

TESIS DOCTORAL



Endocarditis infecciosa por microorganismos de la flora oral: cambios epidemiológicos, clínicos y pronósticos en los últimos 30 años

Doctorando:

Paula Anguita Gámez

Tutora

Prof. Manuela Herrera Martínez

Directores:

Prof. Manuela Herrera Martínez

Prof. Manuel Pan Álvarez-Osorio

A mi familia

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral.

Gracias a mi tutora, la profesora Manuela Herrera Martínez, y a los directores de esta tesis: la citada profesora Manuela Herrera Martínez y el profesor Manuel Pan Alvarez-Osorio. Les quiero agradecer la supervisión, apoyo y enseñanzas constantes recibidas durante estos años en que han dirigido mi programa de doctorado. Quiero igualmente agradecer a todo el personal que se encarga del manejo de los pacientes con endocarditis infecciosa en el hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y en especial al Dr. Juan Carlos Castillo Domínguez, por su trabajo esforzado a lo largo de más de 30 años con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre esta grave enfermedad, que, al final, se traduce en una mejoría del pronóstico de los pacientes que la sufren. La atención al paciente con endocarditis infecciosa en el hospital Reina Sofía de Córdoba es una de las mejores de España gracias al tiempo que dedican desde hace años a estudiar y comprender una patología poco frecuente y difícil de manejar.

Me gustaría extender este agradecimiento a todo el Servicio de Cardiología del hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (facultativos, enfermería y auxiliares, celadores y secretarios), así como al personal del Departamento de Patología y Terapéutica Dental de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, y al Colegio Oficial de Dentistas de Córdoba. La colaboración institucional de todos estos organismos ha hecho posible este trabajo, como ejemplo de lo que debe ser la investigación en la actualidad: un esfuerzo compartido y multidisciplinar.

Gracias también a todos mis compañeros de la facultad y del trabajo, y a mis amigos y amigas de siempre. Vuestro apoyo y amistad me han ayudado mucho en esta ardua tarea.

Quiero dar las gracias a mi familia, en especial a mis padres y hermana, todos ellos profesionales del área sanitaria, que con su trabajo diario y su ejemplo me han orientado a encauzar mi vida profesional hacia la odontología. A mi padre, médico cardiólogo, maestro para muchos doctores, un ejemplo y un espejo donde mirarme durante toda la vida, desde el punto de vista profesional y personal. A mi madre, médico estomatólogo, que me orienta continuamente sobre mi desempeño profesional, aparte de volcarse en mi desarrollo como persona. A mi hermana pequeña, que acaba de terminar la carrera de Medicina, estudiosa y cariñosa, que me ha animado y ayudado siempre en todas las facetas de mi vida. A mis

abuelos, tíos y primos, muchas gracias por ser la gran familia que somos y que seguiremos siendo durante toda la vida.

Este trabajo es de todos vosotros. Muchas gracias, sin vuestra ayuda no habría sido posible.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Breve reseña histórica	11
1.2. Conceptos básicos: etiología, diagnóstico y pronóstico	13
1.2.1. Etiología	13
1.2.2. Diagnóstico	19
1.2.3. Pronóstico: una enfermedad muy grave	27
1.3. Tratamiento de la endocarditis infecciosa: antibióticos y cirugía	29
1.3.1. Tratamiento antibiótico	30
1.3.2. Cirugía y sus indicaciones	36
1.4. Cambios en la epidemiología de la endocarditis infecciosa	39
1.4.1. Cambios en la incidencia	39
1.4.2. Cambios en la etiopatogenia	41
1.5. La microflora oral: composición y funciones	47
1.5.1. Composición y funciones fisiológicas	49
1.5.2. Microflora oral y enfermedades sistémicas	51
1.5.3. Microflora oral y endocarditis infecciosa	54
1.6. Profilaxis de la endocarditis infecciosa	57
1.6.1. Bases teóricas de la profilaxis antimicrobiana	57
1.6.2. Indicaciones "clásicas"	59
1.6.3. Cambios en las recomendaciones: causas y situación actual	61
1.6.4. Consecuencias de las restricciones en las recomendaciones	66
1.6.5. Profilaxis de endocarditis infecciosa: resumen y perspectivas	68
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
2.1. Hipótesis y objetivo general	75
2.2. Objetivos principales	75
2.3. Objetivos secundarios	75
3. MATERIAL Y MÉTODOS	79
3.1. Diseño y población de estudio	79

3.1.1.	Diseño general del estudio	79
3.1.2.	Población de estudio. Criterios diagnósticos de endocarditis	80
3.1.3.	Protocolo de manejo y tratamiento	81
3.1.4.	VARIABLES ANALIZADAS. Definición de variables	82
3.1.5.	Diseño de la encuesta sobre conducta ante la profilaxis	89
3.2.	Análisis estadístico	92
3.3.	Análisis realizados	92
4.	RESULTADOS	97
4.1.	Características generales de la serie (1987-2017)	97
4.2.	Cambios epidemiológicos globales en el período de estudio	101
4.3.	Endocarditis por microorganismos de la flora oral	103
4.3.1.	Cambios epidemiológicos	104
4.3.2.	Características diferenciales en la serie global (1987-2017)	106
4.3.3.	Características diferenciales por períodos de tiempo	111
4.3.4.	Relación entre etiología y puerta de entrada dental	117
4.4.	Conducta de los profesionales ante la profilaxis de endocarditis	119
4.4.1.	Encuesta a odontólogos (Córdoba y Sevilla)	119
4.4.2.	Encuesta a odontólogos, cardiólogos y médicos de primaria	123
5.	DISCUSIÓN	129
5.1.	Características generales de la serie	129
5.2.	Cambios epidemiológicos globales en el período de estudio	132
5.3.	Endocarditis por microorganismos de la flora oral	133
5.3.1.	Cambios epidemiológicos	134
5.3.2.	Características diferenciales en la serie global	135
5.3.3.	Cambios en las características a lo largo del tiempo	137
5.3.4.	Relación entre etiología y puerta de entrada dental	141
5.4.	Conducta de los profesionales ante la profilaxis de endocarditis	142
6.	CONCLUSIONES	151

7. BIBLIOGRAFÍA	153
8. APÉNDICES	173
8.1. Apéndice I: comunicaciones a congresos	174
8.2. Apéndice II: publicaciones	185

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción y reseña histórica

1.1. Breve reseña histórica

La endocarditis infecciosa (EI) es una grave y, afortunadamente, poco frecuente enfermedad, producida por la colonización por distintos microorganismos de un trombo fibrinoplaquetario estéril sito en el endocardio del corazón, sobre todo en el endocardio valvular¹. Fue William Osler quien realizó la primera descripción clínica clásica de la EI en 1885, en sus conocidas “Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis”^{2,3}. Estas conferencias eran dictadas anualmente por los miembros más jóvenes del Real Colegio Británico de Médicos, y en ese año, Osler exponía sus impresiones y conceptos sobre la etiología, curso clínico e histopatología de una enfermedad denominada por él “Endocarditis Maligna”, a partir de una revisión de 209 pacientes que tenían como característica común el ser varones de edad joven y con una enfermedad valvular cardíaca de origen reumático^{2,3}. Sin embargo, ya habían existido algunas descripciones previas de esta enfermedad, siendo probablemente las primeras las efectuadas en 1554 por el matemático, astrónomo y médico francés Jean François Fernel, en su libro sobre Medicina⁴. Otros autores, como Virchow, Winge y Heiberg, habían ya descrito de forma independiente la existencia de bacterias en las vegetaciones endocárdicas, pero fue Osler quien introdujo y sintetizó de forma admirable el concepto de lo que es hoy esta enfermedad. Desde entonces, en los casi 140 años ya transcurridos, se han realizado numerosos estudios y observaciones sobre la EI y sobre sus formas clínicas e historia natural siempre cambiantes.

Con la aparición de los antibióticos, el pronóstico de la EI cambió de forma sustancial⁵. En los últimos años de la década de los 30, en el pasado siglo, algunos casos fueron curados con sulfamidas. La aparición de la penicilina supuso una revolución en el campo de la patología infecciosa. En 1944, Loewe publica su serie de 7 casos de EI curados con penicilina⁶. De este modo, lo que Osler había considerado una enfermedad “maligna” se fue transformando, gracias a la introducción de nuevos antibióticos y nuevos métodos diagnósticos, en una enfermedad de fácil curación, por lo menos en algunas de sus formas (sobre todo, la que clásicamente se ha conocido como “Enfermedad de Osler”, la endocarditis infecciosa subaguda lenta)⁷. Pero el continuo desarrollo de la medicina en todos sus campos, así como los cambios sociales, culturales y económicos acontecidos en las últimas décadas han hecho que muchas enfermedades sean hoy en día completamente distintas a como eran antes. Así ha ocurrido con la EI: nuevos microorganismos causantes, nuevos factores de riesgo (drogadicción, cirugía cardíaca⁸, con la introducción de las prótesis valvulares y la reparación de cardiopatías congénitas complejas...). La EI se está convirtiendo en una enfermedad más frecuente, con

características y subtipos distintos, y de muy difícil tratamiento en algunos casos, con lo que quizás estemos volviendo al concepto original de Osler de “enfermedad maligna”^{2,3,9}.

Todos estos cambios médicos y culturales se han traducido en un cambio en la epidemiología de la EI, a lo que han contribuido de forma fundamental algunos factores como el aumento de la esperanza de vida de la población, la disminución de la enfermedad valvular reumática, el desarrollo de la cirugía cardíaca y su ampliación a segmentos cada vez de mayor edad dentro de la población general, el aumento progresivo de los procedimientos médicos invasivos y las resistencias bacterianas⁹. Su consecuencia es la aparición de nuevos tipos de EI: endocarditis en portadores de prótesis valvulares, EI en pacientes adictos a drogas por vías parenteral, EI en pacientes sin cardiopatía subyacente, EI relacionadas con la atención sanitaria (nosocomiales o nosohusiales), EI en pacientes de muy elevada edad con alto índice de comorbilidades...^{9,10}. Esto conlleva un enorme desafío, pues todas estas formas de EI tienen una mortalidad elevada y un complejo tratamiento, que incluye poliantibiótoterapia prolongada y cirugía cardíaca precoz en muchos casos. Es cierto que en los últimos años se han producido algunos avances en el diagnóstico de la EI, gracias a las nuevas técnicas de imagen, como el ecocardiograma transesofágico y el ecocardiograma 3D¹¹⁻¹³, o distintas técnicas radiológicas (tomografía computerizada multicorte o medicina nuclear^{14,15}), y también en su tratamiento (nuevos antibióticos, mejoras en la técnica quirúrgica), lo que hacía presagiar una mejora en el pronóstico de esta enfermedad, pero también se ha visto que, a consecuencia de los cambios antes comentados, se está produciendo un aumento del número de infecciones graves¹⁶⁻¹⁸ y difícilmente prevenibles^{19,20}, que los pacientes presentan cada vez una edad más avanzada^{9,21}, y que su mortalidad no se está reduciendo, sino que incluso está aumentando en algunos subtipos de EI²²⁻²⁴.

Con todos estos hechos, es posible que la clásica EI subaguda, descrita por Osler, producida por estreptococos, que afectaba a pacientes con lesiones valvulares cardíacas reumáticas, y en la que la bacteriemia que colonizaba la lesión endocárdica provenía de puertas de entrada claras (como la cavidad oral) haya modificado su perfil clínico y su importancia relativa en la epidemiología de la EI. La EI sobre válvulas nativas del corazón izquierdo (aórtica y mitral) ha sufrido una evolución acorde con los cambios antes descritos^{9,25}, pudiendo describirse en la actualidad como una infección que afecta a personas de edad avanzada, producida por microorganismos agresivos y con alta resistencia a antibióticos (como estafilococos o enterococos), distintos a los clásicos *Streptococcus viridans*, con una válvulopatía degenerativa o ninguna lesión cardíaca subyacente, y con el antecedente de una actividad relacionada con la

atención sanitaria o una comorbilidad predisponente a la infección (situaciones de inmunodepresión, enfermedades crónicas de distintos sistemas orgánicos, etc).

Por tanto, y con estos antecedentes, es fundamental conocer la situación actual de la EI en nuestro medio y los cambios experimentados en los últimos años, con el objetivo de mejorar el pronóstico de esta grave enfermedad. En este trabajo nos vamos a centrar en las EI producidas por los microorganismos de la microflora oral, clásicamente consideradas como las endocarditis más “benignas”, y en los distintos aspectos con ellas relacionados, como la relación con las manipulaciones y procedimientos dentales y la efectividad de las pautas de profilaxis antibiótica de endocarditis, cuestionadas últimamente y cuyas recomendaciones han experimentado una notable restricción en los últimos años.

1.2. Conceptos básicos en la endocarditis infecciosa: etiología, diagnóstico y pronóstico

La EI es una enfermedad que ha presentado notables cambios en los últimos años, sobre todo en su epidemiología y etiopatogenia^{10,11}, pero siguen existiendo unos conceptos básicos en su clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, que resumimos a continuación.

1.2.1. Etiología

Se han descrito casos de endocarditis infecciosa producidos prácticamente por cualquier bacteria, hongos e incluso parásitos y virus^{12,26,27}. Sin embargo, la gran mayoría de casos de EI son producidos por un muy reducido número de especies bacterianas: estafilococos, estreptococos y enterococos. Algunos otros microorganismos, como *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Brucella*, *Corynebacterium* (difteroides), grupo HACEK (*Hemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), Enterobacterias y hongos (*Candida* y *Aspergillus*), son responsables de un pequeño porcentaje de las EI^{9,10,12,25,28}. Esta especial selectividad de algunas bacterias por el endocardio se debe a mecanismos relacionados con la adhesión y el daño endocárdico, a través de diferentes factores de adhesión y toxicidad producidos específicamente por algunas bacterias, como se tratará en el apartado de Patogenia. Este aspecto es también una importante contribución al diagnóstico de la endocarditis infecciosa, pues el aislamiento en hemocultivos de determinados patógenos es un criterio muy sugestivo de endocarditis¹².

Hasta hace unas décadas, los estreptococos han sido los microorganismos causales más frecuentes de EI, pero en los últimos años, sobre todo en los países industrializados, los estreptococos orales han sido superados por los estafilococos. Hoy en día, como se refleja en

Introducción

las series más recientes^{9,10,25,28}, los estafilococos, y sobre todo *Staphylococcus aureus*, son los agentes causales más frecuentes de EI en todos los grupos de pacientes, incluidos usuarios de drogas por vía parenteral, portadores de prótesis valvulares y portadores de dispositivos intracardíacos. Existen importantes diferencias geográficas, siendo Estados Unidos en donde se ha producido un mayor incremento de *S. aureus*^{10,17}. En un reciente estudio multicéntrico europeo que incluyó 3116 pacientes con EI entre 2016 y 2018²⁸ se observa también algo similar. Los estafilococos causaron el 44,1% de todos los casos, los enterococos el 15,8%, los estreptococos orales solo el 12,3% y *Streptococcus gallolyticus* (antiguo *Streptococcus bovis*) el 6,6%. En nuestro país, el reciente estudio de Olmos et al en el que han analizado 16.867 episodios de EI ingresados en los hospitales del sistema público español entre 2003 y 2014⁹, pone de manifiesto igualmente que los estafilococos son los microorganismos más frecuentemente causantes de EI, con el 28,7% de los casos, seguidos de los estreptococos, con el 20,4%, y de los enterococos, con el 13,1%.

Estafilococos

Staphylococcus aureus es en la actualidad el microorganismo más frecuente en los países desarrollados debido a la importancia creciente del contacto con la atención sanitaria, la utilización de procedimientos invasivos y el uso de drogas por vía parenteral, como factores de riesgo para dicha bacteriemia¹⁷. Los pacientes que presentan una bacteriemia por esta bacteria tienen una alta probabilidad, cercana al 10%, de sufrir endocarditis. Antes, las clásicas EI agudas causadas por estafilococos sobre válvula nativa se debían a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, y se adquirían en la comunidad, sin relación con el medio hospitalario. Sin embargo, cada vez son más frecuentes las EI relacionadas con la atención sanitaria, sobre todo las nosocomiales, en las que el *S. aureus* causal es resistente a la meticilina, así como las relacionadas con dispositivos intracardíacos¹⁶ (marcapasos, resincronizadores, DAI). Las endocarditis por *S. aureus* son más agresivas que las estreptocócicas, con más invasión local (abscesos miocárdicos y perianulares, pericarditis purulenta) y mayor tendencia a producir abscesos extracardíacos (pulmón, bazo, riñón, cerebro, etc). La bacteria afecta a válvulas cardíacas normales en aproximadamente un tercio de los pacientes, siendo uno de los microorganismos que con mayor frecuencia produce EI en pacientes sin lesión cardíaca subyacente²⁹. Cuando afecta a las válvulas mitral y aórtica, o a prótesis valvulares en esas localizaciones, el proceso suele ser grave, con infección generalizada y elevada mortalidad³⁰. En los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, al ser la localización más frecuente de la infección la válvula tricúspide, la EI por *S. aureus* tiene mejor pronóstico, y suele responder

bien al tratamiento antibiótico, aunque la aparición de resistencias a metilina (SARM) complica la evolución y el pronóstico¹⁶.

Los estafilococos coagulasa-negativo, como *Staphylococcus epidermidis*, han sido tradicionalmente los agentes causales más habituales de EI sobre válvula protésica de tipo precoz, pero en estudios recientes también aparecen como una causa emergente de EI sobre válvula nativa³¹. La relación con la atención sanitaria es el principal factor de riesgo en estas situaciones. Otros estafilococos coagulasa-negativo, como *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis* y *Staphylococcus lugdunensis*, también pueden producir endocarditis. La EI causada por este último con frecuencia tiene un curso clínico agresivo, con una alta mortalidad³².

Estreptococos

Como se ha comentado, los estreptococos orales han sido los microorganismos clásicamente asociados a la producción de EI subagudas, aunque en los años más recientes, su incidencia se ha reducido de forma considerable^{9,10,12}. Son estreptococos habitualmente alfa-hemolíticos, o del grupo *viridans*, y su nomenclatura ha sido muy variable y cambiante. Entre los más frecuentes se encuentran *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* y *Gemella morbillorum*, y casi siempre son sensibles a la penicilina. Los estreptococos orales pertenecientes al grupo *milleri* o *anginosus* (*Streptococcus intermedius*, *anginosus* y *constellatus*) tienen mayor propensión a producir abscesos e infección diseminada, por lo que suelen necesitar una mayor duración del tratamiento antibiótico. Igual ocurre con las variantes nutricionalmente deficientes, como *Abiotrophia* y *Granulicatella*, que a menudo exhiben tolerancia a la penicilina³³. Otro estreptococo típico causante de EI es el antiguamente denominado *Streptococcus bovis*, un estreptococo del grupo D, ahora reclasificado en dos especies que se corresponden con sus diferentes biotipos: *Streptococcus gallolyticus* y *Streptococcus infantarius*. Puede ser alfa hemolítico, aunque no se incluye en el grupo *viridans*, y también es sensible a la penicilina. Su aparición se asocia a una elevada prevalencia de tumores de colon, habitualmente benignos¹³⁸. Otros estreptococos que causan endocarditis con menor frecuencia son el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*), de curso agresivo y especial predilección por la válvula aórtica, causando abscesos perianulares, y una alta mortalidad, y *Streptococcus agalactiae*, que suele afectar a pacientes con factores de riesgo como diabetes, insuficiencia hepática y alcoholismo, y también con una mortalidad elevada. Es típica la asociación de neumonía, meningitis y endocarditis por neumococo, asociación llamada síndrome de Austrian³⁵.

Enterococos

Los enterococos (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) originan casi el 10% de los casos de EI, aunque su incidencia va en aumento^{9,10,12}. Estudios recientes indican que los enterococos son el tercer grupo de microorganismos causantes de EI en todo el mundo, por detrás de estafilococos y estreptococos, y en algunas series ya superan a los estreptococos²⁸. Esto puede estar relacionado con los cambios epidemiológicos que afectan especialmente a pacientes en riesgo^{17,36}: edad avanzada, con enfermedades crónicas debilitantes y sometidos a procedimientos invasivos (EI relacionada con atención sanitaria). Recientemente se ha descrito una importante relación entre la EI enterocócica y los tumores de colon³⁷. Al tratarse de pacientes de edad avanzada, es más frecuente la etiología degenerativa de la lesión valvular³⁸. Aunque suelen tener un curso subagudo y no agresivo, presentan una alta mortalidad, debido fundamentalmente a la resistencia intrínseca de muchos enterococos a diversos antibióticos³⁹.

