

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

Universidad de Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE
LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA QUIRÚRGICA**

Alumno: Elena Rivero Fernández

Director: Luis Escosa Royo

Zaragoza, 13 de Agosto de 2012

ÍNDICE

• Resumen	Página 3
• Introducción	Página 4
• Métodos	Página 13
• Resultados	Página 15
• Discusión	Página 19
• Conclusiones	Página 25
• Bibliografía	Página 26

RESUMEN

Introducción: La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave cuya incidencia y mortalidad no se han modificado a pesar de los nuevos avances en el diagnóstico y el tratamiento. Nuestro objetivo fue estudiar las características de la enfermedad en nuestro medio.

Métodos: Con un diseño retrospectivo descriptivo se incluyeron todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente por sospecha de endocarditis desde enero de 2003 hasta enero 2009 (n=117). Obtuvimos la información clínica, datos de laboratorio, ecocardiográficos y del procedimiento quirúrgico a partir de las historias clínicas de los pacientes.

Resultados: Los pacientes analizados (n=55) fueron 72,2% varones y presentaron una edad media de 64,1±12,8 años. Como factores predisponentes encontramos EI previa 9,1%, válvula aórtica bicúspide 9,1%, prótesis valvulares 34,1%, marcapasos 15,9%, y valvulopatía 20,5%. Las presentaciones más habituales fueron la FOD 51,9% y la IC 32,7%. Los gérmenes más frecuentes fueron *S. aureus* 22,2%, *S. epidermidis* 20,4%, y *E. faecalis* 14,8%. De las vegetaciones objetivadas en la cirugía se visualizaron un 70,8% mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) y un 85,4% mediante ecocardiografía transesofágica (ETE). Los abscesos se diagnosticaron en un 55% mediante ETT y en un 81% mediante ETE. Los pseudoaneurismas se objetivaron en un 20% mediante ETT y en un 80% mediante ETE.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes eran varones de edad avanzada. La FOD fue la forma de presentación en más de la mitad de los casos. Los factores predisponentes más importantes fueron el material protésico, tanto prótesis valvulares como dispositivos intracardiacos, y las valvulopatía orgánica. El microorganismo más frecuente fue el estafilococo. La ecocardiografía fue esencial en el diagnóstico de la enfermedad, objetivando la gran mayoría de las vegetaciones. La ETE fue marcadamente más sensible que la ETT a la hora de diagnosticar abscesos y pseudoaneurismas.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección del endotelio cardíaco, que se asocia a un mal pronóstico, con elevadas morbilidad y mortalidad. A pesar de los importantes avances conseguidos tanto en el diagnóstico como en los procedimientos terapéuticos, su incidencia y mortalidad no se han modificado en las últimas décadas.

El endotelio valvular normal es resistente a la colonización e infección por bacterias circulantes. Sin embargo, la alteración mecánica del endotelio causada por un flujo sanguíneo turbulento, electrodos, catéteres, inflamación o cambios degenerativos, produce una endocarditis trombótica no bacteriana que se traduce en una lesión del endotelio seguida de una adherencia de plaquetas y fibrina y la exposición de proteínas de la membrana extracelular. Los microorganismos que circulan por el torrente sanguíneo en situación de bacteriemia, se adhieren al nido de plaquetas y fibrina originándose así el sustrato para el desarrollo de la EI (1).

La EI no es una enfermedad uniforme, sino que está presente en una diversidad de formas que varían según la manifestación clínica inicial, la cardiopatía subyacente, el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características del paciente. Por esta razón, la EI requiere un planteamiento común, con la participación de un equipo multidisciplinar integrado por cardiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y cirujanos cardíacos (14).

La incidencia de la EI se estima en 3-10 episodios/100.000 personas-años. Esta incidencia aumenta con la edad, siendo de 14,5 episodios/100.000 personas-años en pacientes entre 70 y 80 años de edad (1). Precisamente uno de los cambios más notables que se han producido en la epidemiología de la EI en los países desarrollados las últimas décadas es el aumento progresivo de la proporción de pacientes ancianos con esta enfermedad (6). La EI en ancianos, definida como aquella que afecta a mayores de 70 años, es cada vez más frecuente y está asociada a unas características específicas. Los pacientes de edad avanzada presentan un curso clínico más grave que se ha relacionado con síntomas iniciales insidiosos y un pronóstico tardío, y con una incidencia más elevada de patógenos más agresivos en esta cohorte. La fiebre es menos frecuente y la anemia más común en los pacientes ancianos, probablemente relacionado con la alta proporción de EI por *S. bovis*, ya que es frecuente que sufran lesiones de colon que pueden causar hemorragia oculta (1).

En todos los estudios epidemiológicos la proporción varones: mujeres es >2:1, aunque las razones se desconocen. Son escasos los trabajos que han estudiado la influencia del sexo en la EI, y además presentan resultados contradictorios (4,5). Se ha propuesto que factores hormonales podrían proteger a las mujeres del daño endotelial, aunque no se conocen con certeza las causas de esta diferencia (3). Las características clínicas de la EI son similares en varones y mujeres. Sin embargo, las mujeres se intervienen quirúrgicamente con menor frecuencia a pesar de una tasa similar de complicaciones severas durante la fase activa. Probablemente por eso, la mortalidad durante la fase activa de las mujeres con EI tiende a ser superior a la de los varones. Una vez superada la fase activa de la infección, el pronóstico a largo plazo es similar en ambos sexos (5).

