación más común, ya se trate de compromiso protésico o nativo, reportándose de 50 a 70 % de ocurrencia. Se produce, usualmente, por disfunción valvular, y no, por falla miocárdica. Se asocia más comúnmente con compromiso de válvula aórtica. La evidencia demuestra que el tratamiento médico aislado se asocia con mayor mortalidad que el empleo del mismo junto a la cirugía, inclusive tras el ajuste de propensión por recibir tratamiento quirúrgico.

### **2.2. Absceso intracardíaco**

En 10 – 40 % de casos, aproximadamente, siendo más frecuente en enfermedad de válvula protésica y de válvula aórtica nativa, por razones ya expuestas. En la cohorte del *International Collaboration on Endocarditis*, precisamente, 22 % de casos de enfermedad confirmada de válvula aórtica se complicaron con absceso perianular (26). Los abscesos asociados a esta última se asocian a compromiso del sistema de conducción, llevando a bloqueos (20).

Esta complicación se produce generalmente en enfermedad por *S. aureus*, y el diagnóstico, como vimos, suele requerir de ecografía transesofágica aunque, incluso esta, tenga una Sensibilidad de solo 50 % al compararse con la examinación intraoperatoria. El manejo quirúrgico suele ser necesario.

### **2.3. Embolismo**

Los eventos de este tipo ocurren en 20 – 50 % de pacientes con Endocarditis infecciosa, siendo el Sistema nervioso central, el principal destino (40 – 65 % de todos los eventos embólicos, siendo la localización más frecuente la del territorio de la Arteria cerebral media); seguido del bazo (20 %), riñones y pulmones (30 % entre ambos, en orden variable según la revisión), arterias periféricas e hígado (26). El riesgo es mayor inmediatamente tras el diagnóstico y se reduce tras el inicio de antibioticoterapia (como ya pudimos apreciar, con un reporte de reducción de 65 % a la segunda semana de tratamiento, a comparación

de la primera, de embolismos cerebrales, según un estudio prospectivo), y aquellas más propensas a embolizar son las mayores de 10 mm y las localizadas en el velo mitral anterior (20). Tal y como se explicó párrafos arriba, existe alguna evidencia de afección neurovascular asintomática, en una proporción casi tan grande como la se aquella con manifestaciones clínicas (30 vs. 35 %, respectivamente), según evidencia tomada de estudios con Resonancia magnética cerebral (13). Como vimos, pueden asociarse a abscesos por constituirse de tejido microbiano (22).

#### **2.4. Mortalidad**

Ha sido estimada en 15 – 20 % durante la hospitalización, y 20 – 30 % al año, siendo similar para la infección protésica y nativa, y entre la afectación mitral o aórtica, aunque sí se ha hallado diferencia entre el compromiso derecho e izquierdo (siendo mayor en este último). Como es de esperarse, la infección por *S. aureus* se asocia a mayor mortalidad que la de estreptococos o enterococos, y la ocasionada por gram – negativos, alcanzando porcentajes mayores al 50 %. La literatura ha encontrado asociación entre la Mortalidad y características como la edad avanzada (aunque con pronóstico prometedor tras el éxito terapéutico) (50), inmunocompromiso, Diabetes mellitus, la puntuación APACHE (del inglés *´Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II´*), la inestabilidad hemodinámica, el estado mental alterado y la Falla renal, siendo las complicaciones predictoras de Mortalidad, las ya mencionadas: Falla cardíaca aguda, absceso intracardíaco, embolismo -particularmente, el neurovascular (10)- y vegetaciones grandes y móviles (relacionada con el anterior), data compartida por registros internacionales (2), como latinoamericanos (5,6) y nacionales (7,8).

#### **2.5. Estratificación de riesgo**

Llegado a este punto, es conveniente mencionar que, integrando el conocimiento con los que se cuenta en términos de complicaciones y el riesgo que implican individualmente, se ha comenzado a construir modelos de riesgo que los combinan, buscando identificar a los

pacientes con necesidades más urgentes, particularmente de manejo quirúrgico. Es así como se han ido modificando e innovando terapias y manejando intervalos al ejecutarlas, a lo largo de la historia (51).

En tal sentido, a través de los años, dichos modelos fueron ideándose, combinando distintos factores establecidos como predictores, considerando también otras variables, como su factibilidad y costo.

En 2007, San Román y colaboradores buscaron establecer un modelo de riesgo a partir de 76 variables analizadas, evaluadas 72 horas luego de la admisión de 317 casos de Endocarditis infecciosa izquierda, valorando el riesgo de cirugía en la fase activa y de muerte intrahospitalaria. El modelo final estuvo conformado por 3 variables: Falla cardíaca en la admisión, complicaciones perianulares y la infección por *S. aureus*, con un riesgo de 25 % si ninguna variable estaba presente; 38 – 49 %, de haber una de ellas; 56 – 66 %, si eran dos, y 79 % en el caso de que las tres estuviesen presentes (51). Este modelo tenía la ventaja de haber sido validado interna y externamente en 2011, por Lopez y colaboradores, haciéndose aplicable a diferentes cohortes hospitalarias (52).

Precisamente, Lopez y colaboradores, evaluó en 2013 un nuevo modelo, considerando esta vez la importancia del hemocultivo persistentemente positivo (48 – 72 horas tras inicio de antibióticos) en 250 casos de Endocarditis con hemocultivo inicial positivo, hallando un odds ratio de 2.1 para esta variable, por encima de otras como la edad, la presencia de *S. aureus*, Falla cardíaca o Falla renal (53).

Un grupo de especial atención es el de pacientes con cardiopatías congénitas, en los que las principales complicaciones son la regurgitación valvular (30 %), falla cardíaca (23 %), y embolismo sistémico (20 %), aunque con un descenso de Mortalidad a 6 – 7 % a raíz de las mejoras terapéuticas instauradas (29).

### **3. Manejo quirúrgico**

#### **3.1. Indicaciones quirúrgicas**

Resultan del análisis, a través de los años, de las complicaciones y eventos asociados a estas. Se expone un cuadro resumen de las indicaciones en el anexo respectivo (4). La Falla cardíaca, como es de suponerse, constituye la indicación más frecuente en distintos registros (5,7,39,54)

#### **3.2. Tiempo hasta la cirugía**

Las indicaciones presentadas se exponen mencionando un momento sugerido para el acto operatorio, catalogado de distinta forma según la guía revisada. La guía europea, por un lado, distribuye estos momentos en categorías de emergencia (primeras 24 horas), urgencia (tras algunos días) y cirugía urgente / electiva (tras 1 o 2 semanas); mientras que, la americana, expone directamente criterios para cirugía “temprana” (2,49). Esto está fundamentado en evaluaciones sobre la relación entre el tiempo hasta el acto quirúrgico y las consecuencias que una intervención a un determinado momento podría acarrear.

En efecto, retrasar la cirugía aumentaría el tiempo con antibioticoterapia y la oportunidad de estabilización hemodinámica, pero incrementa el riesgo de extensión de la enfermedad y reduce el beneficio para prevenir el desarrollo de embolismos (54). Según este análisis, hablando de falla cardíaca, la indicación quirúrgica más frecuente, se podría intentar posponer la cirugía esperando, por ejemplo, la respuesta al tratamiento diurético o vasodilatador (terapias de falla cardíaca agudamente descompensada); sin embargo, se recomienda la cirugía por tres razones: la Falla cardíaca puede progresar pese al tratamiento adecuado, se evitan riesgos innecesarios dada la frecuente coexistencia de más de una indicación quirúrgica, y se evita el innecesario aumento de riesgo de embolismo (considerando que, si tiene la indicación quirúrgica, se operará tarde o temprano, y que el riesgo de fenómenos

embólicos es máximo durante la primera semana de tratamiento antibiótico)(55).

La información con la que se cuenta, de igual manera, no deja de ser controversial. Wang y colaboradores desarrollaron un estudio en 485 pacientes con Endocarditis complicada (de indicación quirúrgica) valorando la relación entre aquella intervención llevada a cabo durante los 7 primeros días y aquella efectivizada luego, con la Mortalidad a los 6 meses, evidenciándose menor mortalidad en el grupo de operados después de los 7 días, contrario a lo que se acaba de mencionar (19). La controversia aumenta si hablamos de pacientes con diagnóstico de Accidente cerebrovascular por embolismo tras Endocarditis infecciosa, dado el temido incremento de riesgo de conversión hemorrágica ante una lesión isquémica extensa, planteándose el paradigma establecido en las guías sobre retrasar en 4 semanas por lo menos el acto operatorio. La evidencia, como es de esperarse, juega en contra de plantear una decisión unánime (11). Barsic, en 2012, encontró ausencia de beneficio aparente de retrasar la cirugía tras un evento isquémico cerebral (14) y Venn, en 2019, describe una serie de fundamentos en contra del paradigma de las 4 semanas, además de ofrecer un interesante algoritmo para facilitar la indicación quirúrgica en estos casos (11). Se notan, entonces, los intentos por encontrar parámetros sobre los que ampararse, pero la disparidad clínica y de técnicas de análisis juega en contra.