Bacilos gram-positivo y gram-negativo

Listeria monocytogenes es un bacilo gran-positivo que produce endocarditis con muy escasa frecuencia, asentando casi siempre sobre una lesión valvular preexistente, y presentando una elevada mortalidad⁴⁰. Se han descrito casos en que la *Listeria* afectó a un trombo en aurícula izquierda⁴¹. Los lactobacilos son otros bacilos gran-positivo que pueden también producir EI, habiéndose descrito pocos casos de EI subaguda en pacientes con cardiopatía predisponente y antecedentes de procedimientos dentales y digestivos⁴². Los bacilos gram-negativo aerobios, como las enterobacterias, causan aproximadamente el 2% de los casos de EI, siendo los adictos a drogas por vía parenteral su principal grupo de riesgo en las formas clásicas, aunque en la actualidad es el contacto con la atención sanitaria el factor de riesgo predisponente más frecuente. *Escherichia coli* el microorganismo más frecuentemente implicado⁴³. El pronóstico de estas EI es malo, con una mortalidad muy alta, que puede disminuirse con el uso de la cirugía precoz electiva. Los microorganismos del grupo HACEK (*Hemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) suelen producir endocarditis de curso no agudo y tienen un pronóstico relativamente bueno⁴⁴. Las ocasionadas por *Aggregatibacter* y *Haemophilus parainfluenzae* suelen afectar a pacientes con lesiones valvulares preexistentes y requieren cirugía de reemplazamiento valvular. Las endocarditis por cocobacilos gran-positivo son raras, habiendo disminuido la frecuencia de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* y presentándose raros casos de EI por especies de *Neisseria* consideradas como no patógenas (*Neisseria perflava*, *Neisseria flava*, *Neisseria pharyngis*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria flavescens* y, especialmente, *Moxarella*

catarrhalis y *Neisseria elongata*)⁴⁵. Entre los bacilos gram-positivo anaerobios, *Bacteroides fragilis* es el identificado con mayor frecuencia, seguido de *Prevotella oralis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium necrophorum* y *Fusobacterium nucleatum*⁴⁶, microorganismos todos ellos presentes en la microflora oral⁴⁷. Se han descrito también casos de EI producidos por *Propionibacterium acnes* y *Dialister granuliformans*⁴⁶.

Coxiella burnetii

Coxiella burnetii es el agente de la fiebre Q, una zoonosis muy extendida que puede adquirirse por vía respiratoria o digestiva. Produce dos cuadros clínicos distintos, la fiebre Q aguda y la fiebre Q crónica, caracterizados por diferentes evoluciones de la enfermedad, perfil serológico y tratamiento^{48,49}. La endocarditis es la principal afectación de la forma crónica, y suele afectar a pacientes con lesión valvular previa o pacientes inmunodeprimidos⁴⁹⁻⁵². *Coxiella burnetii*, hace muchos años clasificada como una Rickettsia, es una pequeña bacteria intracelular obligada y gram-negativo, que en cultivo muestra variación de fase (fase I y fase II), siendo infecciosa solo la fase II. Es una de las EI con hemocultivos negativos más frecuentes, debiéndose siempre investigar su presencia cuando no se aíslan otros microorganismos en dichos cultivos⁴⁸. Los animales de granja, como el ganado vacuno, cabras y ovejas, son sus principales reservorios, aunque también está presente en animales domésticos, incluyendo perros y gatos, lo que explica los brotes urbanos⁵³. La infección en humanos se produce por inhalación de polvo y, con menor frecuencia, por la ingesta de leche sin hervir. Tras producirse la fiebre Q aguda, *Coxiella burnetii* permanece en los macrófagos del huésped, pudiendo reactivarse y producir la infección crónica. Es una enfermedad difícil de diagnosticar, debido a su curso tórpido y lento, con síntomas inespecíficos, a un pequeño tamaño de las vegetaciones endocárdicas, que las hace difícil de detectar por ecocardiografía, y a la negatividad de los hemocultivos. Las manifestaciones periféricas de la endocarditis son frecuentes y se deben a vasculitis por inmunocomplejos, incluyendo la glomerulonefritis proliferativa con insuficiencia renal^{48,53}. También son frecuentes los fenómenos embólicos, que ocurren hasta en un 20% de los casos. Su diagnóstico se realiza mediante serología, demostrando anticuerpos contra el antígeno de fase I⁵⁴. Su tratamiento es complejo, requiriéndose en muchos casos la cirugía y un tratamiento antibiótico de años de duración^{12,51}.

Hongos

Las infecciones sistémicas por hongos han adquirido gran relevancia en las últimas décadas, debido al incremento de pacientes inmunodeprimidos y al aumento de la utilización de catéteres endovasculares y otros procedimientos invasivos. La importancia de la infección

fúngica sistémica radica no sólo en su incidencia, sino también en su elevada mortalidad y en las dificultades diagnósticas y terapéuticas que habitualmente presentan. Las endocarditis fúngicas son poco frecuentes, pero muy graves, planteando importantes problemas diagnósticos y terapéuticos. Fundamentalmente están producidas por hongos oportunistas, como *Candida* y *Aspergillus*. En la actualidad, los hongos producen aproximadamente un 1% de todos los casos de endocarditis, asociándose en su mayoría a factores de riesgo tales como el uso de drogas intravenosas, inmunosupresión, cirugía cardíaca, catéteres, etc. Las características clínicas y epidemiológicas varían en las distintas series, dependiendo del grupo de riesgo que predomine en ellas. En nuestro medio, se ha descrito una incidencia de endocarditis fúngica del 3% en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral⁵⁵. *Candida albicans* es el hongo responsable de la mayor parte de los casos, seguida de otras especies de *Candida* y de *Aspergillus*. Este último afecta fundamentalmente a portadores de prótesis valvulares y pacientes inmunodeprimidos. Los hongos productores de micosis regionales, como *Histoplasma capsulatum* excepcionalmente causan endocarditis, al igual que *Criptococcus neoformans*. En la última década, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, entre un 10 y un 25% de las endocarditis fúngicas se deben a los llamados hongos emergentes, como *Blastoschizomyces capitatum*, *Fusarium* o *Trichosporon*. Aunque la mayoría de los casos de endocarditis fúngica son de presentación esporádica, se han descrito brotes epidémicos nosocomiales de endocarditis sobre prótesis por *Aspergillus*, debido a la transmisión aérea de sus esporas por los circuitos de ventilación de los quirófanos⁵⁶, y de *Candida parapsilosis* por transmisión directa durante la cirugía⁵⁷. Su clínica es la habitual de las endocarditis (fiebre, soplo cardíaco nuevo o cambiante y embolismos periféricos), siendo especialmente frecuentes estos últimos, debido al gran tamaño de las vegetaciones, que son además muy friables. En el paciente adicto a drogas por vía parenteral, la endocarditis candidiásica afecta fundamentalmente a la válvula tricúspide, y suele asociarse al síndrome característico de candidiasis diseminada del adicto, con lesiones cutáneas, costochondritis y endoftalmítis⁵⁸. Su tratamiento es un reto para el clínico, y suele incluir, además de los antifúngicos, la necesidad de cirugía valvular.

Endocarditis con cultivos negativos

Su incidencia es muy variable, estando entre el 10 y el 20% según las series^{9,10,12,28}. Su causa más frecuente es el antecedente de la administración previa de tratamiento antibiótico, pero existen otras, como los microorganismos de crecimiento lento y nutricionalmente exigentes (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Brucella*, *Abiotrophia*, *Granulicatella*), microorganismos dependientes de antimicrobianos o de CO₂ para su crecimiento, anaerobios, hongos y parásitos intracelulares obligados (*Rickettsias*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia*,

Tropheryma whipplei). Otra causa de endocarditis con cultivos negativos es la endocarditis no infecciosa, asociada a neoplasias malignas (endocarditis maránticas), o lupus eritematoso diseminado (endocarditis de Libman-Sacks). Son endocarditis trombóticas no bacterianas, como se discutirá en el apartado de Patogenia. Las auténticas EI con hemocultivos negativos son un reto diagnóstico y terapéutico, debiéndose iniciar un tratamiento antibiótico empírico según los microorganismos más probablemente involucrados y requiriéndose con gran frecuencia la cirugía¹².

1.2.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa se basa en una historia clínica detallada, en los hallazgos de la exploración física, el resultado de los hemocultivos y determinaciones serológicas, y en los hallazgos ecocardiográficos. En la actualidad, en nuestro medio se utilizan los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología, publicados en 2015¹², que se detallan en el apartado de Métodos de este trabajo. Estos criterios sintetizan y estructuran los hallazgos diagnósticos clínicos, microbiológicos y de técnicas de imagen que se han ido incorporando con el paso de los años a los criterios clásicos de Von Reyn⁵⁹, en forma de criterios mayores y menores y de diagnóstico de certeza o probabilidad de EI.

En 1981, Von Reyn et al.⁵⁹ sugirieron unos criterios diagnósticos de certeza, probabilidad o posibilidad, y que no incluía la información proporcionada por el ecocardiograma. En 1994, Durack et al.⁶⁰ propusieron unos nuevos criterios diagnósticos, que actualmente se conocen como “criterios de Duke”, que han sido, con la modificación efectuada por Li et al en el año 2000⁶¹ (criterios de Duke modificados), los utilizados hasta la publicación de los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología. Los criterios de Duke se basan en los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y biológicos, así como los resultados de los hemocultivos y la serología. La sensibilidad de estos criterios es del 80% aproximadamente⁶². Debido a que la sensibilidad y precisión de los criterios de Duke modificado son más bajos para el diagnóstico en la fase precoz de la infección y, sobre todo, en casos de EI prótesis y sobre cable de dispositivos eléctricos^{63,64}, se han incorporado en las guías de la ESC 2015 para el diagnóstico y tratamiento de la EI¹² nuevos criterios basados en pruebas de imagen, ya que resultados de trabajos recientes han demostrado que la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética cerebral y la ¹⁸F-FDG PET/TC y la SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos pueden mejorar la detección de fenómenos vasculares silentes y lesiones endocárdicas^{12,65-75}.

Criterios mayores de endocarditis infecciosa

1. Hemocultivos

Los hemocultivos positivos siguen siendo un criterio fundamental para el diagnóstico de EI, ayudando también al tratamiento con la realización de un antibiograma. Dado que en la EI la bacteriemia es constante, se deben obtener las muestras cuando no hay picos febriles, sin retrasarlas hasta que no aparezca un pico de fiebre, y, además, el microorganismo se aísla en todas o casi todas las muestras. Esto tiene implicaciones para el diagnóstico, pues un único hemocultivo positivo puede ser un contaminante y debe ser considerado con precaución para establecer el diagnóstico de EI. Cuando se haya identificado un microorganismo, se deben repetir los hemocultivos 48-72 horas después para comprobar la eficacia del tratamiento antimicrobiano. El resultado de los hemocultivos se considera un criterio diagnóstico mayor cuando: a) se aísla un microorganismo causal habitual como agente productor de EI¹² (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, bacilos gram negativos del grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella spp.*, *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus spp.* adquirido en la comunidad en ausencia de foco primario) en al menos dos hemocultivos realizados en muestras de sangre separadas en el tiempo; o b) microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos en al menos dos hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 horas, o en 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados al menos 1 hora entre la primera y la última muestra, o un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos de tipo IgG frente al antígeno de fase I de *Coxiella burnetii* >1:800.

La EI con hemocultivos negativos se define como la endocarditis en que no crece en los cultivos ningún microorganismo causal mediante los métodos habituales. Como se ha comentado previamente, este resultado negativo suele ser debido a un tratamiento antibiótico previo o a que el microorganismo precise requerimientos nutricionales exigentes o sea de crecimiento lento. Según la epidemiología local, se deben recomendar pruebas serológicas sistemáticas para *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* y *Legionella pneumophila*, seguidas de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Tropheryma whippelii*, *Bartonella spp.*, y hongos (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*)⁷⁶. Las técnicas de PCR de sangre son útiles sobre todo para el diagnóstico de EI por *Streptococcus gallolyticus* y *mitis*, enterococos, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y

bacterias de cultivo exigente⁷⁷. El examen histológico del tejido valvular extirpado durante la cirugía o el proveniente de fenómenos embólicos sigue siendo fundamental y debe analizarse y cultivarse. Todas las muestras tisulares que se extraen durante la cirugía deben guardarse en un medio estéril sin fijación o cultivo. Los hemocultivos pueden ser negativos hasta en un 30% de los casos de EI¹⁵⁹, y el cultivo de material valvular tiene un rendimiento muy bajo, en torno al 25%.

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los genes que codifican el 16S ARNr (bacterias) o el 18S ARNr (hongos), y con posterior secuenciación del producto amplificado. Los genes que codifican 16S ARNr (*rrs*) poseen un número variable de copias entre las diferentes especies. Estos genes están presentes en todas las bacterias y tienen una región constante y otra variable. Ésta última permite discriminar adecuadamente entre géneros y especies. Puede amplificarse todo el gen o sólo una región y, una vez secuenciados, se dispone de numerosas y extensas bases de datos con las cuales poder comparar las secuencias de los amplicones obtenidos⁷⁸. La concordancia entre el resultado de un hemocultivo positivo y el de la PCR universal es casi absoluta, habiéndose propuesto que su positividad sea incluida como criterio mayor para el diagnóstico de EI⁷⁹. En aquellos casos en que la PCR universal no permite discriminar entre especies de un mismo género pueden amplificarse y secuenciarse otros genes. Se denomina PCR específica, y algunos de los determinantes que más se utilizan son *gyrB* (subunidad B de la ADN girasa), *rpoB* (sub unidad β de la ARN polimerasa), *hsp65* (proteína de choque térmico), región intergénica 16S-23S, *sodA* (superóxido dismutasa) y *recA* (RecA, implicada en la recombinación). La PCR puede realizarse a partir del ADN obtenido en muestras de sangre, de hemocultivos positivos y de tejidos valvulares⁸⁰.

2. Criterios basados en las técnicas de imagen

Aunque el ecocardiograma transtorácico (ETT) y transesofágico (ETE) es la técnica de imagen fundamental y clásica para el diagnóstico, estratificación pronóstica, indicación de la cirugía y seguimiento de los pacientes con EI, otras modalidades de técnicas de imagen como la TC multicorte, la resonancia magnética, y la tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG/TC) han adquirido importancia en los últimos años, incorporándose también a los criterios diagnósticos mayores en determinados tipos de pacientes con EI⁸¹.

Con respecto al ecocardiograma, hay tres hallazgos ecocardiográficos considerados como criterios diagnósticos mayores de EI: vegetación, absceso o pseudoaneurisma, y nueva

dehiscencia de prótesis valvular^{12,82}. El ecocardiograma, tanto ETT como ETE es la técnica de elección para el diagnóstico de la EI, y tiene un papel esencial en el manejo y seguimiento de estos pacientes, siendo imprescindible para el diagnóstico inicial, la evaluación pronóstica y de la gravedad de la enfermedad, la predicción de fenómenos embólicos, el diagnóstico de complicaciones, la indicación de cirugía y el seguimiento de los pacientes. La sensibilidad del ETT para la detección de vegetaciones oscila entre el 70 y el 50%, según se trate de EI nativas o protésicas, mientras que es claramente mayor para el ETE, que detecta las vegetaciones en el 96-92% de los casos. La especificidad para ambas técnicas es muy elevada, en torno al 90%. En cuanto a la detección de abscesos perianulares e intramiocárdicos, la sensibilidad del ETE es muy superior, 90% frente al 50% con ETE, con una especificidad superior al 90% para ambas^{12,81}. Los falsos positivos se deben a trombos, excrecencias de Lamb, prolapso de cúspides, rotura de cuerdas, fibroelastomas de valvas, lesiones valvulares de degenerativas calcificadas o mixoides, o endocarditis trombóticas no bacterianas (Libman-Sacks, síndrome antifosfolípido primario, lesiones reumatoides o vegetaciones maránticas). Una nueva técnica es el ETE tridimensional (3D) en tiempo real, que permite el análisis tridimensional de las estructuras cardíacas. Un estudio reciente ha demostrado que la ETE 3D es una técnica factible para el análisis de la morfología y el tamaño de las vegetaciones, y que puede superar las limitaciones de la ETE 2D, mejorando la precisión de la estimación del riesgo embólico⁸³. Resulta útil sobre todo en la evaluación de la extensión perivalvular de la infección, las dehiscencias protésicas y la perforación valvular⁸⁴.

Recientemente se han incorporado como criterios mayores de EI los obtenidos mediante otras técnicas de imagen, como la TC, la resonancia magnética y técnicas de medicina nuclear¹². La TC multicorte tiene una precisión diagnóstica similar al ETE para la detección de abscesos y pseudoaneurismas, y parece ser superior a la hora de determinar la extensión de la afectación perivalvular y anatomía de los defectos asociados^{71,72}. Incluso se ha sugerido que podría ser superior al ETE en la detección de la EI protésica⁷². Además de su utilidad a la hora de estudiar la anatomía cardíaca, coronaria y de la raíz aórtica, la TC puede ser utilizada para el estudio de complicaciones embólicas (aneurismas micóticos y sus posibles complicaciones, abscesos esplénicos y de otras localizaciones, etc). La resonancia magnética cerebral tiene mayor sensibilidad para la detección de complicaciones cerebrales que la TC, sobre todo en lesiones de pequeño tamaño⁷⁰. La detección de lesiones cerebrales en ausencia de síntomas neurológicos es un criterio menor de Duke⁷⁰, aunque no en aquellos que sí presentan síntomas⁸⁵. Sin embargo, sí es útil a la hora de decidir el momento de realizar la cirugía⁸⁵. Las técnicas de medicina nuclear son el SPECT/TC con leucocitos autólogos marcados con isótopos

(oxinato de ^{111}In u oxina de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropilenoamina) y el PET/TC con ^{18}F -FDG, que se incorpora in vivo por los leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4⁺^{73,74}. Su principal valor para el diagnóstico está en aquellos casos dudosos, catalogados como EI posible según los criterios de Duke, y en la detección de complicaciones embólicas periféricas y abscesos^{73,74}. Los resultados de la ^{18}F -FDG PET/TC deben ser valorados con precaución en pacientes con cirugía de recambio valvular reciente, debido a la inflamación post-quirúrgica. La SPECT/TC es más específica para la detección de EI y focos infecciosos, y suele resultar preferible en aquellas situaciones que requieran una alta especificidad^{86,87}.

Criterios menores de endocarditis infecciosa

Los criterios menores se centran en la detección de epifenómenos que forman parte de las manifestaciones de la EI. En las guías de la ESC 2015 se incluyen 5 criterios menores: a) fiebre, definida como una temperatura mayor de 38°C; b) situación clínica predisponente, como enfermedad cardíaca predisponente o uso de fármacos por vía endovenosa; c) fenómenos vasculares, incluidos los que se detectan solo mediante técnicas de imagen, asintomáticos), como embolismos arteriales mayores, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, abscesos cerebrales, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway (máculas de color rojo violáceo, correspondientes a alteraciones hemorrágicas que aparecen en palmas de las manos y plantas de los pies); d) fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis agudas por depósito de inmunocomplejos, nódulos de Osler (induraciones eritematosas y dolorosas en yemas de los dedos de manos y pies, eminencia tenar y laterales de dedos y piel del antebrazo), manchas de Roth (exudados algodonosos que aparecen en la retina) o la presencia de factor reumatoide positivo; y e) hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor o evidencia serológica de infección activa por microorganismo compatible con endocarditis¹².

Para el diagnóstico de certeza de EI se requieren dos criterios mayores, o 1 criterio mayor y 3 menores, o los 5 criterios menores. También es diagnóstico de certeza la existencia de microorganismos demostrados por cultivo o un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardíaco, o de lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa. Se considera como posible endocarditis la existencia de 1 criterio mayor y uno menor, o de tres criterios menores¹².

1.2.3. Pronóstico: una enfermedad muy grave

La EI fue descrita inicialmente por Osler como una enfermedad “maligna”^{2,3}, y si atendemos a las tasas de mortalidad durante la fase activa de la enfermedad, primeras 4-6 semanas tras el diagnóstico, podemos asegurar que dicha descripción no fue exagerada, ni mucho menos, ya que las tasas de mortalidad precoz se sitúan, dependiendo de las épocas, series y tipos de EI, entre el 20 y el 40%¹². Podría pensarse que las mejoras en los medios diagnósticos, los nuevos antibióticos, y los avances en las técnicas y preservación quirúrgicas deberían haber hecho disminuir la mortalidad de la EI. Sin embargo, y debido a los cambios epidemiológicos y al distinto perfil de pacientes que sufren la enfermedad en la actualidad, y que ya se han comentado (mayor edad, más comorbilidades, aumento de resistencias bacterianas, entre otros), la mortalidad sigue siendo muy alta. Sin ánimo de ser exhaustivos, voy a presentar los resultados de 2 estudios multicéntricos recientes, que incluyen una gran cantidad de pacientes, uno europeo y otro español. El estudio europeo, publicado en 2019²⁸, recoge los datos de una cohorte prospectiva de 3.116 casos de EI ingresados en 156 hospitales de 40 países entre 2016 y 2018. Se trata, pues, de una amplia y muy reciente muestra de casos de EI, diagnosticados y tratados de acuerdo a las guías ESC de 2015¹², y que podría, además, tener un sesgo de inclusión, al ser un estudio de participación voluntaria, no aleatorizada, en el que podría darse una tendencia a la participación de centros de mayor nivel y experiencia.