El perfil epidemiológico de la endocarditis infecciosa ha cambiado sustancialmente en los últimos años, especialmente en los países industrializados. Clásicamente la EI afectaba mayoritariamente a adultos jóvenes con enfermedad valvular conocida (en su mayoría reumática), mientras que en la actualidad, predominan los casos en pacientes de edad avanzada, tanto en pacientes sin enfermedad valvular previa (degenerativa) como en los pacientes con válvulas protésicas, como resultado del aumento de los procedimientos invasivos con riesgo de bacteriemia (1). En los países desarrollados, el prolapso de la válvula mitral se considera hoy la enfermedad predisponente más frecuente en pacientes con EI (2). También ha aumentado la incidencia de EI en pacientes portadores de válvulas protésicas y dispositivos intracardiacos, ya sea marcapasos o desfibriladores implantables. Las cardiopatías congénitas son la base del 10% al 20% de los casos de EI. La incidencia de EI asociada a la asistencia sanitaria ha aumentado en los últimos años relacionada con un mayor uso de procedimiento invasivos con riesgo de bacteriemia. En este sentido es importante resaltar lo indispensable de las medidas asépticas durante la manipulación de los catéteres venosos y durante cualquier procedimiento invasivo con el fin de reducir la tasa de EI. En los países en vías de desarrollo persisten las pautas clásicas y la endocarditis en pacientes con valvulopatía reumática sigue siendo la forma más prevalente (1).

La naturaleza diversa y el perfil epidemiológico de la evolución de la EI aseguran que su diagnóstico siga siendo un desafío. Según la virulencia del microorganismo, las características del paciente, la valvulopatía predisponente y la ubicación de la infección, la EI puede presentarse como una infección aguda rápidamente progresiva con fiebre persistente, destrucción valvular y metástasis infecciosas, pero también como una

enfermedad crónica con febrícula y sin síntomas específicos, lo que dificulta el diagnóstico en muchas ocasiones.

Hasta el 90% de los pacientes presentan fiebre, a menudo asociada a síntomas sistémicos de escalofríos, disminución del apetito y pérdida de peso. Una presentación atípica es común en pacientes ancianos o en inmunodeficientes, en quienes la fiebre es menos frecuente que en los jóvenes. La aparición de un soplo cardíaco nuevo está presente hasta en el 85% de los pacientes, y se produce como resultado de la regurgitación valvular (1). Esto es menos frecuente en endocarditis asociadas a dispositivos intracardiacos y sobre válvulas derechas. Las vegetaciones endocárdicas dificultan la coaptación de las valvas o causan perforación o rotura de cuerdas produciendo una insuficiencia valvular que clínicamente se traduce en insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca como manifestación de la EI tiende a ser más frecuente en la afectación de la válvula aórtica (75%) que de la mitral (50%) o la tricúspide (20%) (14).

Las vegetaciones pueden desprender émbolos ocasionando embolias periféricas. Las embolias al cerebro, al pulmón o al bazo ocurren en el 30% de los pacientes, sobre todo cuando las vegetaciones son grandes y cuando la válvula afectada es la mitral. Los fenómenos vasculares e inmunológicos como las hemorragias en astilla, las manchas de Roth, los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y la glomerulonefritis continúan siendo comunes, aunque han disminuido debido al descenso de EI causada por estreptococos.

El agente etiológico más frecuente de la EI eran estreptococos del tipo *viridans*. En los últimos años, se ha observado un incremento de las EI causadas por patógenos cutáneos: estafilococos (principalmente *S. aureus* y *S. coagulasa-negativos*), en detrimento de las causadas por estreptococos orales. El aumento más alto de la EI por estafilococo se ha dado en Estados Unidos, donde la hemodiálisis crónica, la diabetes mellitus y los dispositivos intravasculares constituyen los tres factores principales asociados al desarrollo de EI por *Staphylococcus aureus*. En otros países, el factor predisponente fundamental para la EI por *S. aureus* puede ser el abuso de drogas por vía parenteral (1). En los países en vías de desarrollo, donde las afecciones reumáticas son todavía muy prevalentes, sigue predominando la EI causada por estreptococos orales (2).

Los hemocultivos positivos siguen siendo la piedra angular del diagnóstico y proporcionan bacterias vivas para la prueba de susceptibilidad. En la EI, la bacteriemia es casi constante, lo que tiene dos consecuencias; en primer lugar, no hay fundamento para el retraso de las muestras sanguíneas con el fin de hacerlas coincidir con los niveles más altos de la fiebre. Por otro lado, prácticamente todos los hemocultivos son positivos. Como resultado, un único hemocultivo positivo debe tratarse con cautela para verificar el diagnóstico de la EI.

En algunos casos los hemocultivos son negativos. Esto ocurre bien debido a la administración de antibióticos previamente a la extracción de las muestras o bien cuando la EI es causada por microorganismos exigentes como los bacilos gramnegativos del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*), *Brucella* u hongos. En estos casos en los que la proliferación es limitada en el cultivo convencional, son necesarias otras técnicas diagnósticas como la serología, inmunohistología o PCR.

La prueba de imagen fundamental en la EI es la ecocardiografía, tanto la transtorácica (ETT) como la transesofágica (ETE) son actualmente ubicuas y su eficacia en el diagnóstico y seguimiento de la EI está claramente reconocida. La ecocardiografía debe practicarse tan pronto como se sospeche la EI. Sin embargo, la utilidad de ambos modos de investigación se ve disminuida cuando se aplican de manera indiscriminada, y la aplicación adecuada en el contexto de simples criterios clínicos mejora el rendimiento diagnóstico. El paciente con bacteriemia por *S. aureus* es una excepción, y la ecocardiografía sistemática queda justificada a la vista de la frecuencia de la EI en este marco, la virulencia del organismo y sus efectos devastadores una vez que la infección intracardiaca se ha confirmado (1).

El hallazgo ecocardiográfico fundamental en el diagnóstico de la EI es la presencia de una masa móvil denominada vegetación localizada en una válvula nativa o protésica, o en el trayecto trazado por el chorro regurgitante. De los análisis de las series más importantes publicadas se desprende que la sensibilidad de la ETT para la detección de una vegetación oscila entre el 40-80%, alcanzando el 90-100% para la ETE.