### **3.3. 'Cirugía temprana'**

Líneas arriba, se describió un estudio desarrollado por Wang. En este, la categoría de operados dentro de los 7 primeros días fue llamada, precisamente, "Cirugía temprana", término no pocas veces utilizado en estos estudios, pero con una amplia diversidad de definiciones, desde aquella durante las primeras 48 horas tras el diagnóstico (12), pasando por los 7 primeros días, o aquella durante la hospitalización en curso (empleada en la guía americana) (49).

Hace poco comentamos tres razones descritas para intervenir tempranamente. Buen sustento de ellas es el único ensayo aleatorizado

que buscó comparar la cirugía temprana con la tardía, definiendo la primera como aquella dentro de las primeras 24 horas tras la aleatorización, en pacientes con la infección asociada a alto riesgo embólico (definida como presencia de vegetaciones mayores de 10 mm) hallándose reducción del compuesto de muerte por todas las causas y por algún evento embólico en el grupo de operados tempranamente (12).

Podríamos decir que el concepto de “Cirugía temprana”, al estar lejos de una definición consensuada, debe regirse por criterios asociados a resultados locales, asociando variables de tiempo hasta la cirugía con la Mortalidad consecutiva a aquel, intentando, en la medida de lo posible, evaluar subgrupos, dada la disparidad de hallazgos, sobre todo cuando se analizan cohortes de gran variabilidad. Una revisión de la Revista de la American College of Cardiology, precisamente, plantea recomendaciones para llevar a cabo estudios sobre Cirugía temprana, como trabajar con pacientes con Endocarditis izquierda, con marcadores de alto riesgo, y excluir a aquellos con clara indicación o contraindicación de cirugía al momento del ingreso (55).

### **3.4. Riesgo perioperatorio**

Resulta de enorme utilidad, como es de esperarse, considerar también el riesgo de la cirugía en determinados grupos de pacientes. Gaca y colaboradores, en 2011, evaluaron 13 600 casos de endocarditis operadas, elaborando un modelo con 10 variables de importancia: cirugía de revascularización miocárdica previa, estatus operatorio (calidad de la cirugía de ser de urgencia o emergencia, incluyendo presencia de inestabilidad hemodinámica), necesidad de múltiples procedimientos valvulares, cirugía valvular previa, Diabetes mellitus no insulino – dependiente, Hipertensión arterial, enfermedad pulmonar crónica, Endocarditis activa, Falla renal o creatinina mayor de 2 y arritmia. Llamam la atención algunas desventajas: más de 50 % de infecciones no eran activas, no se consideraron variables microbiológicas o laboratoriales, y se analizaron infecciones nativas y protésicas en conjunto (56).

Martínez Selles y colaboradores, hicieron lo propio en 2014 con el modelo PALSUSE, que incluso fue analizado con variantes, de acuerdo a las variables usadas. Sin embargo, no se desarrolló validación interna, y consideró variables que formaban parte del EuroSCORE, cuando este ya era una de las variables del modelo (57).

Olmos, en 2017, planteó uno más, teniendo esta muestra de calibración y validación externa, llamado E-score, que por su interesante capacidad discriminativa (AUC de 0.802, incluso mejor que otros modelos ya conocidos, como el mencionado PALSUSE y el mismo EuroSCORE) y de asociación, así como la menor redundancia de variables, ha sido empleado como predictor de riesgo posteriormente (58).

Interesante, también, es el desarrollado por Fernandez Hidalgo, eliminando variables irrelevantes del EuroSCORE (ya se hablaba de la poca adaptabilidad de este para casos de evaluación en Endocarditis) y añadió variables específicas de la enfermedad, como las vegetaciones o complicaciones paravalvulares (19).

Con toda esta información disponible, es conveniente trabajar en la especificación de variables y modelos para un ambiente en particular, a fin de acondicionar la teoría y evidencia mediante un ajuste a la realidad del centro de estudio.

En base a todo lo expuesto, se planteó como objetivo general el determinar la asociación del tiempo de espera para la cirugía con la Mortalidad intrahospitalaria en los pacientes hospitalizados por Endocarditis infecciosa complicada en el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR – EsSalud, durante el período 2011-2017

Los objetivos específicos se mencionan a continuación:

- a. Describir las características generales de la población de estudio

- b. Identificar la frecuencia de complicaciones intrahospitalarias durante el período descrito
- c. Identificar la frecuencia de las distintas indicaciones quirúrgicas de la población de estudio
- d. Determinar la presencia de asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de espera para la cirugía y la Mortalidad intrahospitalaria
- e. Determinar la Sensibilidad, Especificidad y Capacidad discriminativa para el punto de corte estadísticamente significativo de tiempo de espera hasta la cirugía

La hipótesis general planteada, decantada a partir de la evaluación, previa a la ejecución del estudio, de la literatura revisada, se inclinó hacia el postulado de que un mayor tiempo de espera para la cirugía se asocia a mayor Mortalidad intrahospitalaria en la población de estudio

Las hipótesis específicas que la secundan son las siguientes:

- a. Se trata de una población predominantemente masculina, hipertensa y con cardiopatía previa como factores de riesgo asociados más frecuentes, así como válvula aórtica bicúspide como la cardiopatía congénita más prevalente. La clínica más relevante es la sensación de alza térmica, el hemocultivo fue en su mayoría negativo y la válvula más afectada, la aórtica.
- b. Los trastornos del ritmo constituyen la principal complicación preoperatoria y la disfunción renal, la postoperatoria.
- c. La falla cardíaca congestiva constituye la principal indicación quirúrgica en estos pacientes.
- d. Existe asociación estadísticamente significativa entre las variables de estudio.

## **CAPÍTULO II: METODOLOGÍA**

### **2.1. Diseño y tipo de estudio**

Según la intervención del investigador, se trató de un estudio Observacional (no experimental), ya que no se modificó la variable independiente. Según el alcance, es un estudio analítico, por buscar demostrar correlación y asociación. Según el número de mediciones, un estudio transversal, dado que se midieron las variables una vez. Finalmente, según el momento de recolección, se trató de un estudio retrospectivo, por recolectar los datos a partir de una fuente situada en el tiempo antes de la ejecución del estudio.

### **2.2. Diseño muestral**

#### 2.2.1. Población universo

Pacientes del Instituto Nacional Cardiovascular INCOR

#### 2.2.2. Población de estudio

60 pacientes ingresados al Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, mediante referencia desde los distintos establecimientos de EsSalud, con diagnóstico de Endocarditis infecciosa complicada de indicación quirúrgica, en el período 2011-2017

#### 2.2.3. Tamaño de la muestra

La muestra está constituida por el 100 % de la población de estudio (muestra censal)

#### 2.2.4. Criterios de selección

##### 2.2.4.1. Criterios de inclusión

Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Cardíacos Agudos UCC-A del INCOR, entre enero de 2011 y diciembre de 2017, se haya o no iniciado terapia antibiótica antes del ingreso, para tratamiento quirúrgico, y que hayan firmado consentimiento informado para atención hospitalaria e intervención quirúrgica

##### 2.2.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes fallecidos antes de efectivizarse la cirugía
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica

### **2.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se efectuó el registro de datos hacia una ficha de recolección elaborada (anexos), mediante la revisión de historias clínicas de pacientes enmarcados en los parámetros geográficos y temporales definidos, llevado a cabo entre abril y mayo de 2020.

### **2.4. Procesamiento y análisis de datos**

Se empleó el software estadístico SPSS statistics 26.0 para la organización de datos y presentación de información.

Se evaluó, en las diferentes etapas del procesamiento, la calidad de la información utilizando el software mencionado, vía técnica de valores perdidos para identificar errores de registro y valores extremos.

La asociación estadísticamente significativa entre las variables tiempo de espera hasta la cirugía y mortalidad intrahospitalaria, buscó ser demostrada mediante el test de Correlación punto-biserial, previa corrección de valores extremos, y verificación de igualdad de Varianzas vía estadístico de Levene para evitar errores de tipo I y de distribución normal, vía prueba de normalidad según índice de Shapiro-Wilk, por haber menos de 50 casos por grupo.