En este trabajo, como ya se ha comentado, el 44,1% de los casos fueron causados por estafilococos, el 15,8% por enterococos, el 12,3% por estreptococos orales y el 6,6% por *Streptococcus gallolyticus*. LA EI fue nativa en el 56,6% de los casos, protésica en el 30,1% y relacionada con dispositivos en el 9,9%. De acuerdo a las recomendaciones de las guías de la ESC 2015, existió indicación de cirugía precoz en el 69,3% de los casos, pero finalmente fueron intervenidos en la fase activa de la enfermedad el 73,9% de los pacientes con indicación. Como se muestra en la tabla 1, la mortalidad precoz hospitalaria fue globalmente del 17,1%, más alta en las EI protésicas (19,9%) que en las nativas (16,2%) y que en las EI sobre dispositivos (15,3%).

La causa de muerte fue con mayor frecuencia de origen no cardiovascular, sobre todo en las EI nativas y sobre dispositivos. Dentro de las causas cardiovasculares de muerte, la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca, en alrededor del 70% de los casos, seguida de los accidentes embólicos cerebrovasculares, con el 12%. Entre las causas no cardiovasculares, la más frecuente fue la persistencia de la sepsis, con más del 75% de los casos de este tipo de muerte.

Tabla 1. Mortalidad y causas de muerte en la endocarditis infecciosa (estudio multicéntrico europeo)²⁸

Mortalidad y causas de muerte en la endocarditis infecciosa, globalmente y en relación con el tipo de endocarditis					
	Total (n = 3116)	Prosthesis+Repair (n = 939)	Native (n = 1764)	PM/ICD (n = 308)	P-value
Death	532/3116 (17.1%)	187/939 (19.9%)	286/1764 (16.2%)	47/308 (15.3%)	0.038
Cause of death					
Cardiovascular	151/531 (28.4%)	65/186 (34.9%)	76/286 (26.6%)	8/47 (17.0%)	
Non-cardiovascular	156/531 (29.4%)	47/186 (25.3%)	85/286 (29.7%)	18/47 (38.3%)	
Cardiovascular + non-cardiovascular	194/531 (36.5%)	60/186 (32.3%)	110/286 (38.5%)	21/47 (44.7%)	
Unknown	30/531 (5.6%)	14/186 (7.5%)	15/286 (5.2%)	0/47 (0.0%)	
If cardiovascular					
Heart failure	245/345 (71.0%)	94/125 (75.2%)	133/186 (71.5%)	16/29 (55.2%)	
Arrhythmia	42/345 (12.2%)	9/125 (7.2%)	23/186 (12.4%)	9/29 (31.0%)	
Cardiac perforation/tamponade	11/345 (3.2%)	1/125 (0.8%)	9/186 (4.8%)	1/29 (3.4%)	
Acute MI	8/345 (2.3%)	5/125 (4.0%)	3/186 (1.6%)	0/29 (0.0%)	
Cerebral embolism	41/345 (11.9%)	11/125 (8.8%)	26/186 (14.0%)	1/29 (3.4%)	
Pulmonary embolism	13/345 (3.8%)	3/125 (2.4%)	8/186 (4.3%)	2/29 (6.9%)	
Peripheral embolism	3/345 (0.9%)	0/125 (0.0%)	3/186 (1.6%)	0/29 (0.0%)	
Other cardiovascular	40/345 (11.6%)	16/125 (12.8%)	22/186 (11.8%)	2/29 (6.9%)	
If non-cardiovascular					
Neoplasia	12/350 (3.4%)	2/107 (1.9%)	8/195 (4.1%)	1/39 (2.6%)	
Sepsis	269/350 (76.9%)	80/107 (74.8%)	152/195 (77.9%)	31/39 (79.5%)	
Other	70/350 (20.0%)	26/107 (24.3%)	37/195 (19.0%)	4/39 (10.3%)	
If surgery performed					
Post-cardiac surgery	170/532 (32.0%)	74/187 (39.6%)	79/286 (27.6%)	16/47 (34.0%)	
Post-non-cardiac surgery	16/532 (3.0%)	1/187 (0.5%)	6/286 (2.1%)	9/47 (19.1%)	

ICD, intracardiac defibrillator; PM, pacemaker.

En la figura 1, gráfica A, se observan las curvas de supervivencia a los 50 días del ingreso en esta serie para los diferentes tipos de EI, nativas, protésicas o sobre dispositivos, sin que haya diferencias significativas entre ellos, aunque con una tendencia a una mayor mortalidad para las EI protésicas ($p=0,078$).

Más interesante resulta el análisis de la relación entre la indicación y realización de cirugía y la mortalidad hospitalaria. Como puede observarse en la figura 1, gráfica B, la supervivencia a los 50 días para los casos de EI sin indicación de cirugía y para aquellos con indicación de cirugía y que se operan es elevada y similar, en torno al 90%, mientras que para los pacientes que tienen indicación de cirugía pero que por cualquier motivo no se operan es mucho peor, por debajo del 60% (con una mortalidad, pues, mayor del 40%).

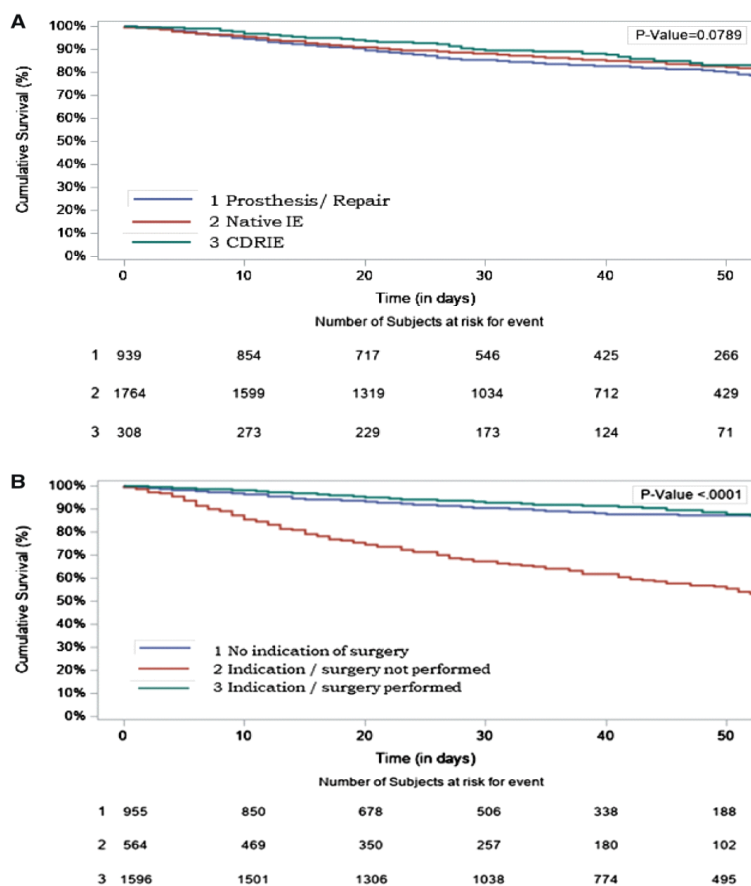


Figura 1. Mortalidad precoz (50 días) de la endocarditis infecciosa en el estudio multicéntrico europeo (en relación a: A) tipo de endocarditis; B) la indicación y/o realización de cirugía durante la fase activa)²⁸

Los predictores independientes asociados a la mortalidad precoz en este estudio europeo se muestran en la tabla 2. Como puede observarse, la realización de cirugía cuando ésta se hallaba indicada tuvo un efecto protector muy significativo, reduciendo en un 37% la mortalidad, mientras que el no llevar a cabo la cirugía cuando existía indicación para la misma multiplicó casi por 3 la mortalidad hospitalaria ($p < 0,001$) (tabla 2). Una mayor comorbilidad y el desarrollo de complicaciones tales como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, abscesos y accidentes cerebrovasculares, y un mayor tamaño de la vegetación en el ecocardiograma, mayor de 10 mm, se asociaron también, de forma independiente y significativa, con una mayor mortalidad precoz²⁸.

Tabla 2. Predictores independientes de mortalidad precoz en la endocarditis infecciosa (estudio multicéntrico europeo)²⁸

Predictores independientes de mortalidad precoz (30 días) en la endocarditis infecciosa (estudio multicéntrico europeo)			
	Hazard ratio	95% CI	P-value*
Charlson index	1.07	[1.04–1.11]	<0.0001
Creatinine >2 mg/dL	1.58	[1.19–2.11]	<0.0017
Congestive heart failure	2.09	[1.58–2.77]	<0.0001
Vegetation length > 10 mm	2.12	[1.64–2.73]	<0.0001
Cerebral complication	2.21	[1.61–3.04]	<0.0001
Abscess	1.50	[1.07–2.10]	0.0186
Indication—surgery not performed	2.84	[2.00–4.03]	<0.001
Indication—surgery performed	0.63	[0.43–0.92]	0.0169

Goodness of fit test: $P = 0.18$. Concordance = 0.77—Global Schoenfeld residual test $P = 0.12$.
*P-value corresponds to the results of Wald test. For indication—surgery performed or not, the reference is no indication.

El otro gran estudio reciente es un trabajo español que analiza el CMBD hospitalario de todos los hospitales del sistema público español entre 2003 y 2014⁹, incluyendo 16.867 episodios de EI. En este estudio, la proporción de casos producidos por estafilococos fue menor que en el estudio europeo antes comentado²⁸, 28,7%, frente al 20,4% de estreptococos y al 13,1% de enterococos. La mortalidad hospitalaria global, durante todo el período de tiempo analizado, fue del 20,4%, y ajustada por riesgo del 21,8%. En el estudio multivariable, la edad, el sexo femenino, la etiología estafilocócica, y el desarrollo de complicaciones tales como la insuficiencia cardíaca, shock séptico, embolismos cerebrales o sistémicos, e insuficiencia renal, se asociaron con una mayor mortalidad. Por el contrario, la etiología estreptocócica y el tratarse de una EI sobre cable de dispositivo eléctrico implantable redujeron la mortalidad⁹. La incidencia de complicaciones severas fue elevada, presentando insuficiencia cardíaca el 25,3% de los pacientes, insuficiencia renal el 29,2%, embolismos sistémicos o cerebrales el 8,9% y shock séptico el 5,5%. Se operaron solo el 23% de los pacientes en el global de los centros, y el 35,5% en los hospitales de tercer nivel (tabla 3).

Tabla 3. Mortalidad precoz, complicaciones y tasas de cirugía durante la fase activa de la endocarditis infecciosa entre 2003 y 2014 en España (adaptada de Olmos C et al)⁹

Complicaciones y mortalidad hospitalaria de la endocarditis infecciosa en España							
	Total (N = 16,867)	2003 (n = 1,181)	2004 (n = 1,120)	2005 (n = 1,252)	2006 (n = 1,310)	2007 (n = 1,381)	
CNS embolisms	1,229 (7.3)	78 (6.6)	59 (5.3)	80 (6.4)	75 (5.7)	76 (5.5)	
Systemic embolisms	1,506 (8.9)	105 (8.9)	93 (8.3)	117 (9.4)	100 (7.6)	105 (7.6)	
Septic shock	930 (5.5)	72 (6.1)	71 (6.4)	0 (0.0)	47 (3.6)	74 (5.3)	
Acute renal failure	4,919 (29.2)	253 (21.5)	253 (22.6)	297 (23.7)	314 (24.0)	340 (24.6)	
Heart failure	4,267 (25.3)	240 (20.4)	256 (22.9)	267 (21.3)	283 (21.6)	296 (21.4)	
Cardiac surgery	3,875 (23.0)	215 (18.3)	219 (19.6)	251 (20.1)	283 (21.6)	327 (23.6)	
Cardiac surgery in referral centers (n = 8,753)	3,108 (35.5)	184 (31.3)	181 (33.6)	217 (32.0)	225 (35.7)	266 (36.2)	
30-day readmissions	2,377 (17.7)	142 (15.4)	146 (16.1)	158 (15.5)	180 (16.9)	182 (16.2)	
In-hospital mortality	3,445 (20.4)	255 (21.7)	208 (18.6)	229 (18.3)	246 (18.8)	263 (19.0)	
In-hospital mortality adjusted by risk	21.8	21.2	21.0	21.6	21.7	22.0	
2008 (n = 1,432)	2009 (n = 1,462)	2010 (n = 1,509)	2011 (n = 1,471)	2012 (n = 1,531)	2013 (n = 1,596)	2014 (n = 1,622)	p Value
118 (8.2)	121 (8.3)	115 (7.6)	111 (7.5)	133 (8.7)	121 (7.6)	142 (8.7)	<0.001
118 (8.2)	112 (7.7)	141 (9.4)	160 (10.9)	146 (9.6)	145 (9.1)	164 (10.0)	0.039
79 (5.5)	82 (5.6)	105 (7.0)	101 (6.9)	95 (6.2)	95 (6.0)	109 (6.7)	0.030
384 (26.8)	435 (29.7)	491 (32.6)	482 (32.7)	507 (33.2)	559 (35.0)	604 (36.9)	<0.001
337 (23.5)	362 (24.7)	415 (27.6)	412 (28.0)	443 (29.0)	452 (28.3)	504 (30.8)	<0.001
327 (22.9)	319 (21.8)	336 (22.3)	367 (24.9)	385 (25.2)	412 (25.8)	434 (26.5)	<0.001
249 (34.0)	249 (32.9)	264 (34.1)	287 (37.0)	307 (36.6)	340 (39.4)	339 (40.2)	0.003
190 (16.6)	225 (19.7)	221 (18.5)	233 (20.1)	206 (17.5)	245 (19.3)	249 (19.1)	0.013
285 (19.9)	321 (21.9)	310 (20.6)	314 (21.3)	351 (23.0)	328 (20.6)	335 (20.5)	0.047
21.7	21.9	21.7	21.8	21.6	21.6	21.5	0.043

En esta tabla se observa también que la incidencia de complicaciones y la mortalidad hospitalaria, tanto bruta como ajustada por riesgo, se han mantenido en unas cifras constantes a lo largo de todos los años analizados, con pequeñas variaciones sin relevancia clínica.

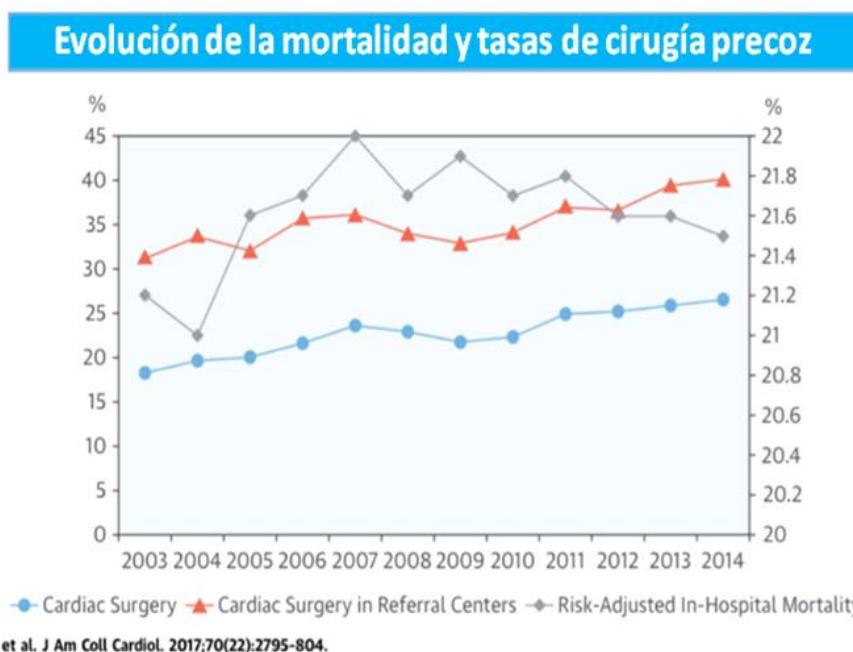


Figura 2. Cambios en la mortalidad precoz y tasas de cirugía durante la fase activa de la endocarditis infecciosa entre 2003 y 2014 en España (adaptada de Olmos C et al)⁹

La mortalidad ajustada por riesgo fue superior al 20% durante todo el período. En la figura 2 se muestran de forma gráfica dichas tendencias en la mortalidad y la tasa de cirugía en este estudio, observándose que la necesidad de cirugía sí se incrementó de forma significativa a lo largo del tiempo (tabla 3), tanto en el total de los centros como en los centros de referencia. Este aumento de las tasas de cirugía precoz no se asoció a una reducción de la mortalidad, como se aprecia en la figura 2.

1.3 Tratamiento de la endocarditis infecciosa: antibióticos y cirugía

El tratamiento de la EI se basa en un diagnóstico precoz, la detección de complicaciones graves, un tratamiento antibiótico específico y prolongado y el uso juicioso de la cirugía. Dada la relativamente baja incidencia de la EI y su elevada mortalidad, es muy importante disponer de centros de referencia con un equipo multidisciplinar entrenado y preparado para el manejo de estos pacientes (el denominado “endocarditis team”)⁸⁸. Las guías europeas sobre EI de 2015 ya recomendaban un manejo integral de estos pacientes¹². En la tabla 4 se resumen los criterios de derivación a centros de referencia, las características que estos centros deben reunir y cuál es el papel del equipo multidisciplinar en EI¹². El “endocarditis team” debe estar compuesto por distintos especialistas, con un papel fundamental de cardiólogos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas, y debe idealmente contar también con anestesistas, microbiólogos y, cuando estén disponibles, especialistas en valvulopatías y cardiopatías congénitas, ecocardiografía y otras técnicas de imagen, neurólogos, instalaciones de neurocirugía y neurorradiología intervencionista. Se discute si todos los pacientes con EI deben ser tratados en centros de referencia con equipos multidisciplinarios especializados (es decir, que todos los pacientes con EI, una vez diagnosticados, sean trasladados a estos centros) o si algunos pacientes, aquellos de menor riesgo, con baja probabilidad de complicaciones, podrían tratarse inicialmente en centros no especializados en esta patología. En todo caso, siempre debe existir un contacto regular entre el hospital en el que se halle ingresado el paciente y su centro de referencia, pues puede surgir la necesidad de una cirugía urgente, debido al desarrollo de una complicación grave, como insuficiencia cardíaca o shock séptico o cardiogénico, cuya presentación no puede excluirse de antemano en ningún caso. La tendencia actual, dados los mejores resultados obtenidos con el manejo de la EI por equipos especializados y la poca frecuencia de esta patología, es a derivar a todos los pacientes a estos centros de referencia⁸⁸.

Tabla 4. Criterios de derivación a centros de referencia para el manejo de la endocarditis infecciosa y requisitos de los centros de referencia

CUANDO DERIVAR A UN PACIENTE A UN CENTRO DE REFERENCIA
<ul style="list-style-type: none"> • Se debe derivar en una fase temprana a los pacientes con endocarditis infecciosa complicada (insuficiencia cardíaca, absceso o complicación embólica o neurológica o pacientes con cardiopatía congénita) para ser tratados en un centro de referencia con acceso a cirugía cardíaca inmediata. • Los pacientes con endocarditis no complicada pueden tratarse inicialmente en un centro que no sea de referencia, pero que debe mantener comunicación regular con el centro de referencia, realizar consultas con el equipo multidisciplinario y, cuando sea necesario, hacer visitas externas al centro de referencia.
CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO DE REFERENCIA
<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser posible el acceso inmediato a procedimientos diagnósticos como ecocardiograma transtorácico y transesofágico, TC multicorte, resonancia magnética e imagen nuclear. • Deber ser posible el acceso inmediato a cirugía cardíaca durante la fase inicial de la enfermedad, sobretodo en casos de endocarditis infecciosa complicada.
<ul style="list-style-type: none"> • Deben estar presentes en el centro diversos especialistas (equipo multidisciplinario): cardiólogos, cirujanos cardíacos, anestesiastas, especialista en enfermedades infecciosas, microbiólogos y, cuando estén disponibles, especialistas en valvulopatías y cardiopatías congénitas, extracción de marcapasos, ecocardiografía y otras técnicas de imagen, neurólogos, instalaciones de neurocirugía y neurorradiología intervencionista.
PAPEL DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO EN ENDOCARDITIS
<ul style="list-style-type: none"> • Reunirse regularmente para discutir casos, tomar decisiones quirúrgicas y definir el tipo de seguimiento. • Escoger el tipo, la duración y la forma de seguimiento del tratamiento antibiótico según el protocolo estandarizado que sigan las guías actuales. • Participar en registros nacionales e internacionales, informar públicamente sobre la mortalidad y la morbilidad en su centro y participar en programas de mejora de calidad y asesoramiento a los pacientes. • El seguimiento tiene que organizarse en forma de visitas ambulatorias con una frecuencia que dependa del estado clínico del paciente (idealmente 1, 3, 6 y 12 meses tras el alta, ya que la mayoría de las complicaciones ocurren en ese período).
<p>Modificado de: ESC 2015 Guidelines on Infective Endocarditis¹².</p>

1.3.1. Tratamiento antibiótico

El objetivo del tratamiento de la EI se basa en la “curación” microbiológica, es decir, la eliminación de los microorganismos causantes con fármacos antimicrobianos. Sin embargo, dado que en muchos casos, los antibióticos no llegan al foco último de la infección, en las vegetaciones bacterianas o en los abscesos perianulares, muchas veces hay que recurrir a la cirugía para eliminar el material infectado y permitir el drenaje de los abscesos. Debido a las características de virulencia y tolerancia a los antibióticos de muchos de los microorganismos que producen las endocarditis, y a la dificultad para erradicar el agente infeccioso de las

vegetaciones, el tratamiento antibiótico debe reunir unas características específicas. Hay que usar asociaciones de varios antibióticos, por vía endovenosa (siempre que sea posible), bactericidas y durante un tiempo prolongado, que como mínimo, es de 4-6 semanas. En algunos casos, ocasionados por microorganismos sensibles (habitualmente cocos gram-positivo) y en ausencia de complicaciones, se puede plantear la alternativa de un tratamiento más corto, 2 semanas, o de mantener el tratamiento intravenoso solo durante 2 semanas y completarlo en domicilio por vía oral¹².