Otros criterios importantes en el diagnóstico de EI son la evidencia de una zona cavitada compatible con un absceso o la presencia de un leak periprotésico. En ellos, la ETE ha demostrado también una utilidad diagnóstica significativamente superior a la ETT (10). La especificidad diagnóstica de la ecocardiografía es muy elevada, tanto por ETT como por ETE, siendo del 98 y 100% respectivamente. Cuando el ecocardiograma es negativo, existe un valor predictivo negativo de aproximadamente un 95% para el diagnóstico de EI. Sin embargo, si la sospecha clínica es elevada, se recomienda repetir el estudio aproximadamente en el plazo aproximadamente de una semana.

El electrocardiograma (ECG) puede revelar trastornos de la conducción que reflejan la extensión intramiocárdica de la infección y que comprenden desde la prolongación del intervalo PR hasta un bloqueo cardíaco completo. La aparición de un bloqueo auriculoventricular nuevo tiene un valor predictivo positivo del 77% para la formación de un absceso, con una sensibilidad del 42% (14).

Los datos de laboratorio reflejan a menudo una respuesta inflamatoria aguda inespecífica que se manifiesta por leucocitosis, anemia normocítica normocrómica, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), de la proteína C reactiva, del factor reumatoide e hipergammaglobulinemia. En los análisis de orina puede haber microhematuria, con o sin proteinuria (14).

Los criterios de Duke, basados en resultados clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos, ofrecen altas sensibilidad y para el diagnóstico de la EI. Recientes correcciones reconocen el papel de la fiebre Q (zoonosis mundial causada por *Coxiella burnetii*), que aumenta la prevalencia de la infección por estafilococo, el uso extendido de la ETE y los resultantes criterios de Duke modificados (9), como se conocen, se recomiendan ahora para la clasificación diagnóstica. A pesar de ello, quedan deficiencias claras y el juicio clínico sigue siendo esencial, sobre todo en los marcos donde la sensibilidad de los criterios modificados se ve disminuida, por ejemplo cuando los hemocultivos son negativos, cuando la infección afecta a la válvula protésica o al cable del marcapasos y cuando la EI afecta al corazón derecho (1).

Un tratamiento eficaz de la EI depende de que los fármacos antimicrobianos eliminen el agente causal. La cirugía contribuye eliminando el material infectado y drenando los

abscesos. Los mecanismos de defensa del huésped son de poca ayuda. Esto explica que los regímenes bactericidas sean más eficaces que la terapia bacteriostática en los experimentos tanto con animales como con humanos. Los aminoglucósidos actúan en sinergia con los inhibidores de la pared celular (p. ejemplo, los betalactámicos y los glucopéptidos) contra la actividad bactericida y son útiles para acortar la duración de la terapia y eliminar los microorganismos problemáticos (1).

El tratamiento con fármacos para la EI sobre válvula protésica debería durar más (al menos 6 semanas) que el de la endocarditis sobre válvula nativa (2-6 semanas), pero por lo demás son similares. El tratamiento antibiótico de la EI debe comenzarse de forma precoz, empírico hasta conocer el microorganismo causal. Es importante recordar que deben tomarse tres series de hemocultivos a intervalos de 30 minutos, antes del comienzo de los antibióticos.

En la actualidad, un 50% de los pacientes se someten a cirugía durante su hospitalización. Las razones para considerar una cirugía precoz en la fase activa, es decir, mientras el paciente todavía está recibiendo el tratamiento antibiótico, se basan en evitar la insuficiencia cardíaca progresiva y el daño estructural irreversible causado por una infección grave y prevenir la embolia sistémica. En algunos casos, la cirugía debe practicarse de emergencia (en las primeras 24 h) o de urgencia (en los primeros días), sin tomar en cuenta la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos, la cirugía puede posponerse para permitir 1-2 semanas de tratamiento bajo atenta observación clínica y ecocardiográfica antes de que se lleve a cabo el procedimiento quirúrgico electivo (1). Por otro lado, el tratamiento quirúrgico durante la fase activa de la enfermedad está asociado a un riesgo importante. Pocos pacientes ancianos son tratados con cirugía, probablemente en relación con un mayor riesgo operativo relacionado con la edad avanzada y la frecuente comorbilidad. Sin embargo, la edad *per se* no es una contraindicación para el tratamiento quirúrgico de la EI. Es importante individualizar los casos y consultar cuanto antes con un cirujano cardíaco para determinar el mejor planteamiento terapéutico.

Según la ubicación de la infección y la presencia o ausencia de material extraño intracardiaco la endocarditis puede clasificarse en 4 categorías: EI sobre válvula nativa izquierda, EI sobre válvula protésica izquierda, EI derecha y EI relacionada con los dispositivos intracardiacos (ésta incluye la EI que se desarrolla sobre los cables de

marcapasos o desfibriladores implantables). En relación al tipo de adquisición, se pueden identificar las siguientes situaciones: EI adquirida en la comunidad, EI asociada a la asistencia sanitaria y EI en los adictos a drogas por vía parenteral (1).

La EI sobre prótesis valvular es la forma más grave de EI y ocurre en un 1-6% de los pacientes con prótesis valvulares (1). La incidencia de la EI protésica ha aumentado hasta constituir el 10-20% de los casos de EI. El riesgo es similar en las válvulas mecánicas y protésicas (14). Se distingue entre EI sobre prótesis precoz que es la que ocurre en los 2 primeros meses tras la intervención quirúrgica, y la EI sobre prótesis tardía, que es aquella que aparece a partir de los 2 meses tras la cirugía valvular. La patogenia difiere según el tipo de contaminación y el tipo de válvula protésica. La EI precoz se asocia habitualmente con la contaminación intraoperatoria y la infección nosocomial. En la EI tardía el mecanismo es similar al de la EI sobre válvula nativa. En la EI sobre prótesis valvular, la presentación clínica suele ser atípica, especialmente en el primer periodo postoperatorio, en el que son comunes la fiebre y los síndromes inflamatorios en ausencia de EI. El diagnóstico de la EI sobre prótesis, al igual que la EI sobre válvula nativa, se basa principalmente en los resultados de la ecocardiografía y de los hemocultivos, sin embargo, con frecuencia ambos son negativos en la EI sobre prótesis. En este tipo de EI las infecciones por estafilococos y por hongos son más frecuentes que en la EI sobre válvula nativa, lo que implica un aumento de la mortalidad. La EI sobre prótesis complicada, la causada por estafilococos y la precoz, están asociadas a un peor pronóstico si se tratan sin cirugía, y deben manejarse de manera agresiva. Los pacientes con EI sobre prótesis tardía no complicada y no causada por estafilococos pueden manejarse de manera conservadora con un seguimiento estrecho.