El valor predictivo se buscó determinar a partir de un modelo de regresión logística binaria, manteniendo la corrección de valores extremos, y previa comprobación de independencia de observaciones (vía test de Durbin-Watson) y la ausencia de multicolinealidad (mediante evaluación de la Tolerancia), además de la demostración de la relación lineal entre la variable independiente y la transformación logit; que luego se llevó a la determinación de puntos de corte por probabilidades para elaboración de curva ROC e identificación del Área bajo la curva (AUC), y de Sensibilidad y Especificidad en el punto de corte de máxima eficacia para ambos.

## 2.5. Aspectos éticos

Se contó para el estudio con el correspondiente permiso de la institución donde se llevará a cabo, en cuanto a la revisión de historias clínicas se refiere

## CAPÍTULO III: RESULTADOS

### 3.1. Características generales

Se recolectaron datos de 60 pacientes, 40 varones y 20 mujeres (66.7 y 33.3 %, respectivamente), y edad media de 48.42 años.

#### 3.1.1. Antecedentes de riesgo

- Antecedentes de riesgo cardiovasculares

**Tabla 1.** Distribución de antecedentes de riesgo cardiovasculares en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
HTA	14	35.9
DM II	7	17.9
ERC	8	20.5
ERCenHD	4	10.3
ACV isquemico/hemorragico	3	7.7
Enfermedad coronaria	3	7.7
Total	39	100.0

Se observa un 35.9% de pacientes con antecedente de Hipertensión arterial, siendo el factor de riesgo cardiovascular más frecuente, seguida de la Enfermedad renal crónica (20.5%) y la Diabetes mellitus tipo II (17%), como los más predominantes.

- Antecedentes-de riesgo para Endocarditis infecciosa (EI)

**Tabla 2.** Distribución de antecedentes de riesgo para EI en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Fiebre reumática	SI	1	1.7
	NO	59	98.3
patologías cardíacas previas	SI	39	65.0
	NO	21	35.0
MCP/DAI	SI	4	6.7
	NO	56	93.3
Estenosis aórtica	SI	9	15.0
	NO	51	85.0
Total		60	100.0

Entre los antecedentes de riesgo para Endocarditis infecciosa descritos en la literatura, es posible apreciar que el 65% de pacientes tenía un antecedente de enfermedad cardíaca previa, siendo frecuente la estenosis aórtica (15%), y el 6.7% (4 pacientes) era portador de algún dispositivo intracardíaco.

- Cardiopatías congénitas

**Tabla 3.** Distribución de frecuencias de Cardiopatías congénitas en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Cardiopatía congénita	SI	26	43.3
	NO	34	56.7
Aorta bicuspide	SI	16	26.7
	NO	44	73.3
CIV	SI	4	6.7
	NO	56	93.3
PCA	SI	1	1.7
	NO	59	98.3
Coartación de aorta	SI	3	5.0
	NO	57	95.0
Tetralogía de Fallot	SI	3	5.0
	NO	57	95.0
Total		60	100.0

Como un acápite especial dentro de los antecedentes de riesgo para Endocarditis, encontramos que un 43% contaba con antecedente de cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la válvula aórtica bicúspide con un 26.7% de frecuencia (16 pacientes). Otras cardiopatías congénitas reúnen 11 pacientes (18.4% de la población de estudio)

- Tipo de válvula cardíaca afectada

**Tabla 4.** Distribución de tipo valvular afectado en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

		Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Protesis valvular</b>	Precoz	8	13.3
	Tardía	7	11.7
<b>Válvula nativa</b>		45	75.0
	Total	60	100.0

La tabla 4 muestra, de manera aislada, las frecuencias de cada tipo de válvula cardíaca comprometida, encontrándose predominio de las afecciones de válvula nativa (75% de la población, o 45 pacientes). Dentro de las prótesis valvulares, las más frecuentes, aunque por mínimo margen, fueron las de menos de 01 año de intervalo desde el implante (8 versus 7 pacientes con prótesis tardías).

### 3.1.2. Manifestaciones clínicas

**Tabla 5.** Distribución de manifestaciones clínicas en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sensación alza T°	50	23.8
Disnea	30	14.3
Astenia	23	11.0

Amaurosis	3	1.4
Sincope	3	1.4
Fiebre	40	19.0
Nuevo soplo	37	17.6
Edemas	4	1.9
Crepitos	8	3.8
Vasculitis	4	1.9
Focalizacion neurológica	4	1.9
Intensificación de soplo	4	1.9

Entre las manifestaciones clínicas, se encontró predominio de la sensación de alza térmica, con 50 pacientes aquejados (cuantificada en 40 de ellos como fiebre), seguida de el hallazgo auscultatorio de un nuevo soplo cardíaco (17.6%, con 37 pacientes), y de la disnea (14.3%). Un cuadro clínico congestivo fue hallado en menor frecuencia (3.8 % de casos con crepitantes o 1.9 % de edemas). Manifestaciones clásicas, como cuadros de vasculitis, fue de escaso hallazgo en nuestra población.

### 3.1.3. Analítica laboratorial

**Tabla 6.** Distribución de analítica laboratorial cuantitativa en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Leucocitos	60	2000	24630	11130.17	4663.26
PCR	60	1.30	272.20	77.2422	64.60
Creatinina de ingreso	60	0.18	8.90	1.4057	1.52
Creatinina postquirúrgica (48h)	55	0.18	6.45	1.5491	1.28
TGO	58	10	471	47.87	73.29
TGP	58	5	473	43.45	74.09
BT	58	0.18	7.46	1.0172	1.29
BD	58	0.06	6.45	0.5874	0.98
Hb ingreso	60	5.6	13.9	10.127	1.69
SOFA de ingreso	55	0	17	3.36	4.00

Nuestro estudio muestra, en esta tabla, amplia variabilidad en los parámetros laboratoriales solicitados, destacando la equivalencia

promedio entre los valores de creatinina pre y postoperatorios, y valores de PCR alrededor de 77.

### 3.1.4. Hemocultivo

**Tabla 7.** Distribución de hemocultivos en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Hemocultivo positivo	Frecuencia	Porcentaje
SI	27	45.0
NO	33	55.0
Total	60	100.0

La tabla 7 nos habla de 27 pacientes con resultado positivo en hemocultivo, abarcando un 45% de casos.

**Tabla 8.** Distribución de gérmenes aislados en sangre en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	2	6.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3.0
<i>Pseudomona spp</i>	1	3.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	12.1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	3.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	30.3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	3.0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	3.0
<i>Streptococcus alfa hemolitico</i>	2	6.1
<i>Streptococcus bovis</i>	2	6.1
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1	3.0
<i>Streptococcus mitis</i>	1	3.0
<i>Streptococcus mutans</i>	1	3.0
<i>Streptococcus viridans</i>	3	9.1
Total	33	100.0

Dentro de los hemocultivos positivos, si bien hubo heterogeneidad en cuando a los gérmenes aislados, podemos decir que el S.

*epidermidis* fue el más comúnmente encontrado, con 10 muestras (30.3% de casos). Otro hallazgo importante es el de *S. aureus*, con 12.1% de casos.

### 3.1.5. Hallazgos ecocardiográficos

**Tabla 9.** Distribución de hallazgos ecocardiográficos en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Vegetación	33	22.6
Vegetación > 1cm	33	22.6
Absceso	8	5.5
Perforación de velos	13	8.9
Rotura de cuerda tendínea/m. papilar	3	2.1
Fístula	6	4.1
Pseudoaneurisma	4	2.7
Insuficiencia valvular	36	24.7
Dehiscencia valvular	5	3.4
Disfunción de prótesis	5	3.4

A la ecocardiografía, el hallazgo de insuficiencia valvular fue el más frecuente, seguido de las vegetaciones. Llama la atención que todas las vegetaciones fueron reportadas como mayores de 1 cm. El resto de los hallazgos comprometieron a los pacientes en alrededor de 5% o menos.

**Tabla 10.** Distribución de la afectación valvular en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Válvula afectada	Frecuencia	Porcentaje (%)
Aórtica	40	47.6
Mitral	24	28.6
Tricúspide	4	4.8
Pulmonar	3	3.6
Multivalvular	13	15.5

Siguiendo con la ecocardiografía, la válvula más frecuentemente comprometida fue la aórtica aislada, con 40 casos. En segundo lugar, fue efectuada la mitral aislada, seguidas del compromiso multivalvular.