Uno de los principales problemas para el éxito del tratamiento antimicrobiano es la tolerancia bacteriana al antibiótico. Los microorganismos tolerantes no son resistentes, es decir, siguen siendo susceptibles a la inhibición del crecimiento inducida por el fármaco, pero no mueren y pueden reanudar su crecimiento tras el cese del tratamiento, produciéndose recurrencias. Los microorganismos de crecimiento lento y aquellos inactivos manifiestan tolerancia fenotípica a la mayoría de los fármacos antimicrobianos, excepto a la rifampicina, y solo hasta cierto punto. Se hallan presentes en las vegetaciones y en los biofilms, y esto es lo que justifica la necesidad de terapia prolongada (4-6 semanas) para esterilizar totalmente las válvulas cardiacas infectada y el uso de combinaciones de fármacos bactericidas, que son preferibles a la monoterapia para combatir los organismos tolerantes. Otro aspecto básico del tratamiento de la EI es la necesidad de que este se instaure rápidamente, para prevenir el desarrollo de complicaciones y la extensión de la infección, por lo que tras la obtención de las muestras de sangre para su cultivo se debe iniciar un tratamiento antibiótico empírico, dirigido a los microorganismos más probables en cada tipo de EI. El régimen antibiótico se modificará una vez aislado y cultivado el microorganismo causal, e irá dirigido con los resultados del antibiograma¹². En los casos de EI sobre válvula nativa en que se precise sustitución valvular durante la terapia antibiótica, el régimen antibiótico postoperatorio será el mismo que el recomendado para las endocarditis nativas, no el de las endocarditis protésicas. Por último, y en los casos en que el paciente sea intervenido quirúrgicamente, la duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz, definido por la negatividad de los hemocultivos de control, no a partir del día de la cirugía. Solo se debe iniciar un tratamiento nuevo completo cuando los cultivos de la válvula resecada durante la cirugía sean positivos, y la elección del antibiótico debe basarse en la susceptibilidad del último aislamiento bacteriano recuperado¹².

Las pautas de tratamiento antibiótico empírico de la endocarditis infecciosa seguidas en la actualidad son las recomendadas por la Sociedad Europea de Cardiología¹², y se basan en cubrir los microorganismos más frecuentes y habituales en cada tipo de EU (nativas o

protésicas). Por ejemplo, para las EI sobre válvula nativa hay que tener en cuenta si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo o no, si la infección ha sido adquirida fuera del hospital o es nosocomial, y la epidemiología local (patrones de resistencia a los antibióticos y patógenos específicos en cada zona). Algunos estudios han demostrado que la administración de cloxacilina/cefazolina se asocia a tasas de mortalidad más bajas que otros betalactámicos⁸⁹, al igual que la vancomicina para el tratamiento empírico de la endocarditis por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina⁹⁰. Se recomienda en estos casos de EI nativa como tratamiento empírico inicial la asociación de ampicilina, cloxacilina y gentamicina, y como alternativa, vancomicina más gentamicina¹². En las EI protésicas precoces, aquellas que se desarrollan en el primer año tras la cirugía valvular, como los agentes causales suelen ser los estafilococos coagulasa-negativos, el tratamiento empírico es el recomendado frente a estos microorganismos (vancomicina, gentamicina y rifampicina)¹².

Antes de pasar a resumir brevemente el tratamiento antibiótico para los distintos agentes causales de EI, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 han introducido una serie de consideraciones basadas en resultados de estudios recientes.¹² Un aspecto importante es que las recomendaciones sobre el uso de los aminoglucósidos han cambiado, lo que es importante, teniendo en cuenta la toxicidad renal de estos fármacos. Al no haber demostrado su adición al resto del tratamiento beneficios, no se recomiendan en la EI estafilocócica sobre válvula nativa⁹¹. Cuando en otras situaciones sí estén indicados, deben administrarse en una única dosis diaria para evitar la nefrotoxicidad⁹². Otro cambio con respecto a las guías previas es la recomendación de uso de nuevos antibióticos, como daptomicina y fosfomicina para el tratamiento de la EI estafilocócica, y de la netilmicina para el de las producidas por estreptococos sensibles a la penicilina. Cuando esté indicada la daptomicina, se debe administrar a dosis altas (≥ 10 mg/kg una vez al día)⁹³ y combinada con un segundo antibiótico para aumentar su actividad y evitar el desarrollo de resistencias^{94,95}.

Tratamiento de la EI causadas por estafilococos

Staphylococcus aureus suele causar una EI aguda y destructiva, mientras que los estafilococos coagulasa-negativos producen infecciones valvulares más lentas y tórpidas, con algunas excepciones. Por ejemplo, *Staphylococcus lugdunensis* y *capitis*^{96,97} suelen producir infecciones más agresivas que *S. epidermidis*. Como ya se ha comentado, ya no se recomienda añadir un aminoglucósido al tratamiento de la EI nativa por estafilococos, debido a que aumenta la toxicidad renal⁹². Se han propuesto tratamientos orales de solo 2 semanas para *S. aureus*

sensible a la meticilina en los casos de EI derecha sin complicaciones, pero estos regímenes no son válidos para la endocarditis que afectan a las válvulas izquierdas. Para las EI nativas por estafilococos sensibles a meticilina, las guías ESC 2015¹² recomiendan el uso de cloxacilina durante 4-6 semanas, y, como pauta alternativa, la asociación de cotrimoxazol y clindamicina. En alérgicos a betalactámicos se puede intentar una desensibilización a la penicilina, ya que la vancomicina es inferior en estos casos a los betalactámicos⁹⁸. La alternativa es la daptomicina o la asociación de cotrimoxazol y clindamicina⁹⁸. *S. lugdunensis* siempre es sensible a la meticilina y se puede tratar con cloxacilina⁹⁶. En las EI causadas por *S. aureus* resistente a meticilina pueden usarse también daptomicina, vancomicina o cotrimoxazol más clindamicina, siendo daptomicina superior a vancomicina cuando la concentración mínima inhibitoria de vancomicina es mayor de 1 mg/L⁹⁹⁻¹⁰³. Las pautas con betalactámicos evitan la toxicidad renal, auditiva y vestibular de los aminoglucósidos, a los que son especialmente sensibles los ancianos, siendo por ello la pauta de elección en los pacientes mayores de 65 años y en aquellos que tienen afectación del VIII par o insuficiencia renal. La ceftriaxona permite además el tratamiento de forma ambulatoria. Cuando no se pueda llevar a cabo una desensibilización, los pacientes alérgicos a los betalactámicos deben ser tratados con vancomicina. Existen estudios que han demostrado efectividad con otros antibióticos menos habituales^{104,105}. En pacientes con endocarditis protésicas, la pauta recomendada para *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina es cloxacilina más rifampicina durante al menos 6 semanas más gentamicina durante 2 semanas, mientras que en alérgicos a betalactámicos o en casos de estafilococos meticilin-resistentes se sustituye la cloxacilina por la vancomicina¹².

Tratamiento de las EI causadas por estreptococos

Clásicamente se consideraba que los estreptococos orales eran en su mayoría sensibles a penicilina, pero cada vez se están viendo formas resistentes (CIM \geq 4 mg/l) o de resistencia intermedia, siendo *Streptococcus mitis* y *oralis* los que con mayor frecuencia presentan resistencia a la penicilina¹². En cambio, más del 99% de los estreptococos digestivos siguen siendo sensibles a la penicilina. El tratamiento antibiótico para estreptococos sensibles o resistentes a la penicilina es cualitativamente similar, variando solo la dosis utilizada, que es mayor para las cepas resistentes, y la combinación con gentamicina durante 2 semanas en las resistentes. Puede usarse penicilina G o amoxicilina o ceftriaxona durante 4 semanas. Para los estreptococos orales sensibles a penicilina existe la alternativa de una pauta de 2 semanas asociando a alguno de los antibióticos anteriores gentamicina o netilmicina^{12,106,107}. En alérgicos a betalactámicos, vancomicina 4 semanas más gentamicina durante 2 semanas¹². La experiencia con daptomicina es muy escasa.

Las EI por neumococos (*Streptococcus pneumoniae*) y estreptococos beta-hemolíticos de los grupos A, B, C y G (incluido el grupo de *Streptococcus anginosus*: *S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*) son raras en la actualidad. La EI neumocócica puede asociarse a neumonía y meningitis (síndrome de Austrian)³⁵. La asociación con meningitis complica el tratamiento, pues hay que seleccionar antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica. El tratamiento de las cepas sensibles a la penicilina (CIM $\leq 0,06$ mg/l) es parecido al de los estreptococos orales, excepto porque se usa un tratamiento corto de 2 semanas. Lo mismo es válido para las cepas con resistencia intermedia (CIM 0,125-2 mg/l) o completa (CIM ≥ 4 mg/l) a la penicilina sin meningitis. Cuando se asocia meningitis a la endocarditis, se debe evitar la penicilina, por la mala penetración en líquido cefalorraquídeo, y sustituirse por ceftriaxona o cefotaxima solas o en combinación con vancomicina¹⁰⁸, según el patrón de sensibilidad antibiótica. La EI por estreptococos de los grupos A, B, C y G es relativamente rara¹⁰⁹. Los estreptococos de los grupos B, C y G y *S. anginosus* producen abscesos y pueden requerir cirugía adyuvante¹⁰⁹. El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales, excepto que no está recomendada la terapia de corta duración.

Los estreptococos orales nutricionalmente deficientes, como *Granulicatella* y *Abiotrophia*, producen EI de curso prolongado asociada a grandes vegetaciones (> 10 mm), mayores tasas de complicaciones y mayor necesidad de sustitución valvular. Las recomendaciones antibióticas incluyen penicilina G, ceftriaxona o vancomicina durante 6 semanas, combinadas con un aminoglucósido durante al menos las primeras 2 semanas^{12,110}.

Tratamiento de la EI por enterococos

La EI enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (90% de los casos) y, más raramente, por *Enterococcus faecium* (5% de los casos) u otras especies³⁶. Estos microorganismos plantean dos problemas. En primer lugar, son muy resistentes al efecto bactericida de los antibióticos, y para su erradicación se necesita un tiempo de administración prolongada, de hasta 6 semanas, de combinaciones bactericidas sinérgicas de dos antibióticos que actúen sobre la pared celular (ampicilina más ceftriaxona, que tienen un efecto sinérgico e inhiben las proteínas fijadoras de penicilina de manera complementaria) o uno de ellos más aminoglucósidos¹². En segundo lugar, pueden ser resistentes a múltiples fármacos, incluidos los aminoglucósidos, betalactámicos (a través de la modificación de la proteína fijadora de penicilina y, en ocasiones, las betalactamasas) y vancomicina¹¹¹. Recientemente, se ha visto en diversos estudios de EI con *E. faecalis*, que la combinación de ampicilina más ceftriaxona es tan eficaz como la ampicilina más gentamicina en estos casos y, también, una estrategia más

segura, ya que no presenta ninguna nefrotoxicidad^{112,113}. Además, es la combinación de elección para la EI por *E. faecalis* con alto grado de resistencia aminoglucosídica. Otro hallazgo reciente es que la dosis diaria total de gentamicina se puede administrar en una única dosis al día, en vez de cada 8 o 12 horas, como se venía haciendo clásicamente, lo que reduce la tasa de nefrotoxicidad a cifras muy bajas¹¹⁴.

Enterococcus faecium es más resistente a betalactámicos y la vancomicina que *Enterococcus faecalis*. Debido a que la resistencia dual es rara, los betalactámicos deben usarse contra las cepas resistentes a vancomicina y a la inversa. Se han descrito resultados variables con quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina (combinada con ampicilina, ertapenem o ceftarolina) y tigeciclina. Estas situaciones requieren la experiencia de un especialista en enfermedades infecciosas^{12,111}.

Tratamiento de la EI por bacterias gram- negativas

Las EI por enterobacterias son muy raras, siendo algo más frecuentes, aunque también raras, las causadas por los microorganismos del grupo HACEK. Estas bacterias son nutricionalmente exigentes, requiriendo suplementos nutricionales para su crecimiento. Además, son de crecimiento lento y las pruebas de CIM estándares pueden ser difíciles de interpretar. Algunos bacilos del grupo HACEK producen betalactamasas, por lo que ya no se puede considerar la ampicilina como opción de primera línea. Son sensibles a ceftriaxona, otras cefalosporinas de tercera generación y a quinolonas. El tratamiento habitual y recomendado es ceftriaxona a dosis de 2 gramos al día durante 4 semanas en la EI nativa y durante 6 semanas en la EI protésica¹². Ciprofloxacino es una alternativa no tan bien validada¹¹⁵. Las EI por bacterias gram-negativo distintas a HACEK se han encontrado en el 1,8% de los casos en una serie de 2.761 EI³⁹. En estos casos suele ser necesaria la cirugía precoz junto con tratamiento antibiótico prolongado durante al menos 6 semanas con combinaciones bactericidas de betalactámicos y aminoglucósidos, y, en algunas ocasiones, añadiendo cotrimoxazol o quinolonas.

Tratamiento de la EI por hongos

La etiología fúngica es más frecuente, dentro de la rareza de estas causas, en las EI protésicas precoces, en las EI en adictos a drogas por vía parenteral y en enfermos inmunodeprimidos¹¹⁶. *Candida* y *Aspergillus* son los agentes causales más frecuentes, siendo causas relativamente frecuentes de EI con hemocultivos negativos^{117,118}. Las endocarditis fúngicas tienen una mortalidad muy elevada, superior al 50%, y su tratamiento requiere la combinación de antifúngicos y sustitución valvular quirúrgica. El tratamiento antifúngico para la EI por *Candida*

Introducción

incluye la administración de anfotericina B liposomal (u otras formulaciones lipídicas) con o sin flucitosina o una equinocandina a dosis altas; para la EI por *Aspergillus*, el voriconazol es el fármaco de elección y se recomiendan la adición de una equinocandina o anfotericina^{12,117,118}. Está recomendado el tratamiento profiláctico supresor a largo plazo con azoles (voriconazol para *Aspergillus* y fluconazol para *Candida*), en ocasiones de por vida¹².

Tratamiento de la EI con hemocultivos negativos

La EI con hemocultivos negativos es un desafío terapéutico, y es recomendable consultar con un especialista en enfermedades infecciosas del equipo multidisciplinario de endocarditis. Entre las causas más habituales de EI con hemocultivos negativos están *Brucella*, *Coxiella burnetii* (fiebre Q), *Bartonella* (fiebre de las trincheras), *Legionella*, *Mycoplasma* y *Tropheryma wipplei* (el agente de la enfermedad de Wipple). El tratamiento de la EI por *Brucella* es doxiciclina, cotrimoxazol y rifampicina durante 3-6 meses. Para las EI por *Coxiella* y *Tropheryma wipplei* se recomienda doxiciclina e hidroxicloroquina durante al menos año y medio. *Bartonella* se trata con doxiciclina 4 semanas más gentamicina 2 semanas. *Legionella* con levofloxacino durante 6 semanas, o claritromicina 2 semanas más rifampicina 4 semanas. Y para las EI por *Mycoplasma*, levofloxacino durante al menos 6 meses¹². En todos estos casos es aconsejable contar con la colaboración del especialista en enfermedades infecciosas.

1.3.2. Cirugía y sus indicaciones

El pronóstico de la EI sigue siendo grave, con cifras globales de mortalidad al año cercanas al 30%, y no parece haber mejorado en las épocas más recientes^{9,28}. Esto se debe a los cambios epidemiológicos recientes y al diferente perfil de los pacientes que la sufren, pues en la actualidad nos enfrentamos a una enfermedad que afecta a población de edad avanzada, con mucha comorbilidad, producida por microorganismos de especial virulencia y, en ocasiones, con necesidad de tratamientos antibióticos complejos. Esto explica el porqué de la cada vez más elevada tasa de necesidad de cirugía precoz, que se ha puesto de manifiesto en trabajos recientes^{9,10,28}. Esta alta tasa de cirugía está también relacionada con el incremento en las complicaciones de la enfermedad, que, junto a las características de los microorganismos causales y de los pacientes, condicionan el pronóstico a corto y largo plazo. En series recientes, cerca del un 50% de los pacientes son sometidos a cirugía durante la fase activa de la enfermedad^{29,119}. Los motivos fundamentales para la cirugía precoz durante la fase activa, cuando el paciente aún está bajo tratamiento antibiótico son: a) evitar la aparición de

insuficiencia cardíaca, la complicación más frecuente y grave de la EI, b) prevenir la extensión de la infección hacia zonas vecinas al endocardio infectado (abscesos intramiocárdicos y perianulares), y c) evitar las embolias sistémicas y sus consecuencias (abscesos a distancia, aneurismas micóticos, accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos)^{12,119-122}. Cuando existe indicación quirúrgica, el pronóstico mejora si ésta se realiza con precocidad, ya que así se previene o minimiza el riesgo de desarrollar graves lesiones destructivas intracardíacas y progresión de la afectación extracardíaca¹²³. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{12,124,125} para el tratamiento quirúrgico no se basan en evidencias demasiado fuertes, al igual que ocurre con la mayoría de las recomendaciones sobre su manejo, al tratarse de una enfermedad poco frecuente en la que existen pocos ensayos clínicos controlados. De ahí que cada caso tenga que valorarse de forma individual^{124,126}. La cirugía puede ser emergente (en las primeras 24 horas), urgente (en pocos días, en los primeros 7 días tras la decisión) o electiva (tras 1-2 semanas de tratamiento antibiótico, siempre bajo un estricto control clínico y ecocardiográfico) y con independencia de la duración del tratamiento antibiótico^{12,124-128}. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología establecen tres indicaciones principales para la cirugía precoz en la EI¹²: presencia de insuficiencia cardíaca y/o disfunción valvular o protésica severa, infección incontrolada y prevención de complicaciones embólicas. Estas recomendaciones se resumen en el apartado de Material y Métodos, al ser las seguidas por nuestro centro¹².

Una vez superada la fase activa de la endocarditis, y completado el tratamiento antibiótico y realizada o no la cirugía precoz, pueden producirse recurrencias de la enfermedad. El riesgo de recurrencia entre los supervivientes a la fase activa está entre el 2 y el 5%, existiendo dos tipos de recurrencia: la recaída (episodio repetido de EI causada por el mismo microorganismo) y la reinfección (causada por un microorganismo diferente)¹²⁹. El tiempo entre el episodio inicial y la recurrencia suele ser más corto en la recaída que en la reinfección, considerándose que la recurrencia causada por la misma especie de microorganismo dentro de los primeros 6 meses después de la infección inicial se considera una recaída, mientras que los episodios más tardíos suelen ser una reinfección, causada por otro microorganismo¹²⁹. Los factores que se asocian a un aumento en la tasa de recaída son: tratamiento antibiótico inadecuado (bien en el fármaco, duración o dosis), tratamiento antimicrobiano empírico para EI con hemocultivos negativos, resistencia a regímenes antibióticos convencionales, infecciones polimicrobianas en adictos a drogas por vía parenteral, microorganismos resistentes, extensión perianular, focos metastásicos (abscesos), cultivos positivos de la válvula reseca en cirugía o persistencia de fiebre tras la primera semana postoperatoria. La tasa de recurrencias a largo plazo tras la

cirugía está en torno al 22%, como ha puesto de manifiesto una extensa serie de más de 350 casos tratados con cirugía¹³⁰. Tras la conclusión del tratamiento de la fase activa de la enfermedad, las recomendaciones para la cirugía siguen las pautas de las guías convencionales¹²⁵. Puesto que más de la mitad de los casos de EI se operan durante la fase activa, la tasa de cirugía valvular tardía es baja, oscilando entre el 3 y el 8%^{131,132}. Se debe realizar un seguimiento clínico y ecocardiográfico reglado durante el primer año tras el alta inicial. Resulta obligado el mantenimiento de una adecuada salud oral, con visitas periódicas al dentista.

La necesidad de cirugía durante la fase activa de la EI tiene una estrecha relación con el pronóstico a corto plazo de los pacientes. Como se ha puesto de manifiesto en el estudio multicéntrico europeo de Habib et al²⁸, cuando existe indicación de cirugía, basada en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología¹², y esta se realiza, el pronóstico es bueno, y similar al de los casos tratados solo con antibióticos por no tener complicaciones o criterios de mal pronóstico inicial, estando la supervivencia precoz, a los 30 días, por encima del 90%, como se parecía en la figura 3²⁸.