La endocarditis sobre dispositivos cardíacos, ya sea marcapasos o desfibriladores implantables, está aumentando en la práctica clínica debido al creciente número de dispositivos que se implantan (14). La EI sobre dispositivo que ocurre en los 2 primeros meses tras el implante se debe probablemente a una siembra microbiana intraoperatoria directa. El pronóstico es malo, entre otros motivos porque frecuentemente ocurre en pacientes ancianos con comorbilidades. En la mayoría de los pacientes, debe tratarse con una terapia antibiótica prolongada y la extracción del dispositivo (1).

La EI derecha causa un 5-10% de los casos de EI (1). Aunque puede presentarse en pacientes con marcapasos, desfibrilador implantable o catéter venoso central, esta situación se observa más frecuentemente en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), sobre todo en aquellos seropositivos al VIH con una inmunodeficiencia avanzada. Algunas de las hipótesis patofisiológicas subyacentes a la EI derecha en los ADVP son daño en las válvulas derechas causado por material particulado inyectado por mala higiene de la inyección, soluciones de drogas contaminadas y anomalías de la función inmunitaria. Las manifestaciones habituales de la EI derecha son fiebre persistente, bacteriemia y múltiples émbolos pulmonares sépticos, que pueden manifestarse junto con dolor torácico, tos o hemoptisis. Normalmente, la ETE permite la valoración del grado de afección de la tricúspide debido a la ubicación anterior de esta válvula y a las habituales vegetaciones grandes. Sin embargo, la ETE es más sensible en la detección de las vegetaciones pulmonares y de los abscesos. El pronóstico de la EI derecha es relativamente bueno, con una tasa de mortalidad en hospital inferior al 10%.

El principio de la profilaxis para la EI se desarrolló con base en los estudios observacionales a principios del siglo XX. La hipótesis fundamental se basa en el supuesto de que la bacteriemia posterior a los procedimientos médicos puede causar EI, especialmente en pacientes con factores predisponentes, y que los antibióticos profilácticos pueden prevenir la EI en esos pacientes minimizando o previniendo la bacteriemia o alterando las propiedades bacterianas para reducir la adherencia bacteriana en la superficie endotelial.

En las últimas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) del 2009 (1) se propone evitar el uso indiscriminado de antibióticos puesto que no hay evidencia suficiente que respalde la necesidad y la eficacia de la profilaxis de la EI. En resumen propone la limitación de la profilaxis antibiótica a los pacientes de mayor riesgo, entre los que se incluyen pacientes portadores de válvula protésica, aquellos con antecedentes de EI previa y pacientes con cardiopatías congénitas complejas, que se sometan a procedimientos dentales de alto riesgo. En las guías de práctica clínica de la American Heart Association (AHA) recomiendan también la profilaxis en los trasplantados cardíacos que desarrollan valvulopatía. La profilaxis no se recomienda en procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinales, genitourinarios, dermatológicos o traumatológicos, salvo cuando existe infección activa en la zona de manipulación.

La tasa de mortalidad hospitalaria de pacientes con EI oscila entre el 9,6 y el 26%, pero difiere de manera considerable de un paciente a otro. El pronóstico en la EI se ve influido por cuatro factores principales: las características del paciente, la presencia o ausencia de complicaciones, el organismo infeccioso y los resultados ecocardiográficos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca, complicaciones perianulares o infección por *S. aureus* tienen el mayor riesgo de muerte y precisan de cirugía en la fase activa de la enfermedad. Cuando se dan tres de estos factores, el riesgo de muerte alcanza el 79% (1). La edad avanzada, un alto grado de comorbilidad, la diabetes insulino dependiente, una función ventricular izquierda reducida, la insuficiencia renal y el ictus también son indicadores de un mal pronóstico hospitalario. La EI sobre válvula protésica también se asocia a un mal pronóstico con una mortalidad entre el 20 y el 40%.

La supervivencia a largo plazo es de un 60-90% a los 10 años. Los principales factores que determinan la mortalidad a largo plazo son la edad, la comorbilidad y la insuficiencia cardíaca, lo que indica que la mortalidad a largo plazo está relacionada con las enfermedades subyacentes, más que con la propia EI (1).

El objetivo de nuestro estudio fue estudiar las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y la correlación de los hallazgos ecocardiográficos con los quirúrgicos de los pacientes con EI intervenidos quirúrgicamente en nuestro medio, dado que es una enfermedad cuyo perfil epidemiológico y clínico está en constante cambio y conocerlo es indispensable para el correcto diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

MÉTODOS

Con un diseño retrospectivo descriptivo se incluyeron todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente en nuestro centro (Hospital Universitario Miguel Servet) por sospecha de endocarditis infecciosa durante 6 años (desde Enero de 2003 hasta Enero de 2009) con un total de 117 casos.