### 3.1.6. Complicaciones prequirúrgicas

**Tabla 11.** Distribución de complicaciones prequirúrgicas en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Falla cardíaca congestiva	14	21.2
BAV	18	27.3
Falla renal	6	9.1
Accidente cerebrovascular	8	12.1
Trombocitopenia	7	10.6
Shock cardiogénico	9	13.6
Shock séptico	4	6.1

La tabla 11 muestra un listado de las complicaciones prequirúrgicas encontradas. El bloqueo auriculoventricular fue la más frecuente, con 18 casos (27.3%), seguido de la Falla cardíaca congestiva, con 21.2% (14 casos). Otras complicaciones fueron equivalentes en frecuencia, destacando el Shock cardiogénico en 9 casos, y el séptico, en 4.

### 3.1.7. Hallazgos intraoperatorios

**Tabla 12.** Distribución de hallazgos intraoperatorios en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Vegetación	32	29.6
Vegetación >1cm	22	20.4
Absceso	16	14.8
Perforación de velos	15	13.9
Rotura de velos	5	4.6
Rotura de músculo papilar/cuerda tendínea	2	1.9
Pseudoaneurisma	2	1.9
Fístulas	2	1.9
Insuficiencia valvular	9	8.3

Dehiscencia de prótesis	3	2.8
-------------------------	---	-----

Es conveniente una tabla de hallazgos intraoperatorios. Estos serán luego confrontados a los ecocardiográficos como parte del análisis general. Nuevamente, las vegetaciones destacaron sobre los otros hallazgos, con 32 casos (29.6%), de los que 22, fueron mayores de 1 cm. Le siguen en frecuencia los abscesos y la perforación de velos, con 14.8 y 13.9%, respectivamente.

**Tabla 13.** Distribución de válvula afectada en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Aórtica	37	50.7
Mitral	20	27.4
Tricúlide	4	5.5
Pulmonar	2	2.7
Multivalvular	10	13.7

Durante el acto operatorio, se evidenció mayoría de casos de compromiso de válvula aórtica, con 50.7%, seguida del compromiso mitral, con 27.4%, y el multivalvular con 13.7%.

### 3.1.8. Complicaciones postquirúrgicas

**Tabla 14.** Distribución de complicaciones postquirúrgicas en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Injuria renal	13	26.0%
Disritmia	7	14.0%
VM prolongada	5	10.0%
Neumo/hemotórax	7	14.0%
Disfunción de prótesis	2	4.0%
Mediastinitis	2	4.0%
Reingreso a SOP	4	8.0%
Shock mixto	10	20.0%

Tras la cirugía, la injuria renal aguda fue la principal complicación, con 13 casos (26%), seguida de cerca por el Shock mixto, con 10%.

### 3.1.9. Cultivo valvular

**Tabla 15.** Distribución de positividad en el cultivo de pieza valvular operatoria en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Cultivo valvular	Frecuencia	Porcentaje (%)
Negativo	24	41.4
Positivo	9	15.5
No tiene	25	43.1
Total	58	100.0

Observamos que solo se obtuvo muestra de cultivo valvular en 33 pacientes, 9 de ellos con resultado positivo.

### 3.1.10. Estancia hospitalaria

**Tabla 16.** Distribución cuantitativa de estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Estancia hospitalaria	55	2	137	32.00	22.216

La estancia promedio fue de 32 días, pero con amplia variabilidad, con un máximo de 137 días.

## 3.2. Descripción de las variables principales

**Tabla 17.** Distribución cuantitativa del tiempo de espera en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Tiempo de espera	51	0	56	17.43	14.167

**Tabla 18.** Distribución de casos de Muerte intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Muerte intrahospitalaria	Frecuencia	Porcentaje
SI	12	21.4
NO	44	78.6
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100.0</b>

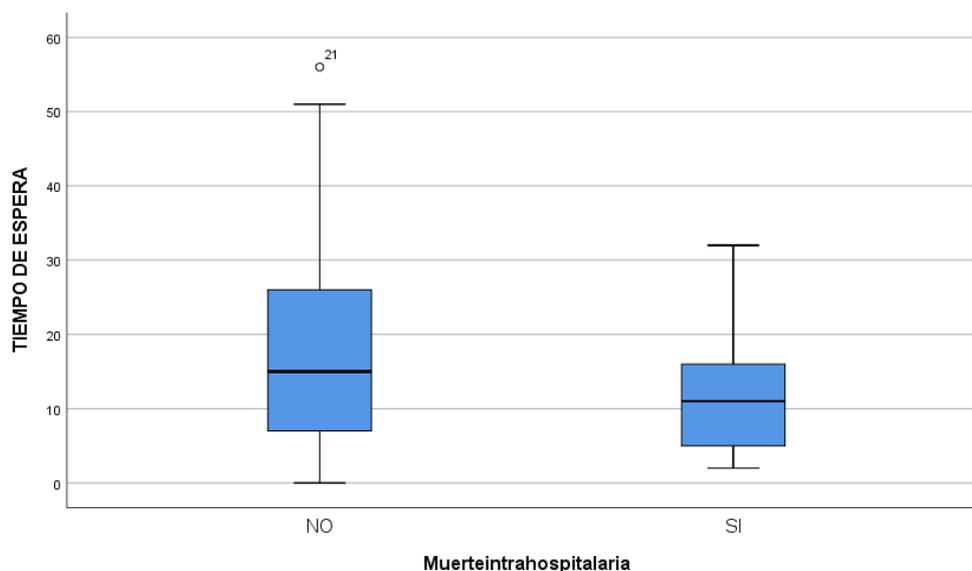
Las variables principales del estudio fueron el tiempo de espera para la cirugía y la presencia de muerte intrahospitalaria, por lo que empleamos este acápite para describirlas en nuestra población. El tiempo de espera medio fue de 17.43 días, con una desviación estándar de 14.167. Por otro lado, la muerte intrahospitalaria estuvo presente en 12 casos (21.4%).

**Tabla 19.** Distribución de Mortalidad intrahospitalaria según el tiempo de espera para la cirugía

Mortalidad	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
NO	41	0	56	18.73	14.797
SI	9	2	32	13.33	9.912

La tabla 19 muestra la distribución de la presencia de muerte intrahospitalaria en función del tiempo medio de espera. En el grupo de muerte intrahospitalaria, el tiempo medio de espera fue de 13.33 +/- 9.912 días, frente a 18.73 +/- 14.797 días en el grupo sobreviviente. Llama la atención el hallazgo de tiempos de espera menores en el grupo de muerte intrahospitalaria.

**Gráfico 1.** Diagrama de cajas de la muerte intrahospitalaria según el tiempo de espera para la cirugía en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17



El gráfico de cajas muestra la distribución de casos de muerte intrahospitalaria, en función del tiempo de espera. Resulta interesante la presencia de tiempos de espera mayores en pacientes sin el evento en cuestión.

### 3.3. Análisis inferencial

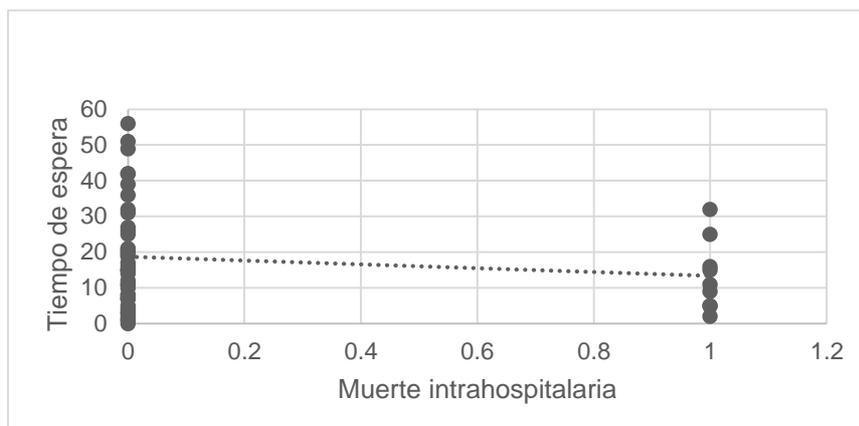
#### 3.3.1. Pruebas de asociación

**Tabla 20.** Resultados del test de correlación punto biserial en pacientes hospitalizados por El complicada en INCOR, 2011-17

		Tiempo de espera	Muerte Intrahospitalaria
<b>Tiempo de espera</b>	Correlación de Pearson	1	-0.148
	Sig. (bilateral)		0.304
	N	51	50
<b>Muerte Intrahospitalaria</b>	Correlación de Pearson	-0.148	1
	Sig. (bilateral)	0.304	
	N	50	56

La tabla 20 muestra los resultados de la prueba de Correlación punto biserial. Se obtuvo un índice de correlación ( $r_{pb}$ ) de  $-0.148$  (asociación débil, por tratarse de un valor bajo 0.3). Sin embargo, la significancia del índice para la variable Tiempo de espera es de 0.304 con respecto a la Muerte intrahospitalaria, siendo no significativa (mayor de 0.05).