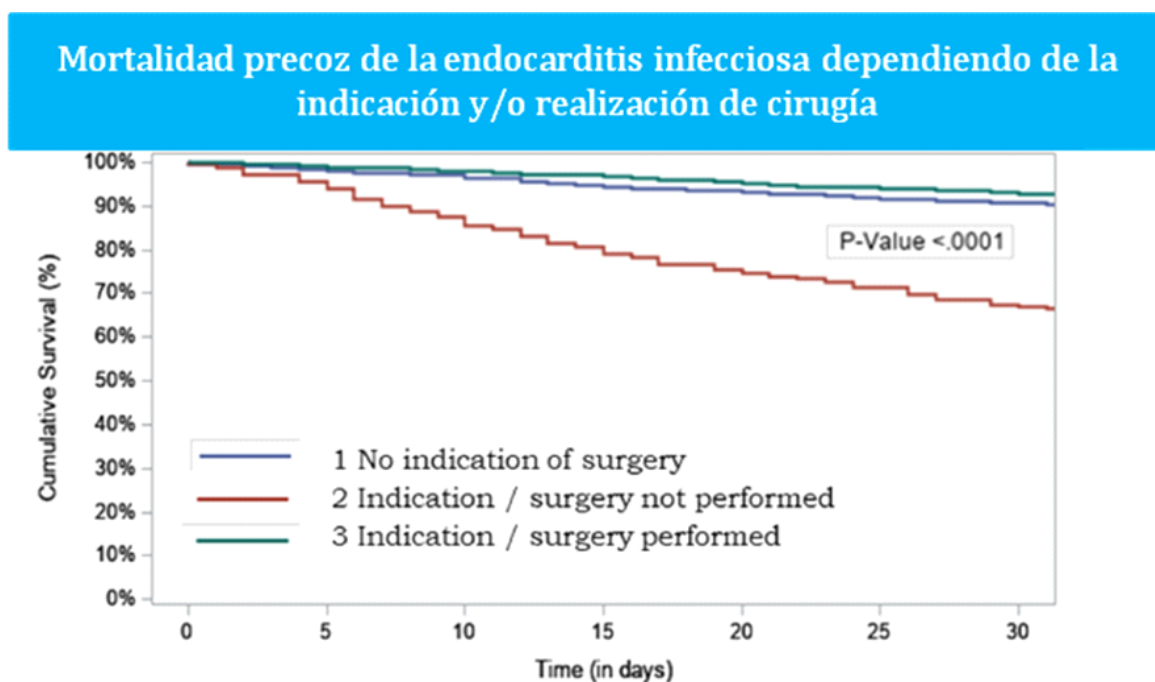


Figura 3. Relación entre la indicación y/o realización de cirugía durante la fase activa de la endocarditis infecciosa y la mortalidad precoz a 30 días (estudio multicéntrico europeo²⁸)

En cambio, cuando en los casos con indicación de cirugía, ésta no se lleva a cabo, el pronóstico se ensombrece, reduciéndose la supervivencia precoz a tasas menores del 65% (figura 3).

1.4. Cambios en la epidemiología de la endocarditis infecciosa

La epidemiología de la EI ha cambiado en las últimas décadas, como ya se ha comentado, debido a cambios demográficos, sociales y culturales (envejecimiento de la población, adicción a drogas por vía parenteral) y a los avances médicos (cirugía cardíaca, cronificación de las enfermedades, acceso aumentado a cuidados sanitarios, mayor comorbilidad de los pacientes, etc). Esto ha llevado a un cambio en las características de la endocarditis infecciosa, tanto en su microbiología y mecanismo patogénicos como en su incidencia.

1.4.1. Cambios en la incidencia de la EI

La incidencia de la EI parece haber aumentado en los últimos años, en probable relación con el aumento de la población en riesgo (pacientes de mayor edad, con diabetes u otras enfermedades crónicas debilitantes, o la hemodiálisis)^{10,133,134}. Además, el número de procedimientos relacionados con la atención sanitaria que producen bacteriemia también ha aumentado¹³⁵. Por último, el incremento de supervivencia experimentado con los progresos en la cirugía cardíaca y en los procedimientos de reparación percutánea de las cardiopatías con riesgo para el desarrollo de endocarditis (lesiones valvulares y cardiopatías congénitas, sobre todo) ha hecho que aumente la población en riesgo¹⁰. No está claro, como se discutirá posteriormente, en el apartado sobre la profilaxis de EI, si las restricciones en las recomendaciones de profilaxis han llevado a un aumento de su incidencia.

La EI es una enfermedad poco frecuente, y su incidencia se había mantenido relativamente estable, entre 3,1 y 7,9 casos por 100.000 habitantes y año, en las décadas de los 80 y 90 del pasado siglo^{136,137}. Sin embargo, cuando se analizan estudios poblacionales más recientes sí se aprecia un aumento de la incidencia de la EI^{138,139}, como se aprecia en la tabla 5. En estos estudios se reseña que la incidencia es mayor en varones de 70 o más años, y que se debe sobre todo a los procedimientos e infecciones adquiridos en relación a la atención sanitaria^{10,21}. Como puede observarse en la tabla 5, la incidencia de EI va aumentando a medida que nos acercamos a las épocas más recientes, desde 1,8 casos por millón de habitantes y año en 1986 hasta 4,4-7,9 por millón de habitantes y año en 2010-2011. Y ello con estudios realizados en distintos países occidentales.

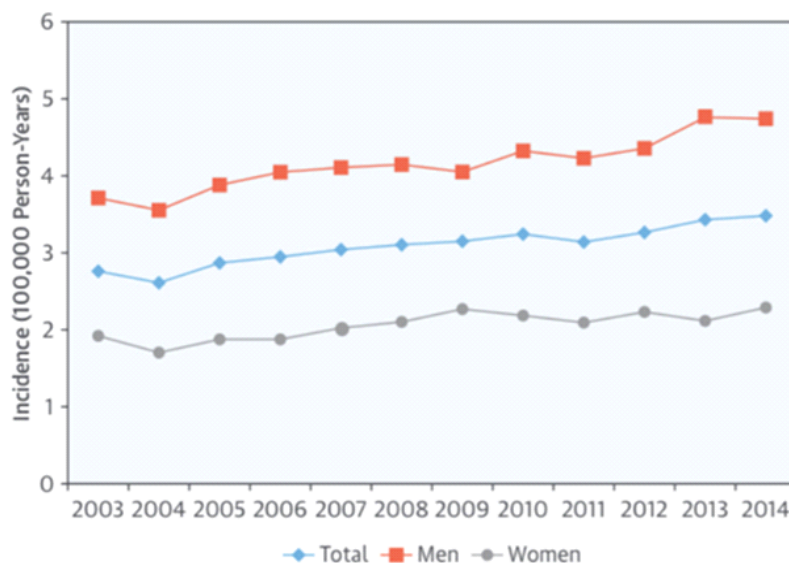
Tabla 5. Incidencia de endocarditis infecciosa en distintos estudios poblacionales realizados en los últimos 30 años

Autor/año	Período de estudio	Localización del estudio	Incidencia (episodios / 100.000 habitantes y año)
Goulet, V, 1986 ¹⁴⁰	1983	Francia (6 regiones)	1,8
Delahaye F, 1991 ²³	1991	Francia (6 regiones)	2,4
Hoen B, 2002 ¹³⁶	1999	Francia (6 regiones)	3,1
Sy RW, 2010 ²¹	2000-2006	Australia	4,7
Correa DD, 2010 ¹⁴¹	2001-2006	Olmsted County (USA)	7,9
Fedeli U, 2011 ¹³⁹	2000-2008	Italia	4,4

En relación con estos resultados sobre la incidencia de la EI y los posibles cambios experimentados en las últimas décadas, es posible la existencia de sesgos que puedan poner en duda la fiabilidad de estos datos, ya que al tratarse de una enfermedad poco frecuente y que se acumula en centros de referencia son los hospitales de tercer nivel los que tienen la mayor producción de artículos originales publicados. Esto puede originar al menos dos tipos de sesgos: a) sesgo de selección, al atender estos centros pacientes más complejos y con mayor tasa de procedimientos invasivos, siendo por tanto esperable una mayor proporción de EI relacionados con la atención sanitaria; y b) sesgo de referencia, al recibir estos centros pacientes derivados desde otros hospitales, con el objetivo de ser sometidos a cirugía, ya que no se suelen derivar pacientes sin ningún tipo de complicación o aquellos en estado terminal. Además, al ser la EI difícil de diagnosticar y precisar un alto grado de experiencia clínica para ello, es probable que queden casos sin diagnosticar en centros con escasa experiencia clínica. La mejor forma de eliminar o minimizar estos sesgos es realizar estudios poblacionales, que incluyan todos los casos realmente diagnosticados en un país, o en un territorio amplio⁹, o trabajos multicéntricos en los que participen gran cantidad de hospitales de distintos tipos de nivel y complejidad¹⁰.

En el estudio español de base poblacional, que reúne el mayor número de casos de EI publicado en Europa, 16.867 episodios de EI recogidos a lo largo de un período de 12 años, se han incluido todos los casos de EI registrados como tales en la base del CMBD hospitalario de los hospitales de sistema público de salud español entre 2003 y 2014, por lo que su fiabilidad es muy elevada⁹. En este estudio, y como se observa en la figura 4, la incidencia de EI ha ido aumentando progresivamente y de forma significativa en España entre el 2003 y el 2014, pasando de tasas de 2,72 por 100.000 habitantes y año en 2003 a 3,49 por 100.000 personas y año en 2014, con una tendencia creciente progresiva, como se observa en la figura 4.

Incidencia de endocarditis infecciosa en España (2003-2014)



Olmos C et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2795-804

Figura 4. Cambios en la incidencia de endocarditis infecciosa entre 2003 y 2014 en España, global y por sexos (adaptada de Olmos C et al⁹)

El aumento ocurrió tanto en varones como en mujeres, aunque la incidencia en varones fue significativamente mayor en todo el período y en todos los años, y el aumento fue también mayor en los varones que en las mujeres (figura 4)⁹.

En el estudio norteamericano, que incluye 457.052 casos de EI recogidos entre 2000 y 2011 en los Estados Unidos¹⁰, en centros adscritos al proyecto NIS (“Natiowide Impatient Sample”). La incidencia fue mayor que en el estudio español, y también aumentó entre 2000 (11 casos por 100.000 personas y año) y 2011 (15 casos por 100.00 personas y año). Esta mayor incidencia puede deberse a las distintas características de los sistemas sanitarios español y norteamericano, a las diferencias epidemiológicas entre las dos poblaciones, y al hecho de que la base de datos americana se limitaba a hospitales con servicios de cirugía cardíaca, es decir, centros de tercer nivel, lo que puede producir los sesgos anteriormente comentados. Sin embargo, y con independencia de las cifras absolutas, sí que todos los estudios parecen coincidir en un aumento de la incidencia de la EI en las dos últimas décadas en los países occidentales.

1.4.2. Cambios en la etiopatogenia de la EI

La patogenia clásica de la EI se explica por un modelo de daño inicial del endocardio valvular, producido por el impacto de un “jet” sanguíneo de alta velocidad que el sistema hemostático del organismo intenta reparar mediante la producción de un trombo fibrinoplaquetario, al

Introducción

igual que ocurriría ante cualquier lesión endotelial producida por un traumatismo u otra agresión en cualquier territorio vascular. Esta lesión inicial se conoce como endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) (figura 5).

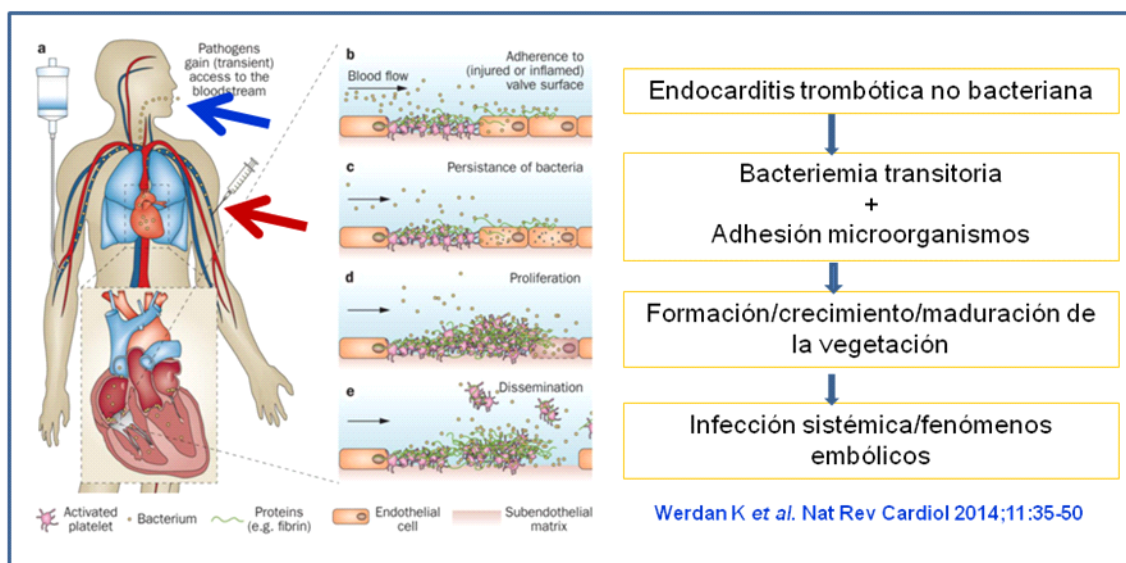


Figura 5. Mecanismos patogénicos clásicos para el desarrollo de una endocarditis infecciosa a partir de una lesión endocárdica producida por una cardiopatía subyacente (adaptada de Werdan K et al¹⁴²).

Si se produce una bacteriemia, originada desde cualquier fuente de microorganismos, estos pueden colonizar la ETNB, desarrollándose la vegetación típica de la EI¹⁴². Dada la gran frecuencia con que se produce bacteriemias transitorias en el organismo, es necesaria la conjunción de una serie de circunstancias e interacciones entre el endotelio, el agente infeccioso y los sistemas reparadores y líticos del cuerpo para que acabe produciéndose una EI clínica. Estas interacciones se dan entre el endotelio vascular, los mecanismos hemostáticos, el sistema inmunitario del huésped, las anomalías anatómicas del corazón, las propiedades de los microorganismos y los problemas periféricos que inician la bacteriemia. Cada componente es complejo y recibe la influencia de factores múltiples que aún no se conocen en su totalidad. El número muy escaso de EI, en comparación con la gran frecuencia de bacteriemias transitorias, indica que el endotelio íntegro es resistente a la infección¹⁴². Sin embargo, al lesionarse el endocardio se produce la ETNB, como un mecanismo reparador, y este trombo estéril es más receptivo a la colonización bacteriana que el endotelio íntegro.

La ETNB también se conoce como endocarditis marántica o marasmática, y ya fue descrita por Ziegler en 1888¹⁴³, y consiste en la presencia de una vegetación endocárdica formada por un acúmulo de fibrina y plaquetas, sin presencia de microorganismos ni reacción inflamatoria

(trombo fibrinoplaquetario estéril)¹⁴⁴. La lesión endotelial se produce debido a la existencia de tres circunstancias hemodinámicas: 1) la presencia de un chorro de alta velocidad que impacta en el endotelio, 2) el flujo desde una cámara de alta presión hacia una de baja presión y 3) el flujo a gran velocidad pasando a través de un orificio estrecho (efecto Venturi). De ahí que las vegetaciones se produzcan con mayor frecuencia en la línea del cierre valvular, en las superficies auriculares de las válvulas auriculoventriculares, y en las superficies ventriculares de las válvulas aórtica y pulmonar¹⁴⁵, y que el riesgo de desarrollar EI sea más elevado en lesiones cardíacas valvulares o congénitas con chorros de alta velocidad, con mayor diferencia de presión entre las cámaras cardíacas (parte izquierda del corazón, insuficiencias valvulares, estenosis aórtica o pulmonar, cortocircuitos ventriculares o arteriales), mientras que es mucho más bajo en lesiones de bajo flujo o de menor diferencia de presión (comunicación interauricular, estenosis mitral). La válvula más frecuentemente afectada es la sometida a mayor presión, la válvula aórtica, seguida de la mitral o de la combinación de ambas. La afectación de válvulas tricúspide y pulmonar es menos frecuente^{146,147}. El estado de hipercoagulabilidad producido por neoplasias y otras enfermedades debilitantes crónicas, el lupus sistémico y otras enfermedades del conectivo y autoinmunes, y estados protrombóticos como el síndrome antifosfolípido o la hiper-homocisteinemia, así como procesos agudos graves (sepsis o grandes quemados) también predispone al desarrollo de ETNB¹⁴⁹⁻¹⁵³. Ejemplos clásicos de enfermedades con ETNB, que deben entrar en el diagnóstico diferencial de un paciente que se presenta con una vegetación endocárdica, son la endocarditis marántica, propia de los tumores malignos, y la endocarditis de Libman-Sacks descrita en el lupus eritematoso sistémico¹⁵¹⁻¹⁵³.

El siguiente paso para la producción de una EI, una vez establecida la ETNB, es el paso a la circulación sanguínea de microorganismos (figura 5), bien procedentes de una infección circunscrita (un absceso o celulitis, por ejemplo) o de un traumatismo en alguna parte del cuerpo (por ejemplo, durante una manipulación dental en la cavidad oral). La incidencia de bacteriemia transitoria después de un procedimiento dental es muy variable, oscilando según los procedimientos entre el 10 y el 100%¹⁵⁴. La incidencia de bacteriemias transitorias después de otros procedimientos médicos en otros sistemas orgánicos (endoscopias o biopsias en vías digestivas, respiratorias o ginecoulológicas) es menos conocida. Además, se sabe que la bacteriemia transitoria que se produce durante actividades de la vida diaria, como el cepillado de dientes, utilizar hilo dental, masticación, digestión y movimientos peristálticos intestinales es tan frecuente como las producidas durante las manipulaciones o procedimientos médicos^{155,156}. Lógicamente, no siempre que se produce bacteriemia acaba desarrollándose

una EI, incluso en presencia de una ETNB, ya que las defensas del huésped pueden eliminar a los microorganismos circulantes e impedir la colonización del trombo estéril.

El tercer paso del proceso patogénico de la EI es la colonización por los microorganismos presentes en el torrente sanguíneo de dicho trombo endocárdico (figura 5), y, para ello, la adhesión de los microorganismos a la ETNB o al endotelio valvular aparentemente intacto es el primer y fundamental escalón. No todos los microorganismos tienen esta capacidad de adhesión a la vegetación estéril, y esto explica el porqué los agentes causantes de EI son tan típicamente característicos, estando entre ellos los estreptococos orales, estafilococos y enterococos^{33,47}. En conjunto, se conocen como adhesinas a los componentes de la superficie microbiana que son reconocidas por las moléculas adhesivas de la matriz del trombo. Entre estas adhesinas se encuentran polisacáridos de superficie, glucanos o dextranos, de los cocos gram+, la fibronectina o el factor de conglomeración de determinados estafilococos causan endocarditis con más frecuencia que las cepas que no los producen^{33,47,157,158}. El dextrano de la superficie media la adhesión de los estreptococos a los agregados de plaquetas y fibrina y a las válvulas lesionadas, y facilita la aparición en endocarditis en modelos experimentales¹⁵⁷. Sin embargo la producción de dextrano no es universal y, por lo tanto, probablemente hay otros mecanismos de adhesión. La proteína FimA de *Streptococcus parasanguis* facilita la adhesión a la fibrina y la aparición de endocarditis experimental. Las adhesinas de colágeno y las fimbrias asociadas a la biopelícula de la superficie de los enterococos facilitan también la aparición de EI en modelos experimentales^{46,47,157,158}. Los receptores de fibronectina están presentes en la superficie de *Staphylococcus aureus*, estreptococos orales, estreptococos de los grupos A, C y G, enterococos, *S. pneumoniae* y *Candida albicans*. Peor conocido es el mecanismo mediante el cual microorganismos virulentos colonizan e infectan el endotelio vascular intacto¹⁴².

El último paso para el desarrollo de la EI es el crecimiento de la vegetación y su maduración, como se observa en la figura 5. Después de la adhesión a la ETNB o al endotelio, las bacterias deben persistir y multiplicarse para que se produzca la EI, siendo este un proceso dinámico durante el cual la vegetación infectada aumenta de tamaño por agregación de plaquetas-fibrina, los microorganismos se multiplican y se desprenden hacia la sangre, y fragmentos de vegetaciones producen embolias (figura 5)¹⁴².

Esta patogenia clásica de la EI sigue siendo válida en la actualidad a rasgos generales. Sin embargo, se han producido notables cambios que han alterado algunos de los mecanismos antes descritos. Probablemente el mayor cambio ha afectado al estadio inicial de la patogenia de la endocarditis, la necesidad de que exista una lesión endocárdica previa producida por una

lesión cardíaca valvular o congénita hemodinámicamente significativa. En las últimas décadas, el perfil de los pacientes que sufren un EI ha cambiado, desde el paciente joven portador de una lesión valvular reumática y un antecedente de manipulación dental hasta un paciente de mayor edad, sin cardiopatía predisponente, con múltiples comorbilidades y con antecedentes de intervenciones o procedimientos médicos invasivos^{9,10,28,29}.