Nuestro hospital es un centro de tercer nivel y es el hospital de referencia para cirugía cardiovascular de la Comunidad de Aragón de tal forma que el 45% de los pacientes procedían de otros centros hospitalarios. Esto implica que hasta un 5% de las pruebas diagnósticas no se realizaron en nuestro hospital y por tanto los datos que tenemos de ellas son en muchos casos insuficientes. La tabla 1 muestra la distribución de la procedencia de los pacientes incluidos en el estudio. Los enfermos procedían del servicio de Medicina Interna, del Servicio de Cardiología o de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1. Hospitales de procedencia de los pacientes incluidos en el estudio

Procedencia	Porcentaje (%)
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)	54,5
Hospital San Jorge (Huesca)	10,9
Hospital Clínico Universitario (Zaragoza)	10,9
Hospital Obispo Polanco (Teruel)	9,1
Hospital General de la defensa (Zaragoza)	7,2
Hospital Royo Villanova (Zaragoza)	3,6
Hospital de Barbastro	3,6
Hospital Ernest Lluch (Calatayud)	1,8
MAZ (Zaragoza)	3,6
Hospital de Soria	1,8
Hospital Provincial (Zaragoza)	1,8

Los antecedentes personales, el diagnóstico de cardiopatía predisponente y los hallazgos microbiológicos se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes. La muerte precoz se definió como la que tuvo lugar durante la fase hospitalaria. Se analizaron los hallazgos (vegetaciones, abscesos, pseudoaneurismas) obtenidos mediante ecocardiografía, tanto por ETT como por ETE, comparándolos con los encontrados durante la intervención quirúrgica que quedaron reflejados en el protocolo quirúrgico.

Las indicaciones de cirugía fueron: aparición de insuficiencia cardíaca severa por disfunción valvular o protésica, persistencia de la sepsis a pesar de tratamiento antibiótico correcto, aparición de complicaciones locales tales como abscesos, pseudoaneurismas y fístulas, embolias repetidas y en casos causados por gérmenes agresivos que generalmente no responden a antibióticos, como hongos, *Coxiella* y *Brucella*. Las indicaciones de cirugía no difirieron a lo largo del estudio

Para la realización del análisis de datos se excluyeron aquellos casos en los que no pudimos obtener más del 10% de las variables, quedando una muestra (n) de 55 pacientes. Las variables continuas con distribución normal se expresan como la media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan en valor absoluto (porcentaje).

RESULTADOS

Las principales características clínicas de la cohorte se muestran en la tabla 2. Los pacientes analizados fueron 72,2% varones y 27,8% mujeres, con una relación varones:mujeres de 2,6:1. La edad media de los pacientes fue de 64,1±12,8 años.

Respecto a los antecedentes personales, 20,4% eran diabéticos, 25,9% dislipémicos, 50% hipertensos, 9,3% EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) y 15,4% presentaban cardiopatía isquémica, entre los que 5,8% contaba con antecedentes de ICP (Intervencionismo Coronario Percutáneo) y 11,5% de PAC (Puentes Aorto-Coronarios).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes

Variable	Porcentaje (%)
Sexo masculino	72,2
Sexo femenino	27,8
DM	20,4
Dislipemia	25,9
Hipertensión arterial	50
EPOC	9,3
C. isquémica	15,4
ICP previa	5,8
PAC	11,5

Los factores predisponentes para desarrollar endocarditis infecciosa quedan reflejados en la tabla 3. Encontramos EI previa y válvula aórtica bicúspide en 9,1% respectivamente. El material protésico fue en conjunto el factor predisponente más importante constatándose en el 50% de los casos, de los que el 34,1% eran prótesis valvulares y el 15,9% dispositivos intracardiacos. Los pacientes con valvulopatía previa constituían el 20% de los casos, de la que 11,4% era aórtica y 9,1% mitral. En un 9,1% no existía cardiopatía predisponente.

Tabla 3. Factores predisponentes de los pacientes

Factor predisponente	Porcentaje (%)
Ninguno	9,1
Prótesis valvular	34,1
Endocarditis previa	9,1
Aorta bicúspide	9,1
Valvulopatía mitral	9,1
Valvulopatía aórtica	11,4
Marcapasos y desfibriladores implantables	15,9

De los pacientes analizados el 21,2% presentaron antecedentes de patología digestiva, con procedimientos endoscópicos digestivos en los 6 meses previos a la EI en un 78,7% de los mismos, lo que supone antecedentes de endoscopia digestiva en los 6 meses previos al desarrollo de la EI en un 16,7% del total de los pacientes. No disponemos de datos de antecedentes de manipulaciones dentales, genitourinarias ni del tracto respiratorio.

La tabla 4 expone las distintas formas de presentación clínica que se dieron en los pacientes del estudio. Las formas de debut clínico más habituales fueron la fiebre de origen desconocido (FOD) 51,9% y la insuficiencia cardiaca 32,7%. Otros síntomas al diagnóstico menos frecuentes fueron soplo previamente no conocido en un 3,8% de los casos y dolor torácico, derrame pericárdico o embolia en un 1,9% cada uno. La muerte en el primer mes se produjo en el 18,5% de los pacientes.

Tabla 4. Formas de presentación clínica

Presentación clínica	Porcentaje (%)
Insuficiencia cardiaca	32,7
Fiebre de origen desconocido	51,9
Soplo previamente no conocido	3,8
Derrame pericárdico	1,9
Dolor torácico	1,9
Embolia	1,9

La tabla 5 resume los microorganismos causales de la infección durante el estudio. Los hemocultivos fueron negativos en un 13%. El 46,4% de los casos estaba causado por estafilococos y el 33,6% por estreptococos. El *Staphylococcus aureus* se aisló en un 22,2% de los pacientes, y en general fue el germen más frecuente, seguido de muy cerca por *Staphylococcus epidermidis*, que se identificó en un 20,4% de los casos, y con un poco más de distancia por *Enterococcus faecalis* que se cultivó en un 14,8%.