**Gráfico 2.** Gráfico de la prueba de correlación punto biserial en pacientes hospitalizados por El complicada en INCOR, 2011-17



El gráfico derivado de la prueba de correlación punto biserial corrobora lo mostrado en la última tabla, observando tiempos de espera mayores y menores tanto en presencia como en ausencia de muerte intrahospitalaria.

**Tabla 21.** Resultados de la prueba de T de student en pacientes hospitalizados por El complicada en INCOR, 2011-17

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior	
<b>Tiempo de espera</b>	Se asumen varianzas iguales	1.601	0.212	1.040	48	0.304	5.398	5.191	-5.038	15.835
	No se asumen varianzas iguales			1.339	16.931	0.198	5.398	4.032	-3.111	13.908

Se ejecutó la prueba de t de Student para muestras independientes, a fin de corroborar los resultados mostrados, Nuevamente, sin significancia estadística (0.304).

### 3.3.2. Evaluación de predicción y capacidad discriminatoria

**Tabla 22.** Pruebas ómnibus de coeficientes del modelo en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
<b>Paso 1</b>	Paso	1.224	1	0.269
	Bloque	1.224	1	0.269
	Modelo	1.224	1	0.269

La tabla 22 muestra las pruebas ómnibus de coeficientes del modelo, como parte de la evaluación de regresión logística binaria. Se obtiene un valor estadísticamente no significativo (0.269), que puede traducirse como que el modelo diseñado no ayuda a predecir el evento.

**Tabla 23.** Resumen del modelo de regresión en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
<b>1</b>	45,915 <sup>a</sup>	0.024	0.040

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

La tabla 23 muestra el resumen del modelo de regresión, en función al R cuadrado de Nagelkerke, mostrando un valor de 0.040. Es decir, el evento (muerte intrahospitalaria) está explicado en un 4% por el tiempo de espera (no significativo).

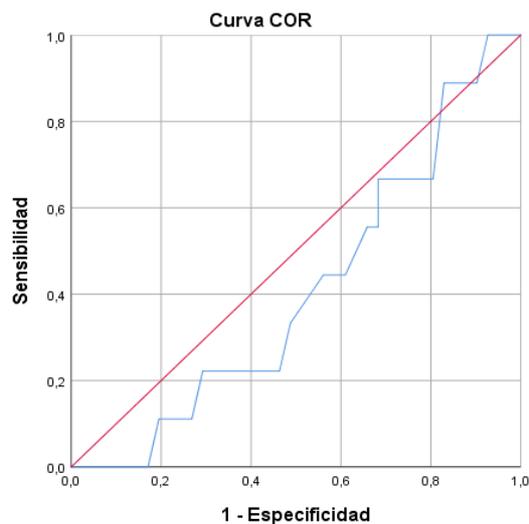
**Tabla 24.** Construcción de la ecuación representativa de la regresión logística binaria en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
<b>1<sup>a</sup></b>	Tiempo de espera	-0.033	0.032	1.059	1	0.303	0.968	0.909	1.030
	Constante	-0.997	0.582	2.933	1	0.087	0.369		

a. Variables especificadas en el paso 1: TIEMPO DE ESPERA.

La tabla 24 expone los valores que formarían parte de la ecuación que representa al modelo, obteniéndose un valor de  $\text{Exp}(B)$  de 0.968; es decir, una reducción de 0.32% de probabilidad de muerte intrahospitalaria por cada día de hospitalización transcurrido, aunque, nuevamente, en ausencia de significancia (0.303 para la variable tiempo de espera, mayor de 0.05).

**Gráfico 3.** Curva ROC del modelo propuesto, en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Se expone la curva ROC derivada del análisis de regresión logística binaria. Se aprecia una curva que no sobrepasa la línea roja (línea del azar), que se traduce en bajas Sensibilidad y Especificidad.

**Tabla 25.** Resultado del cálculo del área bajo la curva ROC en pacientes hospitalizados por EI complicada en INCOR, 2011-17

Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior

<b>0.408</b>	0.095	0.391	0.222	0.594
Las variables de resultado de prueba: TIEMPO DE ESPERA tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.				
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

La tabla 25 expresa el cálculo del Área bajo la curva ROC expuesta, con un resultado de 0.408 (40% de probabilidad de predecir un evento positivo, valor menor de 0.5, de lo que se deduce que la clasificación propuesta no tiene un poder discriminante. Por lo que el tiempo de espera no podría usarse para predecir el evento de muerte intrahospitalaria o su ausencia.

## **CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN**

El presente estudio reunió información de 60 pacientes, con una edad media de alrededor de 50 años, acorde con lo revisado en la literatura, que menciona un incremento progresivo en la edad promedio de afectación, secundaria a mayor frecuencia de la etiología degenerativa, envejecimiento poblacional, y ascenso en la relevancia de la enfermedad asociada a cuidados de la salud (3). La relación varón/mujer es de 2.0, valor cercano al 1.7 reportado en las revisiones (22).

El 65% de pacientes del estudio presentaban historia de cardiopatía, resultado esperable ya que estas, en base al flujo turbulento generado, pueden caer en el circuito fisiopatológico que subyace a la enfermedad (22). La valvulopatía aórtica toma un papel preponderante, representando el 15% de los pacientes con diagnóstico de Endocarditis infecciosa complicada, evidencia del aumento en la repercusión del compromiso degenerativo en la patogénesis de la enfermedad, siendo, mas bien, poca la relevancia de la historia de fiebre reumática en el presente estudio (en correlación con la edad promedio de la población de estudio) (3,22).

Por otro lado, el 43% de los pacientes estudiados presentaba algún defecto congénito. Este porcentaje es mayor al descrito en la literatura, como el 12%

mencionado en la cohorte presentada de la revista *'Nature'* (22, 28). En efecto, ya en esa revisión se hacía hincapié en la influencia que podría ejercer el hecho de corresponder las sedes de estudio a establecimientos de alta complejidad, elevando la relación observada con el desarrollo de la enfermedad. Esta probablemente sea la misma explicación del porcentaje encontrado en nuestro estudio.

La válvula aórtica bicúspide, por su parte, fue la patología congénita más frecuente. Pese a que la patología congénita cianótica es más descrita como asociación con la Endocarditis infecciosa (que no se observa en tal magnitud en nuestro estudio), si se menciona entre las afectaciones más frecuentes (32).

Con respecto al tipo de válvula sobre la que se asentó la infección, el 15% de pacientes portaba una válvula protésica, valor similar al reportado por la revista *'Nature'* (20%), reflejo del creciente empleo del intervencionismo terapéutico asociado a la enfermedad (22).

Con respecto al cuadro clínico, sabemos que la fiebre presenta la más alta sensibilidad según la literatura (hasta 90%). En nuestro estudio, también fue frecuente, con 19%; sin embargo, el soplo, como sumatoria del nuevo más el preexistente, con 19.5%, sería el más predominante (el segundo en frecuencia, también como la literatura menciona) (22).

Asimismo, corroboramos que la analítica laboratorial representa no mucho más que un apoyo, dirigido a definir la presencia de reactantes de fase aguda o de disfunción orgánica, llegando a valores importantes en pacientes de mayor compromiso sistémico (24).

En cambio, el hemocultivo si posee mayor valor, siendo el más importante resultado de laboratorio a estudiar. Pese a ello, el porcentaje de positividad alcanzado no llega al 50% (mucho menor que otras series) (3, 22, 26, 30), fenómeno debido, principalmente, al tiempo algunas veces muy prolongado entre el inicio de síntomas y el diagnóstico inicial, con el ingreso al instituto, habiendo recibido muchos pacientes durante ese lapso, uno o más cursos de terapia antibiótica, limitando la utilidad de este examen.

No obstante, tenemos algunos hallazgos interesantes dentro de los resultados positivos. Tal y como hemos podido revisar, el *S. epidermidis* predomina con claridad, situación compatible con las distintas revisiones, y compatible también con la frecuencia cada vez menor, del *S. Viridans*, y cada vez mayor de hongos y gramnegativos.