Por una parte, el espectro de las cardiopatías que predisponen a padecer una EI ha cambiado, como ya se puso de manifiesto en el estudio europeo de 2005¹⁵⁹, en el que se observó que las cardiopatías degenerativas ya eran las lesiones predisponentes más frecuentes, al haberse reducido drásticamente en los países occidentales la incidencia de enfermedad reumática. Estudios recientes ponen de manifiesto la importancia, como factores de riesgo para EI, de lesiones degenerativas de la válvula mitral, como el prolapso con insuficiencia significativa, o la estenosis aórtica degenerativa del anciano, o lesiones congénitas de la válvula aórtica, que degeneran con mayor precocidad, como es la válvula aórtica bicúspide^{160,161}. También las lesiones congénitas complejas, sobre todo las cianógenas, o aquellas con derivaciones sistémico-pulmonares, tienen un mayor riesgo de producir EI^{12,125}. Las prótesis valvulares, biológicas o mecánicas, incluyendo las implantadas por vía percutánea, o las lesiones valvulares reparadas con materiales protésicos, tanto de forma quirúrgica como percutánea, tienen un elevado riesgo de producir EI. La incidencia de EI protésica en pacientes con recambio valvular es de 0,3 a 0,7 episodios por cada 100 personas y año, y las endocarditis protésicas representan entre el 13 y el 22% del total de endocarditis^{12,125}. El factor de riesgo más importante para la infección precoz de la válvula protésica, definida como la que ocurre durante el primer año tras su inserción, es la contaminación durante el acto quirúrgico o en postoperatorio inmediato. Por esta razón los microorganismos más frecuentemente aislados son los estafilococos coagulasa-negativo. Una vez transcurrido ese período, la válvula se recubre de endotelio y la microbiología se asemeja a la de la EI sobre válvula nativa¹⁶². Por último, otra población de frecuencia creciente que desarrolla EI es la de los portadores de dispositivos intracardíacos (marcapasos, resincronizadores, desfibriladores implantables)¹⁶³⁻¹⁶⁶.

Por otra parte, frente a la situación clásicamente considerada como previa a la aparición de un episodio de bacteriemia para la formación de la vegetación infecciosa, la existencia de una lesión cardíaca predisponente, ya estudios de hace más de 20 años describían que hasta un 40% de pacientes con EI que no presentaban una cardiopatía predisponente^{167,168}. Esta tendencia no solo se ha mantenido en estudios posteriores¹⁶⁹, sino que se ha incrementado en las últimas décadas, hasta convertir a este grupo de pacientes sin cardiopatía predisponente en el más frecuente entre los pacientes que presentan una EI nativa^{9,10,27,28,170-172}. El perfil

Introducción

clínico de estos pacientes es distinto al de la clásica EI nativa, siendo más frecuente en edades más avanzadas, con más comorbilidades, con infecciones por microorganismos más agresivos y frecuentemente con antecedentes de relación estrecha con el sistema sanitario, situación que se ha denominado EI relacionada con la atención sanitaria. El término inicialmente utilizado para este tipo de endocarditis fue el de EI nosocomial¹⁷³, pero dado que la EI puede adquirirse tanto como a consecuencia de un ingreso hospitalario como por manipulaciones diagnósticas o terapéuticas realizadas de forma ambulatoria, se ha sustituido dicho concepto por el de EI relacionada con la atención sanitaria^{174,175}. Una situación de extremado riesgo de EI es la hemodiálisis, estimándose que la incidencia de EI en pacientes en hemodiálisis es hasta 60 veces superior a la población general, y de igual forma la mortalidad es superior en este grupo de pacientes¹⁷⁶. Una característica frecuente en la EI relacionada con la atención sanitaria es que suele afectar a pacientes de mayor edad, lo que ha contribuido al aumento de la edad que reflejan las series más recientes^{9,10,27,28}. Los pacientes de edad avanzada tienen mayor prevalencia de valvulopatías degenerativas predisponentes, patología gastrointestinal y genitourinaria, por lo que es más frecuente que se vean sometidos a técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas y, por tanto, a adquirir la infección en relación a la atención sanitaria y por microorganismos agresivos como los enterococos¹⁷⁷. La edad puede ser un factor de riesgo para una mayor mortalidad^{177,178}.

Todos estos cambios se reflejan en cambios en la patogenia de la EI, con dos tipos, como sin lesión endocárdica previa, como se resume en la figura 6¹⁴².

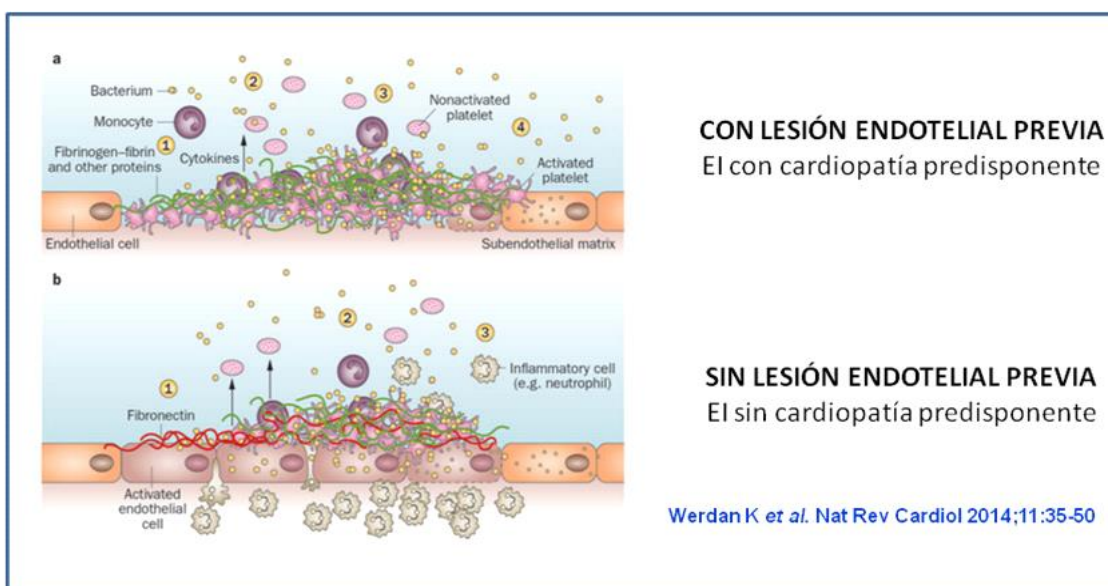
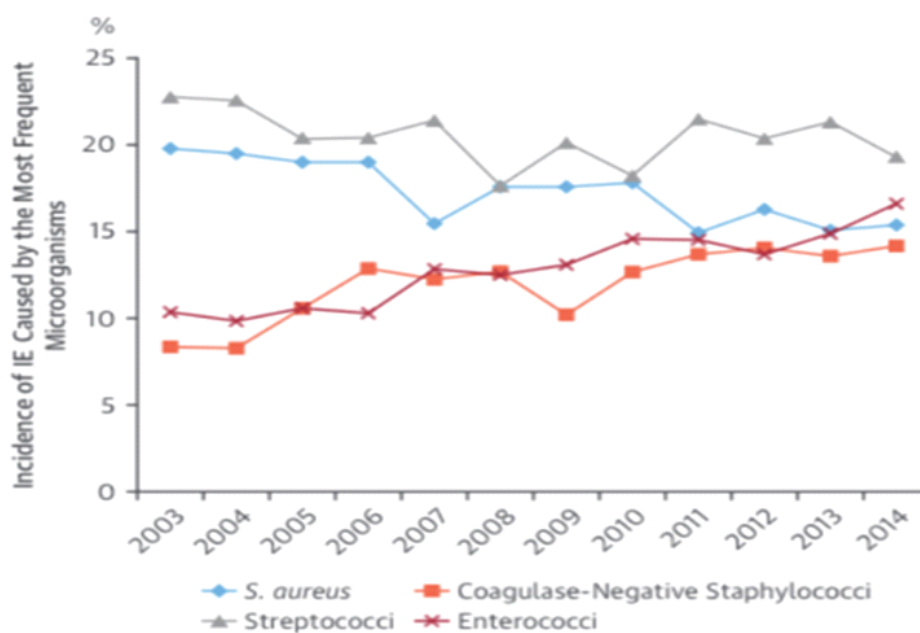


Figura 6. Esquema de las diferencias en los mecanismos patogénicos para el desarrollo de una endocarditis infecciosa entre los pacientes con o sin lesión endocárdica previa (adaptada de Werdan K et al¹⁴²)

En el estudio poblacional español anteriormente citado⁹ se reflejan muy bien todos estos cambios experimentados en la etiopatogenia de la EI en nuestro país. Por una parte, se observó un notable y significativo cambio en la edad de los pacientes con EI entre 2003 y 2014. Mientras que en 2003 el grupo de menos de 60 años de edad era el 41,8% de todos los casos, en 2014 se redujo a solo el 26,3% en 2014. Por el contrario, los pacientes de más de 80 años pasaron de solo el 11,1% en 2003 al 24,1% en 2014⁹. Se observó asimismo un incremento de la prevalencia de diabetes mellitus (del 13,7 al 17,5%, $p < 0,001$) y de endocarditis protésica (del 13,6 al 21,1%, $p < 0,001$). En cuanto a la microbiología, en la figura 7 se observa un cambio significativo, con una disminución de *S. aureus* y estreptococos y un incremento de enterococos y estafilococos coagulasa-negativo.

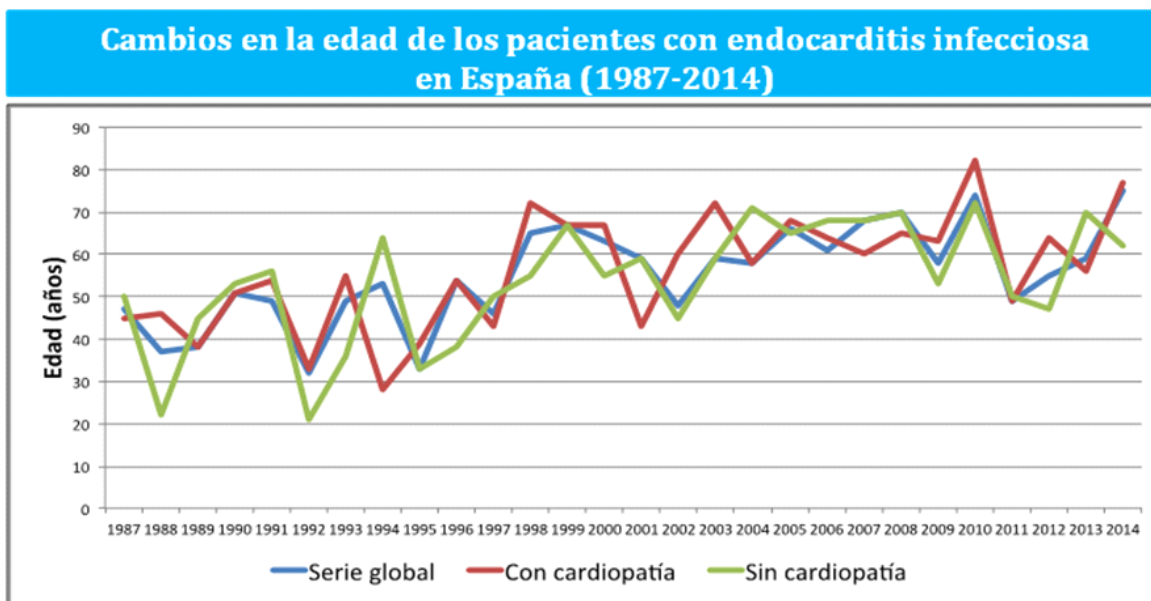
Etiología de la endocarditis infecciosa en España (2003-2014)



Olmos C et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2795-804

Figura 7. Cambios en los agentes etiológicos más habituales entre 2003 y 2014 en España (adaptada de Olmos C et al⁹)

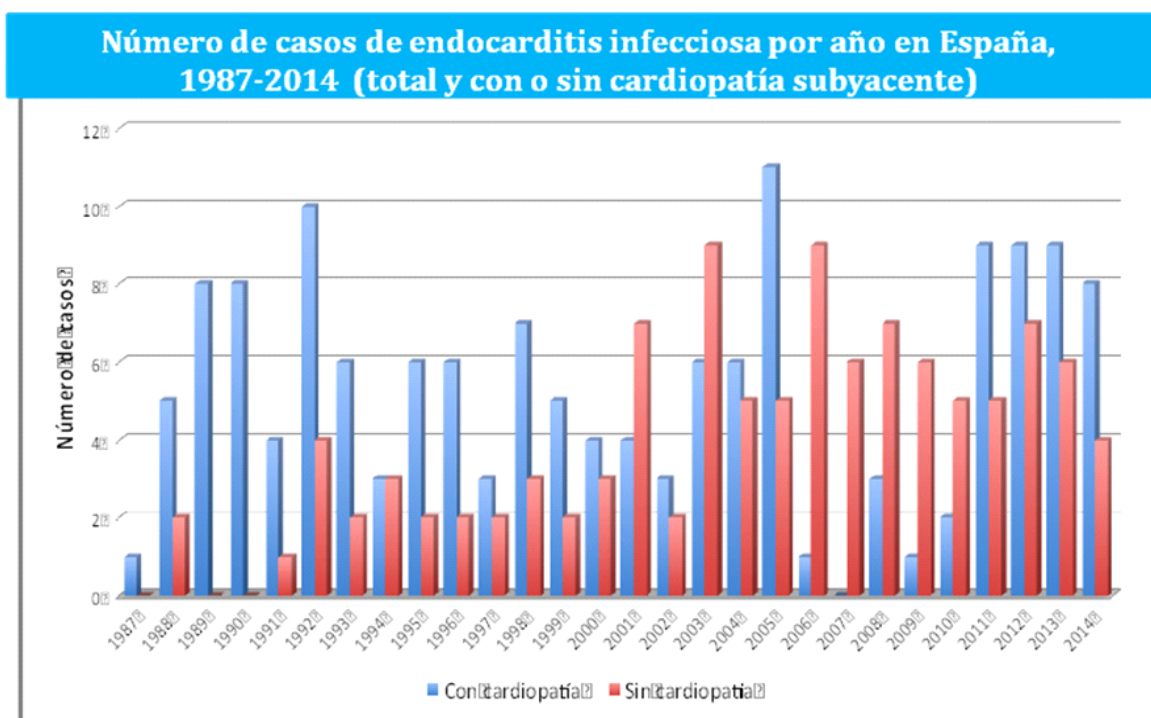
Esas mismas tendencias se observan en el estudio norteamericano que abarca el período 2000-2011¹⁰, e igualmente ocurre en un estudio unicéntrico español que solo incluyó casos de EI sobre válvula nativa²⁹. En este trabajo, que analizó una serie de 257 casos de EI nativa diagnosticados entre 1987 y 2014, se observó la misma tendencia en los agentes microbiológicos responsables que los mostrados por Olmos et al, así como un significativo aumento de la edad de los pacientes, como se observa en la figura 8, y un aumento muy notable en las épocas más recientes de los casos sin lesión cardíaca predisponente (figura 9).



Castillo F et al. Med Clin 2016;147:475-80

Figura 6. Cambios en la edad de los pacientes con endocarditis infecciosa entre 1987 y 2014 en España (adaptada de Castillo F et al²⁹)

El aumento de la edad media, que estaba en torno a los 45 años de media en 1987 y subió a 75 en 2014, se dió tanto para los casos con o sin lesión cardíaca subyacente (figura 6), no observándose diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.



Castillo F et al. Med Clin 2016;147:475-80

Figura 7. Evolución del número de casos con endocarditis infecciosa con y sin cardiopatía subyacente entre 1987 y 2014 en España (adaptada de Castillo F et al²⁹)

1.5. La microflora oral: composición y funciones

El conjunto o comunidad de microorganismos que residen en el cuerpo humano se denomina microbioma, un término acuñado por el Premio Nobel Joshua Lederberg, que lo definió como una “comunidad ecológica de microorganismos simbióticos, comensales y patógenos”¹⁷⁹. El número de microorganismos presentes en nuestro cuerpo es similar o mayor al de nuestras células⁴⁷. Por tanto, aplicando esta terminología a la cavidad oral, el conjunto de microorganismos residentes en la boca se denomina microbioma, microbiota o microflora oral¹⁸⁰. La presencia de bacterias en la boca ya fue observada por van Leeuwenhoek, que fue el primero en identificarlas gracias a un microscopio fabricado por el mismo, lo que fue uno de los pilares de la aparición de la microbiología. Este médico holandés es considerado el padre de la microbiología, y en el año 1674 describió, literalmente, observando al microscopio su propia placa dental, “pequeños animanúnculos vivos moviéndose con gracia”^{47,181}.

La microflora oral es la segunda comunidad microbiológica más importante y extensa del organismo, después de la flora intestinal, y consta de dos partes, una común a todos los individuos y otra variable, que depende de diferencias fisiológicas y del estilo y hábitos de vida. La cavidad oral tiene dos superficies sobre las que los microorganismos de su microflora pueden colonizar, los tejidos duros (dientes y paladar duro) y los blandos (mucosa oral), que proporcionan un ambiente muy rico en el que los microorganismos pueden desarrollarse¹⁸². Se denomina “biofilm” a la cubierta formada por bacterias que revisten los tejidos de la cavidad oral¹⁸³. La microflora oral humana incluye más de 700 especies microbianas distintas³³. La mayor parte de ellas son bacterias oportunistas, comensales no patógenas, que defienden la salud oral y la protegen de otros microorganismos patógenos. Sin embargo, en determinadas situaciones o condiciones patológicas, tanto sistémicas como locales (enfermedad periodontal, etc), los microorganismos de la microflora oral pueden producir enfermedades en otros sistemas del organismo, como se revisa a continuación.

1.5.1. Composición y funciones fisiológicas

Aunque, como se ha citado, existen más de 700 especies microbianas presentes en la microflora oral, siendo la mayor parte bacterias, también se han identificado hongos, virus, arqueas y protozoos⁴⁷. Entre los hongos, los más frecuentes son las distintas especies de *Candida*, pero también se han identificado *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Sacharomycetales* y *Aureobasidium*¹⁸⁴. Entre los protozoos, están presentes *Entamoeba gingivalis* y *Trichomonas tenax*, que son saprofitos⁴⁷. Entre las bacterias, las más recuentes se resumen en la tabla 6, siendo los estreptococos orales y sus variantes nutricionales, como

Abiotrophia, los más frecuentes, mejor estudiados y considerados como más típicos y específicos de la microflora oral.

Tabla 6. Microorganismos más frecuentes presentes en la microflora oral (adaptado de Deo et al³³)

<ul style="list-style-type: none">• Cocos gram +<ul style="list-style-type: none">– Streptococcus– Peptostreptococcus– Abiotrophia– Stomatococcus • Bacilos gram +<ul style="list-style-type: none">– Actinomyces– Corynebacterium– Propionibacterium– Rothia– Lactobacillus– Eubacterium– Bifidobacterium– Pseudoramibacter	<ul style="list-style-type: none">• Cocos gram -<ul style="list-style-type: none">– Moraxella– Neisseria– Veillonella • Bacilos gram -<ul style="list-style-type: none">– Prevotella– Campylobacter– Capnocytophaga– Eikenella (HACEK)– Hemophilus (HACEK)– Selenomonas– Desulfovibrio/Desulfobacter– Fusobacterium– Leptotrichia– Wollinella– Treponema
---	---

Deo PN et al. J Oral Maxillofac Pathol 2019;23:122-8

La fisiología y la ecología de la microflora oral está íntimamente relacionada con las del huésped, existiendo una interrelación muy importante entre ambos. La microflora oral juega un papel muy importante en el mantenimiento de la salud general del individuo y en el desarrollo de enfermedades. Suele existir en forma de un biofilm que reviste los tejidos de la cavidad oral, por lo que es fundamental para la homeostasis oral, la protección de dicho entorno y la prevención de la enfermedad. Y tiene una serie de funciones fundamentales para todo el organismo, tanto fisiológicas como metabólicas e inmunológicas⁴⁷. Es tal el interés de este tema, que el Instituto Nacional de la Salud norteamericano inició en 2008 el “Human Microbiome Project”¹⁸², con el objetivo de estudiar de forma coordinada en todo el mundo la composición, características y funciones de la microbiota oral.

En la tabla 7 se señalan sus funciones concretas más importantes. Entre ellas no se encuentran funciones relacionadas con la digestión de alimentos y la nutrición, sino también otras que tienen un alcance mucho más sistémico.