Tabla 5. Gérmenes causales de la EI

Tipo de germen	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	22,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	14,8
<i>Streptococcus mitis</i>	5,6
<i>Streptococcus bovis</i>	3,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,7
<i>Bacteroides fragilis</i>	1,9
<i>Streptococcus adjacens</i>	1,9
<i>Streptococcus mutans</i>	1,9
<i>Candida parapsilosis</i>	1,9
<i>Staphylococcus hominis</i>	1,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,9
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1,9
<i>Serratia marcescens</i>	1,9
Negativos	13

De las vegetaciones objetivadas en la cirugía se visualizaron un 70,8% mediante ETT y un 85,4% mediante ETE. Hubo únicamente 1 falso positivo mediante ETT que se realizó en el Hospital Ernest Lluch. Se trataba de un paciente que debutó con un soplo y presentaba serología positiva para *Coxiella Burnetti* y un ecocardiograma compatible con posible vegetación. Durante la intervención quirúrgica de recambio valvular mitral

lo que se observó fue una enfermedad de Barlow (degeneración valvular con engrosamiento de velos).

Los abscesos se diagnosticaron en un 55% mediante ETT y en un 81% mediante ETE. Los pseudoaneurismas se objetivaron en un 20% mediante ETT y en un 80% mediante ETE. Los hallazgos ecocardiográficos encontrados tanto por ETT como por ETE se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Hallazgos ecocardiográficos de los pacientes del estudio

Hallazgo	ETT (%)	ETE (%)
Vegetaciones	70,8	85,4
Abscesos	55	81
Pseudoaneurismas	20	80

La tabla 7 muestra el grado de regurgitación valvular objetivado mediante ecocardiografía en lo pacientes diagnosticados de EI. El 54% de los casos presentaron una insuficiencia valvular de grado III/IV, el 18% de grado II/IV y en un 18% no se objetivó regurgitación alguna.

Tabla 7. Grados de insuficiencia valvular objetivados mediante ecocardiografía

Grado de insuficiencia valvular	Porcentaje (%)
Ninguno	18
I	8
II	18
III	54
IV	2

DISCUSIÓN

Al igual que otros autores, hemos observado que la EI sigue siendo una enfermedad que afecta predominantemente a varones y cada vez de mayor edad. Son escaso los estudios realizados respecto a la proporción de varones:mujeres, pero en todos ellos la proporción es $>2,1$ (4,5) lo que coincide con nuestro estudio (2,6:1). El aumento de la edad de los pacientes con EI coincide con otros trabajos realizados en la última década (2). Una explicación posible para este fenómeno puede ser la mayor esperanza de vida de la población general y el mayor número de casos relacionados con técnicas invasivas y el medio hospitalario. En la mayoría de los estudios recientes se ha asociado la edad avanzada (>70 años) con un mal pronóstico y un elevado índice de complicaciones. Dada la mayor comorbilidad y el riesgo quirúrgico que conlleva, pocos pacientes ancianos son tratados con cirugía. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico parece una opción razonable en ancianos, con las mismas indicaciones que para los pacientes más jóvenes (1). En nuestro estudio la edad media fue $64,1 \pm 12,8$, lo que implica que un elevado número de pacientes mayores de 70 años recibieron tratamiento quirúrgico, ya que en nuestro estudio solo analizamos los pacientes diagnosticados de EI que fueron sometidos a cirugía.

Aunque la presencia de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica no son como tal factores predisponentes de EI, sí que juegan un papel importante en el pronóstico de la enfermedad tanto a corto como sobre todo a largo plazo, donde los principales predictores de mortalidad son la edad y la comorbilidad asociada, por lo que es adecuado tenerlos en cuenta en el manejo de un paciente con EI. En ese sentido a destacar que la mitad (50%) de los pacientes eran hipertensos, un 20,4% eran diabéticos y un 15,4% presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica crónica, lo cual condiciona un mayor riesgo quirúrgico y un peor pronóstico a largo plazo.

El antecedente de EI previa es uno de los factores predisponentes más importantes y constituye uno de los tres supuestos en los que hay que aplicar las medidas de profilaxis antibiótica según las últimas guías de prevención (1,7) ya que el riesgo de un segundo episodio de EI es elevado. En nuestro caso un 9,1% de los pacientes presentaban EI previa.

El aumento de pacientes con material protésico intracavitario, ya sean prótesis valvulares o dispositivos como marcapasos o desfibriladores implantables, explica el aumento de la incidencia de EI sobre este grupo de pacientes que en nuestro estudio constituye la mitad de los casos. Según las últimas guías de práctica clínica de la ESC, la EI sobre válvula protésica representa el 20% de todos los casos de EI con una incidencia creciente (1). En nuestro estudio este porcentaje alcanza el 34,1%. La EI sobre válvula protésica complicada, la causada por estafilococos y la precoz están asociadas a un peor pronóstico si se tratan sin cirugía, y deben manejarse de forma agresiva. Esto puede explicar que el porcentaje de casos con EI sobre válvula protésica en nuestro estudio sea mayor que en las últimas series, ya que nosotros sólo incluimos en el estudio aquellos pacientes que precisaron tratamiento quirúrgico. La EI sobre válvula protésica constituye otra de las excepciones en la que la profilaxis de la EI sigue estando indicada según las nuevas guías de profilaxis (1,7).

La EI sobre marcapasos y desfibriladores implantables es una afección grave asociada a una alta mortalidad y requiere un manejo agresivo con antibioterapia prolongada y la extracción del dispositivo en la mayoría de los casos. Eso justificaría el elevado número de casos de EI sobre dispositivo intracavitario de nuestro estudio (15,9%) ya que prácticamente todos los casos requieren cirugía para la extracción del marcapasos o el desfibrilador implantable.

La presentación clínica de la EI asociada a prótesis o dispositivos intracardiacos suele ser atípica y el diagnóstico más complicado que en la EI sobre válvula nativa. Debe sospecharse ante la presencia de fiebre inexplicada en un paciente con material protésico intracavitario. Al igual que en otras formas de EI, la ecocardiografía, en especial la ETE dada su mayor sensibilidad en estos casos, y los hemocultivos son la piedra angular del diagnóstico. Recientemente se realizó un amplio y prospectivo registro internacional en múltiples centros, que descubrió que el 37% de la EI sobre válvula protésica estaba asociada a la asistencia sanitaria (11). En este sentido es indispensable remarcar la importancia las medidas asépticas básicas durante la manipulación de catéteres venosos y durante cualquier procedimiento invasivo, sobre todo en pacientes con factores predisponentes, con el objetivo de reducir la tasa de EI asociada a la asistencia sanitaria.