Dado que, como ya se mencionó, los pacientes con endocarditis infecciosa complicada ingresan al instituto ya con el diagnóstico establecido, el valor de la ecocardiografía trasciende lo diagnóstico para asumir un rol importante en la confirmación y, sobre todo, en la detección de complicaciones a fin de colaborar en la orientación terapéutica (47, 48). La tabla 9, en efecto, está enfocada en tal sentido, encontrándose principalmente a la insuficiencia valvular como la más frecuente. Si acaso sintetizáramos las principales complicaciones (e indicaciones quirúrgicas, en consecuencia) (5, 7, 20, 39, 54), podríamos apreciarlas en esta tabla. Es así que la disfunción valvular, principal condicionante de la falla cardíaca secundaria a endocarditis infecciosa, comprendería más de la tercera parte de complicaciones (reuniendo la perforación, rotura de cuerdas, disfunción protésica y demás), siendo seguida por el riesgo embólico, representado por vegetaciones de más de 10 mm (todas las encontradas cumplían ese criterio), y el absceso intracardíaco o afines, incluyendo abscesos, fístula y pseudoaneurisma.

La literatura ha reportado consistentemente el ascenso respecto a la frecuencia del compromiso infeccioso de la válvula aórtica. En efecto, el aumento de casos sobre enfermedad degenerativa, la mayor frecuencia en nuestro grupo de estudio de válvula bicúspide como cardiopatía congénita predominante, y la pobre presencia de enfermedad reumática, sostienen este hallazgo, el mismo que se asocia en forma coherente con la mayor asociación de la falla cardíaca (nuestra complicación más frecuente), con la afectación valvular aórtica (22).

En cuanto a las complicaciones prequirúrgicas, los trastornos de conducción fueron de llamativa relevancia en nuestro estudio. La tabla 11 nos habla de poco menos del 30%. Esta complicación es inespecífica y de múltiples causas, no solo

atribuible al absceso intracardíaco, que sería el factor más intrínsecamente relacionado a la infección *per se* (20, 24, 26). Así mismo, consistentemente, encontramos a la falla cardíaca en la cima de la lista de complicaciones preoperatorias (ya que también incluiría al choque cardiogénico), reforzando su papel como indicación quirúrgica principal. Si reunimos las tres tablas - 9, 10 y 11 – nuevamente estaríamos ante las tres principales indicaciones quirúrgicas: la falla cardíaca aguda, el riesgo embólico o embolismo (12% de pacientes con accidente cerebrovascular como complicación, así como la probable asociación con alguna proporción del 9.1% de casos de falla renal) y el absceso intracardíaco (responsable de la respuesta inflamatoria sistémica, también de la falla renal, y de alguna proporción de casos de choque séptico).

Como podría esperarse, entre los hallazgos anatómicos intraoperatorios destacan las vegetaciones; sin embargo, a diferencia de lo evidenciado en la ecocardiografía, no todas – 22 de 32 - cumplían criterios de riesgo embólico. En efecto, tal y como se expuso en la revisión teórica, la sensibilidad de este abordaje, principalmente el transtorácico, es limitada, sobre todo tratándose de válvulas porotésicas, situación que podría haber condicionado tal discrepancia con el hallazgo intraoperatorio. En cambio, la predominancia del compromiso valvular aórtico si se correlacionó adecuadamente entre el ultrasonido y la inspección intraoperatoria (47, 48).

Si analizamos la distribución de datos de cultivos intraoperatorios, en definitiva, notamos que constituye una deficiencia el solo haber obtenido muestras para cultivo valvular en el 57% de casos, siendo la mayoría de ellos, negativos.

Progresando hacia la respuesta a la pregunta de estudio, observamos una heterogeneidad tal, que la estancia hospitalaria también fue fluctuante, determinada principalmente por las diversas interurrencias que se presentaron durante la hospitalización, y el tiempo de espera hasta la cirugía.

Ya ingresando a la discusión de la respuesta a la pregunta de investigación, confrontando ambas variables principales, evidenciamos un tiempo de espera disperso, desde menos de 24 horas hasta más de un mes, inclusive, y una

mortalidad de 21%, similar a la reportada en la data de mortalidad durante la hospitalización (15 – 20%) (50). Respecto al tiempo de espera, podría deducirse que fue dependiente de planteamientos individualizados para cada uno, considerando que todos tenían indicación quirúrgica y esta fue efectivizada durante la hospitalización (en el marco de la guía americana) (49). En efecto, de acuerdo a la evolución de cada paciente, se fue programando su cirugía según su evolución.

Tal y como se hizo la acotación en la exposición de resultados, llama la atención encontrar tiempos de espera menores en el grupo de muerte intrahospitalaria. En primer lugar, si cotejamos los valores con lo planteado por la guía europea, coincidirían con el rango establecido para cirugías urgentes / electivas (tras 1 ó 2 semanas) (2); por lo tanto, esto podría derivar de una programación quirúrgica efectivizada tras un planteamiento de estabilización previa del paciente, con el objetivo de incrementar la duración de la antibioticoterapia y mejorar la condición hemodinámica, tomando en cuenta que la falla cardíaca es, como en otras latitudes, la indicación quirúrgica más frecuente, y podría buscarse respuesta a la terapia con diuréticos y vasodilatadores. Como hemos visto, esto podría aumentar el riesgo de extensión de la enfermedad y de aparición de nuevas complicaciones, así como reducir la probabilidad de éxito en la reducción de eventos embólicos (55).

En segundo lugar, tomando en consideración lo analizado en el acápite de complicaciones prequirúrgicas -asociadas a las indicaciones de cirugía- donde notamos un 12% de accidentes cerebrovasculares, tratándose de complicaciones ocurridas antes del acto operatorio y, por tanto, sucedidas antes de los 17 días de hospitalización en promedio (tiempo de espera medio), esto coincidiría con lo que la literatura describe, acerca de la predominancia de eventos embólicos durante la hospitalización temprana, principalmente durante la primera semana (26, 55). Estos eventos pudieron retrasar la cirugía, a fin de evitar su conversión hemorrágica.

Si analizamos los tiempos de espera promedio y sus desviaciones estándar, notamos que, además de tenerse medias menores en el grupo de mortalidad

intrahospitalaria, los tiempos de espera máximos tuvieron una diferencia interesante (56 días en el grupo sobreviviente, aunque dato extremo, y 32 en el grupo de mortalidad), al igual que sus desviaciones estándar, lo que apunta a una tendencia a mejor sobrevida tras mayores tiempos de espera.

La prueba de correlación punto biserial, útil para demostrar asociación estadísticamente significativa entre una variable cuantitativa y una cualitativa dicotómica, como este caso, no fue capaz de rechazar la hipótesis nula, dado un valor de  $p$  mucho mayor de 0.05. El gráfico derivado de la prueba, por su parte, representa claramente este resultado, y se asemeja al diagrama de cajas explicado previamente. Se efectuó una prueba de muestras independientes ( $t$  de student), con el mismo resultado: además, en su cuadro descriptivo, nuevamente, se notó mayor muerte intrahospitalaria ante tiempos de espera menores, aunque sin significancia estadística.

El objetivo de realizar el análisis de regresión logística binaria consistía en analizar un punto de corte estadísticamente significativo (se asume, habiéndose demostrado significancia en el análisis bivariado previo), para establecer, mediante la obtención de sensibilidad, especificidad, y capacidad discriminativa (área bajo la curva ROC), la capacidad predictiva del tiempo de espera en sí misma y, potencialmente, como parte de una ecuación predictiva, en conjunto con otras variables a estudiar posteriormente. Pese a no resultar significativo el primer análisis, se efectuó el segundo para llevar a cabo un análisis complementario.

Este análisis tiene algunas partes secuenciales. Inicialmente, las pruebas ómnibus de coeficientes del modelo buscan demostrar, mediante un análisis vía chi-cuadrado, que el modelo diseñado (basado en el tiempo de espera) ayuda a explicar el evento (muerte intrahospitalaria). Fundamentalmente, el valor de  $p$  debe ser menor de 0.05 para concluir eso. Tal fenómeno no ocurre, siendo este valor de 0.269, por lo que el modelo no ayuda a explicarlo.

El siguiente paso consiste en plantear el resumen del modelo, enfocándonos, sobre todo, en la variable  $R$  cuadrado de Nagelkerke, empleada para exponer el

porcentaje de explicación del evento en función del tiempo de espera, en este caso. El 4% obtenido es, claramente, no significativo.

Posteriormente, se plantea la ecuación diseñada en la que, al igual que en pasos previos, importa la significancia, nuevamente mayor de 0.05.

Finalmente, se expone la curva ROC y el cálculo del área bajo la curva, que resultó menor de 0.5; es decir, sin poder discriminante, o sin utilidad para predecir el evento, al menos por sí mismo.

Como posibles explicaciones a este fenómeno, tenemos al número relativamente reducido de pacientes, lo que aumenta la probabilidad de obtención de resultados no significativos, y la ya mencionada heterogeneidad en la presentación clínica de cada paciente, en función al substrato de riesgo, así como las distintas formas de evolución clínica.