Tabla 7. Funciones fisiológicas más importantes de la microflora oral⁴⁷

- Digestión de alimentos y nutrición
- Generación de energía
- Diferenciación y maduración de la mucosa oral y su sistema inmune
- Detoxificación de sustancias químicas
- Función de barrera (piel y mucosa)
- Mantenimiento del sistema inmune y del equilibrio de los procesos pro y antiinflamatorios
- Resistencia a la colonización por flora patógena
- Prevención de invasión y crecimiento de enfermedades

Deo PN *et al.* J Oral Maxillofac Pathol 2019;23:122-8

1.5.2. Microflora oral y enfermedades sistémicas

Cuando la interacción y la homeostasis entre las especies bacterianas que forman el biofilm se alteran, lo que puede ser debido a cambios en el medio local, administración de antibióticos o a modificaciones fisiológicas o metabólicas de las propias bacterias, empiezan a producirse enfermedades locales, como caries o enfermedad periodontal, que son los dos problemas de salud oral más prevalentes. Además, en los últimos años, hemos asistido a un notable aumento en el grado de conocimiento sobre la relación entre estas alteraciones patológicas de la flora oral y las enfermedades crónicas de la cavidad oral con diversas enfermedades sistémicas. Existen varios caminos distintos a través de los cuales las infecciones de la cavidad oral pueden producir enfermedades sistémicas. En primer lugar, las bacterias de la microflora oral pueden invadir los vasos sanguíneos de la pulpa dental y los tejidos periodontales, originando bacteriemias que pueden alcanzar cualquier órgano, y no solo el corazón³³. Un segundo mecanismo directo es el de la aspiración a vías respiratorias, más frecuente en ancianos, y que puede producir neumonías o abscesos pulmonares. Además, productos bacterianos, como endotoxinas o proteínas de shock, o antígenos pueden participar en el desarrollo de diversas enfermedades a través de respuestas inmunológicas. El conocimiento de estas vías patogénicas y de las características de la flora oral son, pues, muy importantes para prevenir la aparición de numerosas enfermedades y preservar la salud general, y no solo la salud oral, de los individuos.

En la figura 9 se esquematizan estas vías etiopatogénicas que explican la asociación de la microflora oral con la producción e enfermedades sistémicas³³.

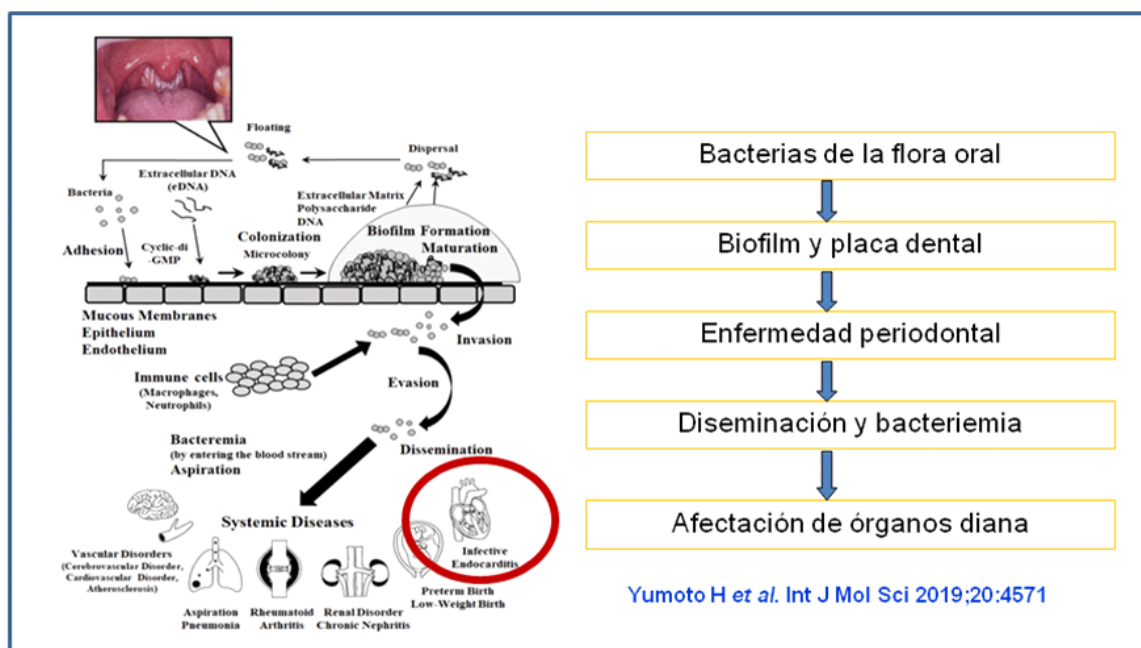


Figura 9. Esquema de los mecanismos patogénicos de afectación sistémica causada por los microorganismos de la flora oral, y la importancia de la enfermedad periodontal (adaptada de Yumoto H et al³³)

Probablemente son los estreptococos las bacterias más abundantes en la microflora oral, con más de 100 especies identificadas¹⁸⁴. La colonización de la cavidad oral por los estreptococos se inicia muy precozmente tras el parto, jugando un papel importante en el desarrollo de diversas enfermedades¹⁸⁴. Entre ellas, posiblemente la más característicamente asociada a los estreptococos orales sea la endocarditis infecciosa, que se tratará en el siguiente epígrafe, pero hay otro gran número de enfermedades sistémicas que pueden ser causadas por estos microorganismos: bacteriemias y sepsis, aneurismas aórticos, abscesos en diversos órganos, empiema pleural, meningitis, hemorragia cerebral, enfermedades crónicas gastrointestinales, nefropatía por IgA, neumonía, amigdalitis, faringitis, sinusitis, infecciones urinarias, sepsis puerperal, infecciones neonatales, parto prematuro, artritis, fascitis necrotizante, síndrome del shock tóxico, osteomielitis, vulvovaginitis, peritonitis, infecciones cutáneas (impétigo, pioderma, celulitis), conjuntivitis, otitis y escarlatina^{33,185}.

Dentro del género *Streptococcus* existen diversas especies con un poder patógeno distinto habiéndose descrito 8 grupos diferentes de estos microorganismos: *mitis*, *sanguinis*, *anginosus*, *salivarius*, *downei*, *mutans*, *pyogenic* y *bovis (gallolyticus)*¹⁸⁵. También existen variaciones en la distribución regional en la cavidad oral de los distintos estreptococos. Los

pertenecientes a los grupos *mitis* y *sanguinis*, como *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. oralis* y *S. gordonii*, son los que primero colonizan la superficie de los dientes, participando en la formación inicial de la placa dental^{186,187}, pero también se asocian al desarrollo de enfermedades sistémicas. Los estreptococos del grupo *mutans* juegan un papel importante en el inicio y progresión de la caries¹⁸⁸. *S. anginosus* producen abscesos cerebrales, hepáticos, cardíacos, esplénicos y pulmonares¹⁸⁹, y dentro de este grupo, *S. intermedius* y *S. constellatus* se asocian al desarrollo de la enfermedad periodontal¹⁹⁰. *S. salivarius* tiene un papel patógeno poco importante, participando sobre todo en la promoción de la salud oral¹⁹¹. Por el contrario, *S. mutans*, a través de la producción de bacteriocinas cariogénicas y enzimas como ureasa y dextranasa, tiene un poder patogénico elevado, tanto a nivel local (acidificación del medio, caries) como sistémico³³.

Los estreptococos orales, al igual que otros microorganismos de la microflora oral, producen una gran variedad de factores de virulencia, como proteínas de superficie para la adhesión a distintos tejidos, factores de invasión o internalización, proteasas enzimáticas extracelulares y toxinas dirigidas contra la membrana celular, lo que contribuye a la colonización local y a distancia, diseminación por el organismo, resistencia a las defensas del huésped, destrucción de tejidos y modulación de la respuesta inmune^{192,193}. Entre las adhesinas y factores de colonización y evasión frente a las respuestas inmunes del huésped se encuentran los antígenos I y II, proteínas de unión a la fibronectina, colágeno, fibrinógeno, plaquetas y laminina, proteína M (adhesinas de superficie mayor), enolasa, proteasas, peptidasa C5a y ácido lipoteicoico¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Los antígenos I y II y las proteínas de unión participan en la interacción con otros estreptococos y con otros microorganismos (*Candida albicans*, *Actinomyces naeslundii*, *Porphyromonas gingivalis*) en la superficie de los dientes, contribuyendo a la formación y crecimiento del biofilm^{194,195}.

El biofilm es parte fundamental en el desarrollo de enfermedades a partir de la microflora oral, como se observa en la figura 9, ya que entre sus características se encuentran el tener una elevada resistencia a los antibióticos y a las defensas inmunológicas del huésped. El Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta ha señalado que el biofilm oral está envuelto en más del 65% de todas las infecciones bacterianas humanas difíciles de prevenir, y que la emergencia de bacterias multiresistentes asociadas a problemas de control del biofilm pueden ser un grave problema de salud general³³. Las bacterias que forman el biofilm y lo colonizan producen una serie de sustancias (proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y polisacáridos) que forman su matriz (sustancias poliméricas extracelulares)¹⁹⁷. La transformación del biofilm en un elemento patógeno está en relación con la resistencia a antibióticos debida en parte a esta

matriz y también a la transferencia génica entre los distintos microorganismos que lo integran, lo que lleva a una mayor aparición de resistencias bacterianas¹⁹⁸.

Además de las infecciones a distancia producidas por la diseminación de las bacterias del microfilm (figura 9), estas pueden producir otras enfermedades sistémicas por mecanismos no del todo bien conocidos ni aclarados en la actualidad. La proteína de unión al colágeno producida por *S. mutans*, además de su poder cariogénico, se ha asociado al desarrollo de diversas enfermedades sistémicas, como las hemorragias cerebrales, a través de la producción de daño endotelial y supresión del efecto proagregante de las plaquetas¹⁹⁹. De hecho, se ha sugerido que el *Streptococcus mutans* que produce esa sustancia (CBP-positivo) es un factor de riesgo independiente para la aparición y progresión de enfermedades cerebrovasculares²⁰⁰. Asimismo, se ha asociado a este microorganismo con la enfermedad inflamatoria intestinal (Chron y colitis ulcerosa)²⁰¹, con la producción de citocinas e interferón gamma en los hepatocitos, y con la nefropatía IgA²⁰². Un último mecanismo que relaciona la microflora oral con la producción de enfermedades sistémicas es la puesta en marcha de mecanismos de autoinmunidad. El ejemplo mejor documentado es el de la cirrosis biliar primaria^{203,204}, habiéndose incluso producido cuadros similares a esta enfermedad en modelos experimentales en ratón mediante la administración de cepas de diversos estreptococos orales, que producen una inflamación crónica no supurativa periportal y periductal similar a la que se encuentra en los pacientes con cirrosis biliar primaria²⁰⁴. Se postula que mecanismos similares pueden estar relacionados con la asociación entre la enfermedad periodontal y otras enfermedades, como la enfermedad coronaria y la diabetes mellitus³³.

1.5.3. Microflora oral y endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa es probablemente la enfermedad más típicamente relacionada con los microorganismos de la flora oral, sobre todo con los estreptococos orales del grupo viridans. Aunque, como ya se ha comentado, se han descrito casos de endocarditis infecciosa producidos prácticamente por cualquier bacteria, hongos e incluso parásitos y virus^{12,26,27}, sin embargo, la gran mayoría de casos de EI son producidos por un muy reducido número de especies bacterianas: estafilococos, estreptococos y enterococos. Algunos otros microorganismos, como *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Brucella*, *Corynebacterium* (difteroides), grupo HACEK (*Hemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), Enterobacterias y hongos (*Candida* y *Aspergillus*), son responsables de un pequeño porcentaje de las EI^{9,10,12,25,28}. Muchos de ellos forman parte de la

microflora oral. Esta especial selectividad de algunas bacterias por el endocardio se debe a mecanismos relacionados con la adhesión y el daño endocárdico, a través de diferentes factores de adhesión y toxicidad producidos específicamente por algunas bacterias, como se ha discutido en el epígrafe anterior.

Los estreptococos orales han sido los microorganismos clásicamente asociados a la producción de EI subagudas, aunque en los años más recientes, su incidencia se ha reducido de forma considerable^{9,10,12}. Son estreptococos habitualmente alfa-hemolíticos, o del grupo *viridans*, y su nomenclatura ha sido muy variable y cambiante. Entre los más frecuentes se encuentran *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* y *Gemella morbillorum*, y casi siempre son sensibles a la penicilina. Los estreptococos orales pertenecientes al grupo *milleri* o *anginosus* (*Streptococcus intermedius*, *anginosus* y *constellatus*) tienen mayor propensión a producir abscesos e infección diseminada, por lo que suelen necesitar una mayor duración del tratamiento antibiótico. Igual ocurre con las variantes nutricionalmente deficientes, como *Abiotrophia* y *Granulicatella*, que a menudo exhiben tolerancia a la penicilina³³. Otro estreptococo típico causante de EI es el antiguamente denominado *Streptococcus bovis*, un estreptococo del grupo D, ahora reclasificado en dos especies que se corresponden con sus diferentes biotipos: *Streptococcus gallolyticus* y *Streptococcus infantarius*. Puede ser alfa hemolítico, aunque no se incluye en el grupo *viridans*, y también es sensible a la penicilina. Su aparición se asocia a una elevada prevalencia de tumores de colon, habitualmente benignos¹³⁸.

El mecanismo a través del cual se produce la EI es el ya descrito en el apartado sobre patogenia: el paso a la circulación sanguínea de microorganismos procedentes de la cavidad oral, bien tras un traumatismo (por ejemplo, durante una manipulación dental en la cavidad oral) o tras actividades de la vida cotidiana (cepillado dental, masticación, etc), sobre todo en pacientes con mala salud oral o enfermedad periodontal. Como se ha señalado anteriormente, la incidencia de bacteriemia transitoria después de un procedimiento dental es muy variable, oscilando según los procedimientos entre el 10 y el 100%^{154,156}. Estos microorganismos presentes en el torrente sanguíneo pueden colonizar el trombo endocárdico presente en pacientes con lesiones valvulares o congénitas previas (figura 5), y, para ello, la adhesión de los microorganismos a la ETNB o al endotelio valvular aparentemente intacto es el primer y fundamental escalón. Como se ha discutido en el epígrafe anterior, no todos los microorganismos tienen esta capacidad de adhesión a la vegetación estéril, y esto explica el

porqué los agentes causantes de EI son tan típicamente característicos, estando entre ellos los estreptococos orales, estafilococos y enterococos^{33,47}. En conjunto, se conocen como adhesinas a los componentes de la superficie microbiana que son reconocidas por las moléculas adhesivas de la matriz del trombo. Entre estas adhesinas se encuentran polisacáridos de superficie, glucanos o dextranos, de los cocos gram+, la fibronectina o el factor de conglomeración de determinados estafilococos causan endocarditis con más frecuencia que las cepas que no los producen^{33,47,157,158}. El dextrano de la superficie media la adhesión de los estreptococos a los agregados de plaquetas y fibrina y a las válvulas lesionadas, y facilita la aparición en endocarditis en modelos experimentales¹⁵⁷. Sin embargo la producción de dextrano no es universal y, por lo tanto, probablemente hay otros mecanismos de adhesión. La proteína FimA de *Streptococcus parasanguis* facilita la adhesión a la fibrina y la aparición de endocarditis experimental. Las adhesinas de colágeno y las fimbrias asociadas a la biopelícula de la superficie de los enterococos facilitan también la aparición de EI en modelos experimentales^{46,47,157,158}. Los receptores de fibronectina están presentes en la superficie de *Staphylococcus aureus*, estreptococos orales, estreptococos de los grupos A, C y G, enterococos, *S. pneumoniae* y *Candida albicans*. Peor conocido es el mecanismo mediante el cual microorganismos virulentos colonizan e infectan el endotelio vascular intacto¹⁴². En la figura 10 se resume el mecanismo patogénico de la EI con origen en la microflora de la cavidad oral¹⁴².

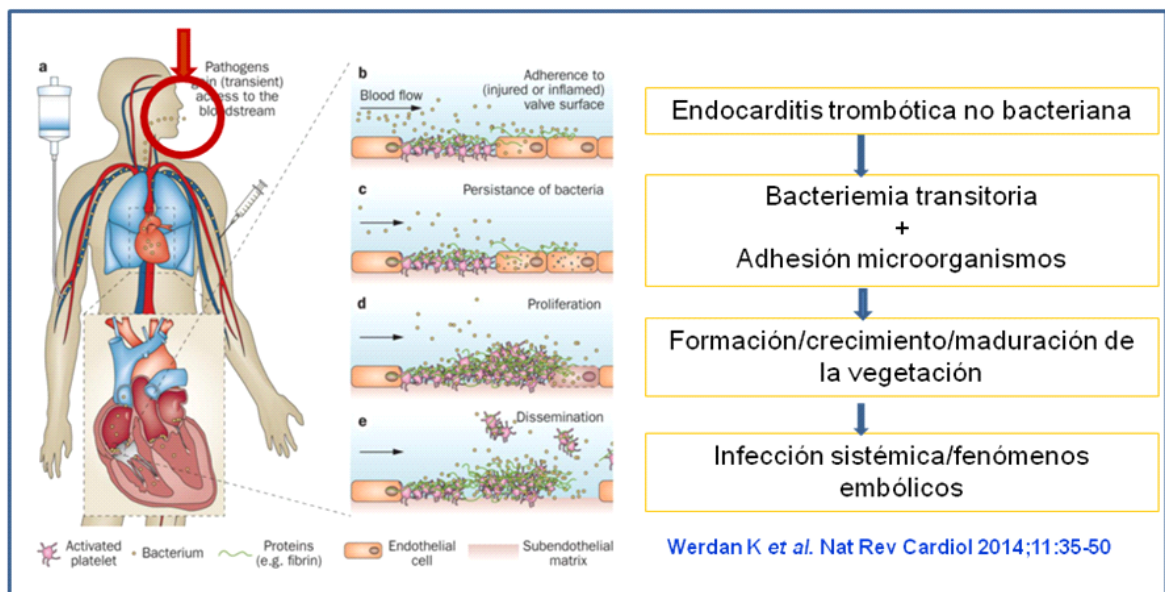


Figura 10. Patogenia clásica del desarrollo de una endocarditis infecciosa a partir de una bacteriemia proveniente de la microflora oral (adaptada de Werdan K et al¹⁴²)

Clásicamente se ha considerado que las EI producidas por estreptococos orales del grupo viridans eran menos agresivas que las causadas por otros microorganismos (estafilococos, hongos, enterococos, etc), y que tenían una menor mortalidad y un mejor pronóstico^{12,125}. Probablemente, esto se halla en relación con dos factores: a) la menor virulencia de estas bacterias, con una menor capacidad de invasión local perianular y miocárdica, y también de producción de embolismos sépticos, y b) su mayor sensibilidad a la mayoría de los antibióticos, incluyendo penicilinas, lo que facilita su tratamiento mediante el uso de antibióticos con menos efectos tóxicos a nivel renal o hematológico. Además, sería menos necesario tener que recurrir a la cirugía para su curación. Sin embargo, series recientes, muestran que la necesidad de cirugía es similar para estos microorganismos y para otros teóricamente más agresivos^{9,10,28,29}. Los cambios en la patogenia de la EI, las características de los pacientes que las sufren, con mayor edad y mayor índice de comorbilidades, y la gran diversidad de microorganismos causantes de EI pertenecientes a la flora oral podrían haber contribuido a un empeoramiento del pronóstico de las endocarditis causadas por estos microorganismos.

1.6. Profilaxis de la endocarditis infecciosa

Como ocurre con cualquier enfermedad, pero más aún ante enfermedades tan graves y con tan mal pronóstico como la EI, lo ideal es evitar su aparición. La etiopatogenia de la endocarditis infecciosa, bien conocida y basada en pasos sucesivos, como se muestra en la figura 10, permite teóricamente intervenir sobre ella actuando a distintos niveles, sobre todo evitando el paso de microorganismos al torrente sanguíneo ante manipulaciones traumáticas de las cavidades en donde se encuentran los agentes infecciosos y destruyendo mediante antibióticos dichos agentes antes de que colonicen el trombo endocárdico estéril. Por ello, la profilaxis de la EI ha sido una práctica habitual en los países de nuestro entorno desde hace ya muchos años, aunque no existen estudios prospectivos que hayan demostrado su eficacia²⁰⁵. Es por ello, como se discutirá a continuación, que en los últimos años se ha desarrollado una tendencia a restringir cada vez más las indicaciones de profilaxis de EI.

1.6.1. Bases teóricas de la profilaxis antimicrobiana

Las bases para el uso de profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa se reseñan en la tabla 8, y se resumen en los fundamentos patogénicos de la enfermedad. En primer lugar, la infección se desarrolla por la colonización en una zona del endocardio con lesiones

predisponentes conocidas. En segundo lugar, determinados procedimientos y manipulaciones en regiones que tienen una rica flora microbiana producen bacteriemias que pueden ocasionar esta colonización. En tercer lugar, disponemos de antibióticos activos frente a la mayoría de los microorganismos que se relacionan con dichos episodios de bacteriemia, y que tienen pocos efectos secundarios. Y por último, los antibióticos pueden administrarse de forma previa al procedimiento que origina la bacteriemia en los pacientes en los que se conoce la existencia de una lesión cardíaca de riesgo. Una razón añadida es la extrema gravedad de la endocarditis, con tasas de mortalidad entre el 20 y el 40%, como ya se ha señalado, por lo que aunque se evitaran pocos casos de EI, esto ya sería un beneficio importante.