Clásicamente, los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de EI eran las alteraciones estructurales cardiacas, tanto las anomalías valvulares como las cardiopatías congénitas, que en nuestro estudio alcanzan un 29,1% de los casos. Actualmente el prolapso valvular mitral sigue siendo la patología estructural que más se asocia al desarrollo de EI. Sin embargo, la incidencia de EI sobre valvulopatía reumática ha descendido en las últimas décadas, sobre todo en los países desarrollados. En nuestro estudio se registró patología valvular en un 20% de los pacientes de las que aproximadamente la mitad se los casos afectaba a la válvula aórtica (11,4%) y la otra mitad a la válvula mitral (9,1%). Sin embargo, en muchos de los informes no quedó reflejado el tipo de valvulopatía (reumática, degenerativa, prolapso valvular) por lo que no pudimos hacer análisis en ese sentido.

Por otro lado destaca el elevado porcentaje de válvula aórtica bicúspide (9,1%) encontrado en nuestro estudio. La válvula aórtica bicúspide es la cardiopatía congénita más frecuente en la población general, con una prevalencia alrededor del 0,5-2%. El riesgo de endocarditis estimado en las series clásicas oscilaba sobre un 10 a 30%, probablemente debido a ciertos sesgos. En las series actuales se apunta más bien hacia un 2-0,3% paciente-año (12). De hecho, las guías de prevención de endocarditis (1,7) no recomiendan la profilaxis rutinaria para este tipo de enfermos, salvo si hubiera historia previa de endocarditis.

En los últimos estudios se ha registrado un aumento de los casos de EI en ausencia de cardiopatía predisponente (2) que en nuestra serie es del 9,1%. El incremento de casos sin factor predisponente y el mayor desconocimiento del paciente de ser portador de una cardiopatía potencialmente subsidiaria de profilaxis, por ejemplo un valvulopatía degenerativa, podrían avalar la modificación tan sustancial que de la profilaxis de EI se ha realizado en las últimas guías europeas de práctica clínica de la ESC (1).

Llama la atención el elevado porcentaje de procedimientos digestivos previo al desarrollo de EI encontrado en nuestros pacientes (16,7%). Aunque no disponemos de datos sobre los antecedentes de procedimientos dentales, urológicos o del tracto respiratorio, parece cuestionable la modificación de las nuevas guías de profilaxis (1), en las que la tendencia es precisamente limitar dicha profilaxis antibiótica exclusivamente a los pacientes de alto riesgo de EI expuestos a procedimientos dentales

de mayor riesgo, y quedando eliminada la profilaxis que se hacía clásicamente en el caso procedimientos digestivo, urológicos y del tracto respiratorio.

El síndrome febril, como en otros estudios, fue la manifestación inicial principal (51.9%). Clásicamente la fiebre es el síntoma más frecuente y se describe hasta en más del 90% de los casos, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. Una presentación atípica es común en pacientes ancianos o en inmunodeficientes, en quienes la fiebre es menos frecuente que en los jóvenes. Por lo tanto, un elevado índice de sospecha y un bajo umbral para la investigación con el fin de excluir la EI son esenciales en estos y otros grupos de alto riesgo.

La insuficiencia cardiaca, secundaria a la insuficiencia valvular producida por las lesiones endocárdicas, fue el segundo síndrome más frecuente al diagnóstico de EI (32.7%), seguida muy por detrás por la detección de un soplo cardiaco aislado (3.8%). El embolismo, que en otros trabajos se describe hasta en el 30% del los casos (13), sólo se observó en un reducido porcentaje de pacientes (1,9%). Otras manifestaciones menos frecuentes de debut clínico en nuestros pacientes fueron el dolor torácico y el derrame pericárdico (1,9% respectivamente).

La mortalidad precoz fue elevada (18,5%), y es similar a la encontrada en otros estudios que oscila entre el 9,6 y el 26%. Suponemos que en los últimos años el perfil de riesgo del paciente que es aceptado para cirugía ha aumentado, dada la mayor edad de los pacientes y el aumento de comorbilidad consecuente, por lo que parece razonable que la mortalidad postquirúrgica sea elevada. Por otro lado la EI sobre prótesis valvular presenta una mortalidad más elevada (20-40%), hecho que también justificaría cifra de mortalidad de nuestro estudio puesto que el porcentaje de pacientes con EI sobre prótesis valvular es importante (34,1%).

El germen causal más frecuente fue el *Staphilococcus aureus* (22,2%), hecho que queda reflejado en las últimas Guías Europeas (1), en las que recalcan que el *St. Aureus* es actualmente el agente causal más frecuente en todos los tipos de EI, tanto para válvula nativa como para prótesis, dispositivos cardiacos y EI derecha. También se constata en nuestro estudio la disminución de la EI causada por estreptococos (33,6%) a expensas del aumento de estafilococos (46,4%) reflejada en los últimos trabajos y relacionado con la disminución de la incidencia de enfermedad reumática en los países desarrollados y como consecuencia de la EI sobre esta enfermedad.

Los hemocultivos fueron negativos en un 13%, lo que subraya la importancia del uso de otras técnicas diagnósticas como serología, inmunohistología o PCR, ante la sospecha de EI por microorganismos exigentes.