Las diferentes calculadoras de riesgo establecidas en la literatura y mencionadas en el marco teórico, no incluyen directamente el tiempo de espera como parte de su cálculo, salvo alguna inclusión de categorías de urgencia o emergencia quirúrgica, derivadas principalmente de la estabilidad del paciente (52, 53).

Por otra parte; no obstante la ausencia de significancia, es posible visualizar cierta tendencia a menor mortalidad cuanto más tiempo a pasado desde el acto quirúrgico. Analizando esto, podemos mencionar que el riesgo de mortalidad asociado al retraso del acto operatorio se sustenta en la progresión de la falla cardíaca pese a la terapia de estabilización y el riesgo embólico, principalmente neurovascular, predominante, sobre todo, durante la primera semana tras el inicio de la terapia antibiótica, siendo este el principal sustento de la discrepancia el los tiempos de espera (11). En tal sentido, con respecto a esto último, hubo, por un lado, poca frecuencia de accidentes cerebrovasculares, al menos los de naturaleza clínica (no se tiene el dato sobre si a todos los pacientes se les practicó una tomografía cerebral, para descartar los embolismos subclínicos), alcanzando un 12%, frente a un 20 a 50% reportado en la literatura (20). Si añadimos a esto, la menor afectación mitral que aórtica, y a la eficiente terapia

de falla cardíaca aguda, podrían explicar la presencia de un grupo relativamente estabilizado de pacientes que, ante descompensación más temprana, ingresaron a sala de operaciones, con mayor riesgo de mortalidad que aquellos que se mantuvieron estabilizados hasta alcanzar parámetros considerados más óptimos para su ingreso a cirugía.

Dentro de las ventajas del estudio, este ofrece importante cantidad de información sobre los pacientes en estudio, a manera de registro, permitiendo mayor análisis futuro sobre las distintas variables que de él forman parte, con la posibilidad de buscar asociaciones entre ellas y, principalmente, con la mortalidad.

Dentro de sus desventajas, no se cuenta datos precisos, derivados de juntas médicas prequirúrgicas, por ejemplo, de la indicación exacta de cirugía, habiéndose planteado estas en función a las complicaciones prequirúrgicas, que coinciden con las indicaciones establecidas en la literatura, Así mismo, no hay datos precisos sobre la temporalidad de la ocurrencia de los eventos cerebrovasculares, considerando que el momento en que ocurrieron es de gran valor añadido al análisis en cuestión.

## CONCLUSIONES

Un mayor tiempo de espera para la cirugía no se correlaciona significativamente a mayor mortalidad intrahospitalaria en nuestra población de estudio; sin embargo, existe cierta tendencia a considerar que a mayor tiempo de espera, podría reducirse la mortalidad

Las conclusiones específicas son las siguientes:

- a. Se trató de una población predominantemente masculina, hipertensa y con cardiopatía previa como factores de riesgo asociados más frecuentes, así como válvula aórtica bicúspide como la cardiopatía congénita más prevalente. La clínica más relevante fue la sensación de alza térmica, el hemocultivo fue en su mayoría negativo y la válvula más afectada, la aórtica.
- b. Los trastornos del ritmo constituyeron la principal complicación preoperatoria y la disfunción renal, la postoperatoria.
- c. La falla cardíaca congestiva constituyó la principal indicación quirúrgica en estos pacientes. La frecuencia de eventos cerebrovasculares fue menor a la que menciona la literatura.

## RECOMENDACIONES

1. Realizar mayores estudios, tal vez incluyendo otros establecimientos de tercer nivel, a fin de aumentar el número de pacientes incluidos, a fin de reforzar o corregir los resultados y conclusión aquí expuestos.
2. En base a asociaciones entre las distintas variables descritas en el presente, con el propósito de enriquecer la información sobre nuestros pacientes con endocarditis infecciosa, plantear la elaboración de una calculadora de riesgo propia.
3. Ampliar información acerca de la temporalidad de los eventos embólicos y las indicaciones quirúrgicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(6):630–44.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, *European Heart Journal.* 2015. 3075–3123 p.
3. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim [Internet].* 2016;2:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.59>
4. Jamil M, Sultan I, Gleason TG, Navid F, Fallert MA, Suffoletto MS, et al. Infective endocarditis: Trends, surgical outcomes, and controversies. *J Thorac Dis.* 2019;11(11):4875–85.
5. Flores P, González N, Betancourt P, Berho J, Astudillo C, García C, et al. Endocarditis Infecciosa: caracterización clínica de la enfermedad. Revisión de casos de los últimos 5 años. *Rev Chil Cardiol.* 2017;36(1):34–40.
6. Ameijeiras ÁH, Rodríguez RL, Framil MR, Lado FL. Estudio retrospectivo de la endocarditis infecciosa en diferentes grupos de riesgo. *Rev Med Chil.* 2007;135(1):11–6.
7. Romaní F, Cuadra J, Atencia F, Vargas F, Canelo C. Infective endocarditis: retrospective analysis at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza between 2002 and 2007. *Rev Peru Epidemiol.* 2009;13:2002–7.
8. Sánchez E, Gutiérrez C. Evolución y letalidad por endocarditis infecciosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *An la Fac Med.* 2013;67(2):125.

9. Tam DY, Yanagawa B, Verma S, Ruel M, Fremes SE, Mazine A, et al. Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* [Internet]. 2018;34(9):1185–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.010>
  
10. Chen CC, Wu VCC, Chang CH, Chen CT, Hsieh PC, Liu ZH, et al. Long-term Outcome of Neurological Complications after Infective Endocarditis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60995-3>
  
11. Venn RA, Ning MM, Vlahakes GJ, Wasfy JH. Surgical timing in infective endocarditis complicated by intracranial hemorrhage. *Am Heart J* [Internet]. 2019;216:102–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.07.011>
  
12. 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.
  
13. Sorabella RA, Han SM, Grbic M, Wu YS, Takyama H, Kurlansky P, et al. Early Operation for Endocarditis Complicated by Preoperative Cerebral Emboli Is Not Associated With Worsened Outcomes. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2015;100(2):501–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.03.078>
  
14. 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.
  
15. Lim GB. Valvular disease: Benefit of early surgery for infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):184.
  
16. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al. Impact

- of early valve surgery on outcome of staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: Analysis in the international collaboration of endocarditis-prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):741–9.
17. Huuskonen A, Vento A, Raivio P. Outcome of early vs delayed surgery for infective mitral endocarditis. *J Card Surg*. 2019;34(8):700–7.
  18. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1241-1258.e29.
  19. Wang A, Chu VH, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J [Internet]*. 2019;210:108–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.01.004>
  20. McDonald JR. Acute Infective Endocarditis. *Infect Dis Clin North Am [Internet]*. 2009;23(3):643–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.013>
  21. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. *Emerg Med Clin North Am [Internet]*. 2018;36(4):645–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.002>
  22. Fowler VG, Bayer AS, Baddour LM. Infective Endocarditis. In: *Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set [Internet]*. Twenty-Six. Elsevier Inc.; 2020. p. 419-428.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53266-2.00067-9>
  23. Njuguna B, Gardner A, Karwa R, Delahaye F. Infective Endocarditis in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin [Internet]*. 2017;35(1):153–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.08.011>

24. Faza N, Shah T. Endocarditis and endocarditis prophylaxis [Internet]. Fifth Edit. *Cardiology Secrets*. Elsevier Inc.; 2017. 309–320 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-47870-0.00034-9>
25. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, & national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713–22.
26. Bray CL. Infective endocarditis. In: Update [Internet]. Elsevier; 2019. p. 465–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-71184-5.00033-1>
27. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015;12(12):689–710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.161>
28. Montanaro C, Dimopoulos K, Shore DF. Infective endocarditis in patients with congenital heart disease: When, where and how. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;249:171–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.186>
29. Van Der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011;8(1):50–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.166>
30. Blue SR, Wyatt CM, Coffman TJ. Endocarditis. *Netter's Infect Dis*. 2012;190–201.
31. Vali P, Lakshminrusimha S, Pelech A, Underwood M, Ing F. Patent ductus arteriosus in preterm infants: is early transcatheter closure a paradigm shift? *J Perinatol* [Internet]. 2019;39(11):1449–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0506-7>

32. Cahill TJ, Jewell PD, Denne L, Franklin RC, Frigiola A, Orchard E, et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study. *Am Heart J* [Internet]. 2019;215:70–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.05.014>
33. Mylotte D, Rushani D, Therrien J, Guo L, Liu A, Guo K, et al. Incidence, Predictors, and Mortality of Infective Endocarditis in Adults With Congenital Heart Disease Without Prosthetic Valves. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017;120(12):2278–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.051>
34. Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;249(December 2014):161–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.035>
35. Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, Van Der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Veen G, et al. Turning 18 with congenital heart disease: Prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1926–34.
36. Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M. Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge? *J Cardiol* [Internet]. 2019;73(2):126–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.007>
37. Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, Picard MH, Santana O. Surgical Versus Medical Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis: A Meta-Analysis of 32 Studies. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017;103(3):991–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.09.083>
38. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Mcgurk M, Shanson D, Prendergast B, et al. Guidelines on prophylaxis to prevent infective endocarditis. *Br Dent J*. 2016;220(2):51–6.