La ecocardiografía es la prueba de imagen fundamental en la EI. De las vegetaciones constatadas durante el procedimiento quirúrgico en nuestra serie, la gran mayoría ya habían sido identificadas mediante ecocardiografía. El porcentaje de detección de vegetación endocárdica obtenido en nuestro estudio mediante ETT fue del 70,8%, y coincide con el de las series más importante publicadas que oscila entre el 40-80% (10). La capacidad diagnóstica de la ETT tiene relación directa con el tamaño de la masa, permitiendo detectar vegetaciones cuyas dimensiones exceden los 2 mm, y no objetivando aquellas que presentan un tamaño inferior. La situación de la vegetación es otro factor que influye en su detección. Las vegetaciones que se encuentran fijadas a las válvulas son, habitualmente, más fáciles de detectar que las implantadas en otras zonas como el endocardio, aparato subvalvular o catéteres. La identificación de las vegetaciones puede resultar difícil en presencia de lesiones graves ya existentes como válvulas calcificadas degenerativas o válvulas protésicas.

En la ETE la sensibilidad diagnóstica se eleva significativamente, llegando al 90-100% según los datos publicados (1). Sin embargo, en nuestro estudio sólo se identificaron por ETE el 85,4% de las vegetaciones. Esto puede justificarse por el elevado porcentaje de casos de EI sobre prótesis y dispositivos intracardiacos que en nuestra serie alcanza el 50%, ya que en este subgrupo de pacientes la sensibilidad de esta técnica es algo menor, del 86 al 94% según los estudios (10), y esto podría afectar de manera significativa al porcentaje global de vegetaciones identificadas.

Respecto al diagnóstico de abscesos y otras formas de extensión perivalvular de la lesión endocárdica como los pseudoaneurismas, la ETE ha demostrado también una utilidad diagnóstica significativamente superior a la ETT (10). Esto queda reflejado también en nuestro estudio, en el que se identificaron un 55% de abscesos mediante ETT frente a un 81% por ETE y respecto a los pseudoaneurismas se diagnosticaron un 20% por ETT y un 80% por ETE.

En más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio (56%) el grado de insuficiencia valvular objetivado mediante ecocardiografía fue significativo, siendo de grado III en un 54% y de grado IV sólo en un 2%. Esto podría justificar el elevado porcentaje de pacientes cuyo debut clínico fue la insuficiencia cardíaca (32,7%) ya que ésta es consecuencia de la regurgitación valvular producida por la lesión endocárdica. Por otro lado, la insuficiencia cardíaca es una de las indicaciones de cirugía, y por tanto parece razonable que en nuestro estudio, en el que todos los pacientes fueron sometidos a cirugía, el porcentaje de insuficiencia valvular significativa sea importante.

La principal limitación de nuestro estudio es que solamente incluimos a los pacientes que fueron tratados mediante cirugía, lo que sesga los resultados ya que no incluimos pacientes que bien por buena evolución clínica, o bien justamente por lo contrario, por situación clínica muy comprometida con elevado riesgo quirúrgico, no se consideró el tratamiento quirúrgico. El hecho de realizarse en un centro de tercer nivel que es referencia para cirugía cardiovascular también supone un sesgo importante, ya que se incluye a los pacientes diagnosticados en nuestro hospital y también a los trasladados desde otros hospitales para ser intervenidos. Como consecuencia de ello, en muchas ocasiones las pruebas diagnósticas se realizaron en otro hospital y la información que pudimos obtener respecto a los antecedentes y los hallazgos clínicos fue insuficiente.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que ha habido cambios significativos en la epidemiología de la EI en los últimos años. La mayoría de los pacientes eran varones de edad avanzada. Los factores predisponentes más importantes fueron el material protésico, tanto prótesis valvulares como dispositivos intracardiacos, que alcanzó la mitad de los casos, y la valvulopatía orgánica. El síndrome febril fue la forma de presentación en más de la mitad de los casos, seguida de la insuficiencia cardíaca consecuyente a la regurgitación valvular. El microorganismo más frecuente fue el *Staphylococcus aureus*, con un aumento en conjunto de los estafilococos como agentes causales de EI en detrimento de los estreptococos. La mortalidad precoz fue elevada. La ecocardiografía fue esencial en el diagnóstico de la enfermedad, objetivando la gran mayoría de las vegetaciones, y existiendo únicamente un falso positivo. La ETE fue marcadamente más sensible que la ETT, sobre todo a la hora de diagnosticar abscesos y pseudoaneurismas.

El hecho de que en los últimos años haya aumentado la incidencia de la EI asociada a la asistencia sanitaria recalca la importancia de las medidas de asepsia durante la manipulación de catéteres y durante los procedimientos invasivos, sobre todo en aquellos pacientes con factores predisponentes de alto riesgo, como los portadores de prótesis o dispositivos intracardiacos o aquellos con antecedentes de EI previa. En ese sentido, parecen cuestionables las limitaciones a la profilaxis antibiótica propuestas en las últimas guías de práctica clínica (1,7), y podría ser necesario su reevaluación en un futuro mediante nuevos estudios.

BIBLIOGRAFIA

1. Habib G et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009). *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(12):1465.e1-.e54.
2. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M, Arizón JM, Lezo JS. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):594–598
3. Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Gómez I, García H, San Román JA .Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1497-500
4. Aksoy O, Meyer L, Cabell C, Kourany W, Pappas P, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: Preand co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:101-7.
5. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Romo E, et al. Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:36-40.
6. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J, Revilla A, Manchado R.Endocarditis infecciosa en pacientes octogenarios. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):329–333.
7. Rick A, Nishimura, Blase A, Carabello, David P, Faxon, Michael D, Freed, Bruce W, Lytle, Patrick T, O'Gara, Robert A, O'Rourke and Pravin M. Shah. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. *Circulation.* 2008;118:887-896; originally published online July 28, 2008; doi: 10.116
8. Max Grinberg, Maria Cecilia Solimene. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(2):223-228
9. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, et al.Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
10. Bustamante M.H, García-Fernández M.A, Zamorano J.L. Procedimientos en ecocardiografía. Endocarditis. Capítulo 8: 157-172.

11. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354-61.
12. Siu SC, y Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *Journal American College Cardiology*. 2010; 55:2789-800.
13. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69-75.
14. Akhtar M, Griffin B.P. *Manual de Medicina Cardiovascular*. Endocarditis Infecciosa. Capítulo 17: 311-328