39. Oyonarte M, Montagna R, Braun S, Rojo P, Jara JL, Cereceda M, et al. Endocarditis infecciosa: Características clínicas, complicaciones y mortalidad en 506 pacientes y factores pronósticos de sobrevivida a 10 años (1998-2008). estudio cooperativo nacional en endocarditis infecciosa en Chile (ECNEI-2). *Rev Med Chil.* 2012;140(12):1517–28.
40. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(4):203–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>
41. Lee AS, De Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(May):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
42. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM, et al. *Candida* infective endocarditis: An observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):2365–73.
43. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, et al. Mechanisms of infective endocarditis: Pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014;11(1):35–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2013.174>
44. Hashem YA, Amin HM, Essam TM, Yassin AS, Aziz RK. Biofilm formation in enterococci: Genotype-phenotype correlations and inhibition by vancomycin. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–12.
45. Bao K, Bostanci N, Thurnheer T, Grossmann J, Wolski WE, Thay B, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* H-NS promotes biofilm formation and alters protein dynamics of other species within a polymicrobial oral biofilm. *npj Biofilms Microbiomes* [Internet]. 2018;4(1):1–11. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-018-0055-4>

46. Snipsøy MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;202(2016):564–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.028>
47. Mgbojikwe N, Jones SR, Leucker TM, Brotman DJ. Infective endocarditis: Beyond the usual tests. *Cleve Clin J Med*. 2019 Aug 1;86(8):559–67.
48. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):e1–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30141-4)
49. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Vol. 132, *Circulation*. 2015. 1435–1486 p.
50. Lin CY, Lu CH, Lee HA, See LC, Wu MY, Han Y, et al. Elderly versus non-elderly patients undergoing surgery for left-sided native valve infective endocarditis: A 10-year institutional experience. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
51. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. *Am J Med*. 2007 Apr;120(4).
52. López Díaz J, Fernández-Hidalgo N, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, et al. Internal and external validation of a model to predict adverse outcomes in patients with left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2011;97(14):1138–42.
53. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic

- role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013 Jun 14;34(23):1749–54.
54. 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.
55. San Román JA, Vilacosta I, López J, Sarriá C. Critical Questions About Left-Sided Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1068–76.
56. 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).
57. 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 Jul 15;175(1):133–7.
58. 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*. 2017 Sep 1;103(18):1435–4

# ANEXO I: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

## I. Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados

### a. El definida

#### Crterios patológicos

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

#### Crterios clínicos

- 2 criterios mayores o
- 1 criterio mayor y 3 criterios menores o 5 criterios menores

### b. El posible

1 criterio mayor y 1 criterio menor o 3 criterios menores

### c. El descartada

- Diagnóstico alternativo firme o
- Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico  $\leq$  4 días o
- Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico  $\leq$  4 días o
- No se cumplen los criterios de posible EI ya indicados

EI: endocarditis infecciosa. Adaptado de: Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.

## II. Definiciones de los términos usados en los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

### Crterios mayores

#### 1. Hemocultivos positivos para EI

a. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados:

*Streptococcus viridans*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o

b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos:

- Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo  $>$  12 h o
- En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 h entre la primera y la última muestra)

c. Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos IgG de fase I  $>$  1:800

#### 2. Pruebas de imagen positivas para EI

a. Ecocardiograma positivo para EI:

- Vegetaciones
- Absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca Perforación valvular o aneurisma
- Dehiscencia parcial nueva o válvula protésica

b. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por  $^{18}$ F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos

c. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca

### Crterios menores

1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral

2. Fiebre, definida como temperatura  $>$  38 °C

3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway

4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth factor reumatoide

5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI

EI: endocarditis infecciosa; FDG: fluorodesoxiglucosa; HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*; Ig: inmunoglobulina; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada. Adaptado de: Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.

### 3. Propuesta de regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa en los pacientes críticos agudos (antes de la identificación del patógeno)<sup>a</sup>

Antibiótico	Dosis y vía	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>	Comentarios
<b>Endocarditis en válvula nativa o endocarditis tardía en válvula protésica (≥ 12 meses tras la cirugía) adquirida en la comunidad</b>				
Ampicilina con (Flu)cloxacilina u oxacilinacon	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	IIa	C	El tratamiento de los pacientes con EI que tengan hemocultivo negativo se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis			
Vancomicina con Gentamicina	30-60 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	IIb	C	Para pacientes alérgicos a la penicilina
<b>EVP temprana (&lt; 12 meses tras la cirugía) o endocarditis nosocomial y no nosocomial asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos</b>				
Vancomicina con Gentamicina con Rifampicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis 900-1.200 mg i.v. u oral divididos en 2 o 3 dosis	IIb	C	La rifampicina solo está recomendada para EVP y debe iniciarse 3-5 días después que la vancomicina, según la recomendación de algunos expertos. Para la EVN asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos en un contexto de prevalencia de infecciones por <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina > 5%, algunos expertos recomiendan la combinación de cloxacilina más vancomicina hasta conseguir la identificación final de <i>S. aureus</i>

EVN: endocarditis en válvula nativa; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; PVE: endocarditis en válvula protésica.

<sup>a</sup>Si los hemocultivos iniciales son negativos y no hay respuesta clínica, considérese como etiología la EI de hemocultivo negativo y la posibilidad de cirugía para el diagnóstico molecular y el tratamiento. En estos casos, se tiene que tener en cuenta ampliar el espectro antibiótico a patógenos con hemocultivos negativos (doxiciclina, quinolonas).

<sup>b</sup>Clase de recomendación.

<sup>c</sup>Nivel de evidencia.

Adaptado de: Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.

### 4. Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa izquierda (endocarditis en válvula nativa y endocarditis en válvula protésica)

Indicaciones de cirugía	Momento <sup>a</sup>	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
<b>1. Insuficiencia cardiaca</b>			
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergencia	I	B
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B
<b>2. Infección incontrolada</b>			
Infección localmente incontrolada (absceso, seudoaneurisma, fístula, vegetación grande)	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multiresistentes	Urgente/ electiva	I	C
Hemocultivos persistentemente positivos pese a los adecuados tratamiento antibiótico y control de los focos metastásicos sépticos	Urgente	IIa	B
EVP causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK	Urgente/ electiva	IIa	C
<b>3. Prevención de embolias</b>			
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes > 10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado	Urgente	I	B
EVN aórtica o mitral con vegetaciones > 10 mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	IIa	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas muy grandes (> 30 mm)	Urgente	IIa	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes (> 15 mm) y sin otra indicación para cirugía <sup>a</sup>	Urgente	IIb	C

EI: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*,

*H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium homini* *ikenellacorrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*; IC: insuficiencia cardíaca.

\*Cirugía de emergencia: cirugía que se lleva a cabo en las primeras 24 h; cirugía urgente: la que se lleva a cabo en pocos días; cirugía electiva: la que se lleva a cabo después de al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias que respaldan las recomendaciones

<sup>d</sup>Se prefiere cirugía cuando sea factible un procedimiento que preserve la válvula nativa.

Adaptado de: Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.

## 5. Indicaciones del tratamiento quirúrgico en la endocarditis infecciosa derecha

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<p>Se debe considerar el tratamiento quirúrgico en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microorganismos difíciles de eliminar (p. ej., hongos persistentes) o bacteriemia durante más de 7 días (p. ej., <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonasaeruginosa</i>) a pesar de una terapia antibiótica adecuada o</li> <li>• Vegetaciones &gt; 20 mm en válvula tricúspide persistentes después de émbolos pulmonares recurrentes con o sin IC derecha concomitante o</li> <li>• IC derecha secundaria a insuficiencia tricuspídea grave con mala respuesta al tratamiento diurético</li> </ul>	Ila	C

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Adaptado de: Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.



- 6. Perforacion de velos
  - a. Si
  - b. No
- 7. Localizacion EI
  - a. Aortica
  - b. Mitral
  - c. Tricuspide
  - d. Pulmonar
- 8. Tipo de EI:
  - i. Monovalvular
  - ii. Multivalvular
  - iii. Protetica
  - iv. Asociada a dispositivos intracardiacos