Tabla 8. Bases para la realización de profilaxis antibiótica de endocarditis infecciosa

- Las bacteriemias causan endocarditis
- Los estreptococos del grupo viridans forman parte de la flora normal de la cavidad oral
- Estos microorganismos son sensibles a los antibióticos recomendados como profilaxis
- La profilaxis antibiótica puede impedir el desarrollo de endocarditis experimental por estos microorganismos en modelos animales
- Existe un gran número de casos documentados sobre la asociación entre procedimientos dentales y desarrollo de EI
- En algunos casos, hay una relación temporal entre la manipulación dental y el comienzo de los síntomas de la EI
- El riesgo de efectos secundarios debidos a los antibióticos es muy bajo para un paciente concreto
- **La morbimortalidad de la EI es muy alta**
- Por tanto, aunque no hubiera evidencias directas de la eficacia de la profilaxis antibiótica, ésta estaría justificada

Conociendo que la existencia de una bacteriemia es esencial para el desarrollo de una endocarditis, es teóricamente razonable concluir que prevenir o tratar de forma precoz una bacteriemia transitoria puede evitar la secuencia de fenómenos patogénicos mencionados si existe una lesión valvular cardíaca predisponente. Esto se ha comprobado en modelos de experimentación animal, ya que desde hace más de treinta años se conoce que sobre una lesión valvular producida por un catéter introducido a través de la arteria carótida pueden generarse vegetaciones si se inoculara con posterioridad un inóculo bacteriano apropiado por vía venosa, y dicho fenómeno se evita con la administración previa de antibióticos activos frente al agente infectante²⁰⁶⁻²⁰⁹. En el modelo de endocarditis estreptocócica se ha demostrado que la infección puede prevenirse si de forma simultánea o en los primeros treinta minutos después

de la inyección de las bacterias se administran antibióticos activos frente a estreptococos. Sin embargo, si estos antimicrobianos se administran transcurridas 6 horas de la inoculación no puede prevenirse la endocarditis¹¹⁰⁻¹¹³.

Estas evidencia experimentales, junto a la secuencia lógica de acontecimientos señalada en la figura 10 y a los resultados de algunos estudios observacionales, llevaron a la recomendación de profilaxis antibiótica para un gran número de pacientes con lesiones cardíacas predisponentes, con riesgo de desarrollar EI, cuando eran sometidos a determinados procedimientos susceptibles de producir bacteriemias²⁰.

1.6.2. Indicaciones "clásicas"

En las recomendaciones clásicas de profilaxis de EI se dividían las lesiones cardíacas predisponentes según el mayor o menor riesgo de desarrollar la enfermedad en tres tipos de situaciones: alto, moderado o bajo riesgo, y se recomendaba la realización de profilaxis en las lesiones de riesgo alto o moderado. Eran lesiones o situaciones de alto riesgo la presencia de prótesis valvulares, mecánicas o biológicas, el antecedente de una endocarditis previa y la existencia de cardiopatías congénitas complejas, sobre todo cianógenas, o con derivaciones quirúrgicas sistémico-pulmonares. Como lesiones de riesgo moderado se consideraban las lesiones valvulares significativas, incluyendo el prolapso mitral con regurgitación mitral significativa, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, los cortocircuitos izquierda-derecha y otras cardiopatías congénitas distintas a las de alto riesgo. Por último, se consideraban de riesgo bajo o casi nulo para el desarrollo de EI el prolapso mitral sin regurgitación, las comunicaciones interauriculares simples, la cirugía de derivación aorto-coronaria, las lesiones reparadas quirúrgicamente sin secuelas hemodinámicas una vez transcurridos 6 meses tras la intervención, los soplos funcionales, la cardiopatía reumática sin secuelas valvulares, y los dispositivos intracardíacos (marcapasos, desfibriladores implantables). En estas situaciones de bajo riesgo no se recomendaba la realización de profilaxis antibiótica ante ningún tipo de procedimiento, aunque este pudiera producir bacteriemia.

En la tabla 10 se citan los procedimientos posiblemente productores de bacteriemia ante los cuales, en un paciente con una lesión o situación cardíaca de riesgo alto o moderado de desarrollar EI, se recomendaba la administración profiláctica de antibióticos periprocedimiento para intentar evitar la colonización de la lesión endocárdica por el microorganismo presente en la bacteriemia.

Tabla 9. Lesiones o situaciones cardíacas de bajo, moderado o alto riesgo para el desarrollo de endocarditis infecciosa en procedimientos causantes de bacteriemia. Las recomendaciones antiguas (“clásicas”) eran las de alto y moderado riesgo

Categoría de riesgo elevado	Categoría de riesgo moderado	Categoría de riesgo muy bajo o negligible
Prótesis valvulares cardíacas	Prolapso valvular mitral con regurgitación	Prolapso valvular mitral sin regurgitación
Endocarditis infecciosa previa	Disfunción valvular adquirida (por ejemplo, valvulopatía reumática)	Defectos auriculares septales aislados
Cardiopatías congénitas cianosantes complejas (ventrículo único, tetralogía de Fallot, etc.)	Otras malformaciones congénitas (no citadas en las otras categorías)	Reparación quirúrgica de lesiones intracardiacas con mínimas o nulas anomalías hemodinámicas tras seis meses de la intervención
Derivaciones quirúrgicas de la circulación sistémica a la pulmonar	Miocardiopatía hipertrófica	Cirugía de derivación coronaria previa
		Presencia de soplos cardíacos funcionales
		Fiebre reumática previa sin disfunción valvular
		Marcapasos y desfibriladores implantables

Tabla 10. Procedimientos o manipulaciones en que los que clásicamente se recomendaba o no realizar profilaxis de endocarditis infecciosa en pacientes de riesgo alto o moderado

Profilaxis recomendada	Profilaxis no recomendada
Procedimientos dentales que produzcan sangrado de la mucosa o de las encías, incluyendo la limpieza profesional	Procedimientos dentales que no causen sangrado en la cavidad oral (por ejemplo, ajuste de la ortodoncia)
Amigdalectomía o adenoidectomía	Inyección intraoral de anestésicos locales
Cirugía de la mucosa gastrointestinal o respiratoria	Extracción de dentición primaria
Broncoscopia con instrumento rígido	Inserción de tubo de timpanostomía
Escleroterapia de varices esofágicas	Intubación traqueal
Dilatación esofágica	Broncoscopia con aparato flexible, con o sin biopsia
Cirugía de las vías biliares	Cateterización cardíaca
Cistoscopia o dilataciones uretrales	Endoscopia gastrointestinal, con o sin biopsia*
Cateterización uretral si existe infección de orina	Cesárea
Cirugía de las vías urinarias, incluida la prostática	Parto vaginal*
Incisión y drenaje de tejidos infectados	Ecocardiografía transesofágica*
Histerectomía vaginal	Cateterización uretral, dilatación uterina o legrado, aborto terapéutico, procedimientos de esterilización, inserción o retirada de dispositivos intrauterinos, si no hay tejidos infectados
Parto vaginal complicado con infección	Cateterización cardíaca, incluyendo la angioplastia
	Implantación de marcapasos, desfibriladores o stents coronarios

En el caso de los procedimientos dentales, puede observarse que se recomendaba profilaxis antibiótica en aquellos que pudieran producir sangrado de la mucosa o de las encías, incluyendo la limpieza dental profesional, lo que sigue vigente en la actualidad.

1.6.3. Cambios en las recomendaciones de profilaxis: causas y situación actual

La restricción de la profilaxis antibiótica se inició en los primeros años de este siglo, debido a cambios en la concepción etiopatogénica y, sobre todo, a la falta de evidencias sólidas basadas en ensayos clínicos controlados y prospectivos y en análisis de riesgo-beneficio²¹⁰. Con respecto al primer punto, algunos estudios han puesto de manifiesto que se producen bacteriemias de bajo grado y de forma repetida durante actividades cotidianas como el cepillado de los dientes, la masticación o la limpieza con seda dental, siendo más frecuente en pacientes con mala higiene dental²¹¹. Estudios experimentales en modelos animales han demostrado que se pueden producir endocarditis provocadas por estas bacteriemias cotidianas de bajo grado²¹². Por lo tanto, el riesgo de endocarditis es mayor en magnitud en estas situaciones cotidianas, al ser el tiempo de duración de estas bacteriemias más prolongado a lo largo de la vida que el debido a bacteriemias de alto grado tras manipulaciones durante la visita a la consulta dental. Y, evidentemente, no se puede hacer profilaxis antibiótica durante esas actividades diarias. Otros motivos para la restricción en las indicaciones de profilaxis están relacionados con la falta de evidencia disponible sobre su beneficio y el riesgo de efectos adversos relacionados con los antibióticos usados, y pueden resumirse en los siguientes: a) la mayoría de los estudios de casos y controles no han documentado asociación entre los procedimientos dentales invasivos y la ocurrencia de EI²¹³⁻²¹⁵; b) el riesgo estimado de EI después de un procedimiento dental es muy bajo. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica solo puede evitar un pequeño número de casos, como muestran las estimaciones de 1 caso de EI por cada 150.000 procedimientos dentales con antibióticos y 1/46.000 procedimientos sin protección antibiótica²¹⁶; c) la administración de antibióticos conlleva un pequeño riesgo de anafilaxis, que puede llegar a ser significativo si se hace un uso generalizado. No obstante, el riesgo de anafilaxis mortal parece ser muy bajo cuando se usa amoxicilina oral²¹⁷; d) el uso generalizado de antibióticos puede favorecer la aparición de resistencias bacterianas; e) la eficacia de la profilaxis antibiótica contra la bacteriemia y la ocurrencia de EI solo se ha probado en modelos animales. El efecto en la bacteriemia en humanos es controvertido²¹¹; y f) no hay estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados que hayan investigado la eficacia de la profilaxis antibiótica para reducir la incidencia de EI, y es poco probable que se realice un estudio de este tipo, dado el gran número de sujetos necesario para demostrar su eficacia²¹⁸.

Las recomendaciones clásicas, antes señaladas, de profilaxis de EI se mantuvieron hasta la publicación de la guía AHA norteamericana sobre la prevención de la endocarditis infecciosa de 2007²¹⁹ y de la guía europea de la ESC 2009²²⁰. En ellas se limitaba la indicación de profilaxis

Introducción

a tres situaciones: a) pacientes portadores de prótesis valvulares, b) antecedentes de un episodio previo de EI; y c) cardiopatías congénitas complejas cianógenas y cardiopatías congénitas reparadas quirúrgica o percutáneamente con material protésico en los 6 meses siguientes a la reparación de por vida si quedaba algún defecto residual^{219,220}. En las guías norteamericanas, menos seguidas en España, se añadía una cuarta situación, la existencia de lesiones valvulares en un paciente sometido a un trasplante de corazón, en relación con su estado de inmunodepresión²¹⁹. Además, se restringía el uso de profilaxis solo a los procedimientos y manipulaciones orales y dentales con riesgo de sangrado (sobre la mucosa oral o gingival y en la región periapical de los dientes), suprimiendo la indicación en el resto de procedimientos sobre vías respiratorias, digestivas o génitourinarias, que ya no precisaban profilaxis. La guía británica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2008 llevó estas restricciones hasta su extremo, desaconsejando cualquier profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y no dentales, con independencia del grado de riesgo del paciente²²¹, argumentando la falta de evidencia para la profilaxis y la mala relación entre riesgo, coste y beneficio.

Las guías más recientes sobre el manejo de la endocarditis infecciosa, tanto las europeas del 2015¹² como las norteamericanas del 2017¹²⁵, han mantenido las mismas recomendaciones de las guías del 2007 y del 2009. Las del Sociedad Europea de Cardiología se muestran en la figura 11.

Recomendaciones sobre profilaxis de endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología 2015		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antibiotic prophylaxis should be considered for patients at highest risk for IE: (1) Patients with any prosthetic valve, including a transcatheter valve, or those in whom any prosthetic material was used for cardiac valve repair. (2) Patients with a previous episode of IE. (3) Patients with CHD: (a) Any type of cyanotic CHD. (b) Any type of CHD repaired with a prosthetic material, whether placed surgically or by percutaneous techniques, up to 6 months after the procedure or lifelong if residual shunt or valvular regurgitation remains.	IIa	C
Antibiotic prophylaxis is not recommended in other forms of valvular or CHD.	III	C

Recommendations	Class ^a	Level ^b
A. Dental procedures		
• Antibiotic prophylaxis should only be considered for dental procedures requiring manipulation of the gingival or periapical region of the teeth or perforation of the oral mucosa	IIa	C
• Antibiotic prophylaxis is not recommended for local anaesthetic injections in non-infected tissues, treatment of superficial caries, removal of sutures, dental X-rays, placement or adjustment of removable prosthodontic or orthodontic appliances or braces or following the shedding of deciduous teeth or trauma to the lips and oral mucosa	III	C

Figura 11. Recomendaciones actuales para realizar profilaxis de endocarditis infecciosa (pacientes de alto riesgo y algunos procedimientos dentales) (guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015¹²)

El mantenimiento de las indicaciones en los casos de alto riesgo de EI en estas guías, en contraposición a las guías NICE, se basa en los siguientes motivos¹²: a) las incertidumbres que persisten en la relación con la evaluación del riesgo de desarrollar una EI, que desempeña un papel importante en la guía NICE; b) el peor pronóstico de la EI en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con válvulas protésicas, ya que el evitar aunque solo sea un número pequeño de casos de esta grave enfermedad sería muy beneficioso; y c) el hecho de que los pacientes de alto riesgo son mucho menos numerosos que los pacientes de riesgo intermedio, lo que reduce el potencial riesgo relacionado con los efectos adversos de la profilaxis antibiótica.

Las guías europeas de 2015, que son las más seguidas en España, recomiendan, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C (consenso de expertos) realizar profilaxis antibiótica de endocarditis en los siguientes tipos de pacientes¹²:

- a) Pacientes portadores de una prótesis valvular o que porten material protésico usado para valvuloplastia, portadores de prótesis transcatóter y aloinjertos. Estos pacientes tienen mayor riesgo de EI y mayor mortalidad, dado que sufren complicaciones más a menudo que aquellos pacientes con EI sobre válvula nativa afectados por el mismo microorganismo²²².
- b) Pacientes con episodio previo de EI: por su mayor riesgo de adquirir otra endocarditis, mayor mortalidad y mayor riesgo de complicaciones²²³.
- c) Pacientes con cardiopatía congénita cianógena no tratada y aquellos con cardiopatías congénitas reparadas quirúrgica o percutáneamente con shunts postoperatorios paliativos, conductos u otras prótesis^{224,225}. Después de la reparación quirúrgica sin defectos residuales, se recomienda la profilaxis durante los 6 primeros meses hasta que se produzca la endotelización del material protésico. En caso de quedar defectos o cortocircuitos residuales, la profilaxis debe hacerse de por vida.

La profilaxis antibiótica no está recomendada para pacientes con riesgo intermedio para EI, es decir, aquellos pacientes con cualquier otra lesión valvular (incluidos el prolapso valvular mitral, la insuficiencia mitral de otras causas, la válvula aórtica bicúspide y la valvulopatía aórtica degenerativa). Sin embargo, tanto los pacientes de riesgo intermedio como los de alto riesgo deben seguir una serie de recomendaciones sobre la higiene dental y cutánea¹². Idealmente deberían aplicarse estas medidas a la población general, y reforzarlas especialmente para pacientes de riesgo intermedio o alto. Estos pacientes precisan una higiene dental y cutánea estricta, con seguimiento y control en la consulta del dentista dos

Introducción

veces al año en pacientes de alto riesgo, y anual en el resto. Cualquier herida cutánea debe ser cuidadosamente desinfectada. Se debe eliminar o disminuir la existencia de bacterias crónicas en portadores, tanto en piel como en orina. Se deben administrar antibióticos curativos para cualquier foco de infección bacteriana. Se debe recomendar la no automedicación de antibióticos, sino la asistencia y consulta al médico. En los pacientes en riesgo de endocarditis son muy importantes unas estrictas medidas de control de infección en cualquier procedimiento de riesgo. Se desaconsejan en ellos los piercings y tatuajes. En relación con los catéteres intravasculares, se debe limitar el uso de catéteres de infusión y procedimientos invasivos siempre que sea posible. Se prefiere el uso de catéteres periféricos a los centrales, y se recomienda sustituir los periféricos cada 3-4 días.

Como también se muestra en la figura 11, las recientes guías europeas y norteamericanas no solo han limitado las situaciones en las que administrar profilaxis de endocarditis, sino también los procedimientos ante los cuales se recomienda su uso¹². Anteriormente no solamente eran los procedimientos dentales, sino también aquellos otros con posibilidad de producir bacteriemias desde otros focos y cavidades (digestivos, respiratorios, génitoruinaros, etc.). Sin embargo, en la actualidad se han reducido de forma muy notable las situaciones en las que se recomienda profilaxis, y tan solo se incluyen aquellos procedimientos dentales en los que se realiza una manipulación de la región gingival o periapical del diente, o se produce perforación de la mucosa oral, como los procedimientos de eliminación del sarro y endodoncia^{12,125}. No hay evidencias convincentes de que la bacteriemia resultante de los procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario (incluidos parto vaginal o cesárea²²⁶), o los procedimientos dermatológicos u ósteomusculares causen endocarditis infecciosa.

En la tabla 11 se detallan las pautas antibióticas recomendadas en las guías de la ESC 2015¹²:

Tabla 11. Profilaxis antibiótica recomendada en la actualidad para procedimientos dentales de alto riesgo (guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015)

SITUACIÓN	ANTIBIÓTICO	DOSIS ÚNICA 30-60 MIN ANTES DEL PROCEDIMIENTO	
		Adultos	Niños
Sin alergia a penicilina	Amoxicilina o Ampicilina*	2 g, oral o i.v.	50 mg/kg, oral o i.v.
Alergia a penicilina	Clindamicina	600 mg, oral o i.v.	20 mg/kg, oral o i.v.

No se debe usar cefalosporinas en pacientes con anafilaxis, angiedema o urticaria después de tomar penicilina o ampicilina, debido a sensibilidad cruzada. *Como alternativa, cefalexina 2 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños; cefazolina o ceftriaxona 1 g i.v. para adultos o 50 mg/kg i.v. para niños

La profilaxis antibiótica, por tanto, solo se recomienda en procedimientos dentales que conlleven una manipulación de la región gingival o periapical del diente, o una perforación de la mucosa oral, y no está recomendada en el resto de procedimientos dentales ni tampoco en procedimientos sobre vías respiratorias, digestivas o génitourinarias (endoscopias, biopsias, parto, etc). El tratamiento antibiótico solo sería necesario cuando se realicen procedimientos invasivos en el contexto de una infección. Sin embargo, conviene hacer algunas consideraciones adicionales para aquellos pacientes con alto riesgo para EI¹²:

- a) Los pacientes que vayan a someterse a un procedimiento invasivo del tracto respiratorio para tratar una infección establecida (como drenaje de un absceso), deben recibir un régimen antibiótico que contengan algún fármaco antiestafilocócico.
- b) En caso de infección establecida o cuando la terapia antibiótica está indicada para prevenir la infección de una herida o la sepsis asociada a un procedimiento gastrointestinal o genitourinario, es razonable que el régimen antibiótico incluya un agente activo contra enterococos. Actualmente el uso de dispositivos intrauterinos se considera aceptable, especialmente cuando no sea posible utilizar otros métodos anticonceptivos y se trate de mujeres con bajo riesgo de infecciones genitales²²⁶.
- c) En el caso de pacientes que vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos que impliquen piel infectada (incluidos los abscesos orales), tejidos cutáneos o tejido osteomuscular, es razonable que el régimen terapéutico contenga agentes activos contra estafilococos y estreptococos betahemolíticos. Los pacientes deben estar informados sobre el riesgo de EI asociada a los piercings y tatuajes, y se debe desaconsejar este tipo de procedimientos tanto para pacientes de alto riesgo como para aquellos con lesiones valvulares.

Ante intervenciones cardíacas o vasculares, se debe considerar una profilaxis antibiótica perioperatoria para los pacientes a los que se vaya a implantar una prótesis valvular, cualquier tipo de injerto protésico o marcapasos, debido al riesgo de infección y de peores resultados²²⁷⁻²³⁰. La EI asociada a procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos representan hasta un 30% de todos los casos de EI, tienen una incidencia creciente y un mal pronóstico, lo que constituye un importante problema de salud^{12,165}. Aunque no se recomienda la administración

sistemática de profilaxis antimicrobiana antes de la mayoría de los procedimientos invasivos, es obligatorio tomar medidas de asepsia durante la inserción y manipulación de los catéteres venosos y durante procedimientos invasivos, incluidos los ambulatorios, para reducir la incidencia de endocarditis asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos¹².

1.6.4. Consecuencias de las restricciones en las recomendaciones de profilaxis

Los cambios anteriormente discutidos que las diversas guías de práctica clínica han ido introduciendo en los últimos años en el sentido de limitar y restringir las recomendaciones sobre indicación de profilaxis antibiótica en los pacientes en riesgo de EI^{12,219-221}, llevados al extremo por las guías NICE de 2008²²¹, ha generado una amplia polémica y una gran discusión, ya que se piensa que la reducción de la realización de profilaxis podría conducir a un incremento importante de la incidencia de EI. Un estudio británico ha mostrado un aumento significativo en la incidencia de EI en el Reino Unido a partir de 2008, en comparación con los años previos²³¹, en posible relación con el seguimiento estricto de los médicos británicos de las recomendaciones de las guías NICE publicadas en ese año de no administrar profilaxis antibiótica en ningún caso de riesgo de endocarditis, ni siquiera en procedimientos dentales con posibilidad de sangrado, como se muestra en la figura 12.

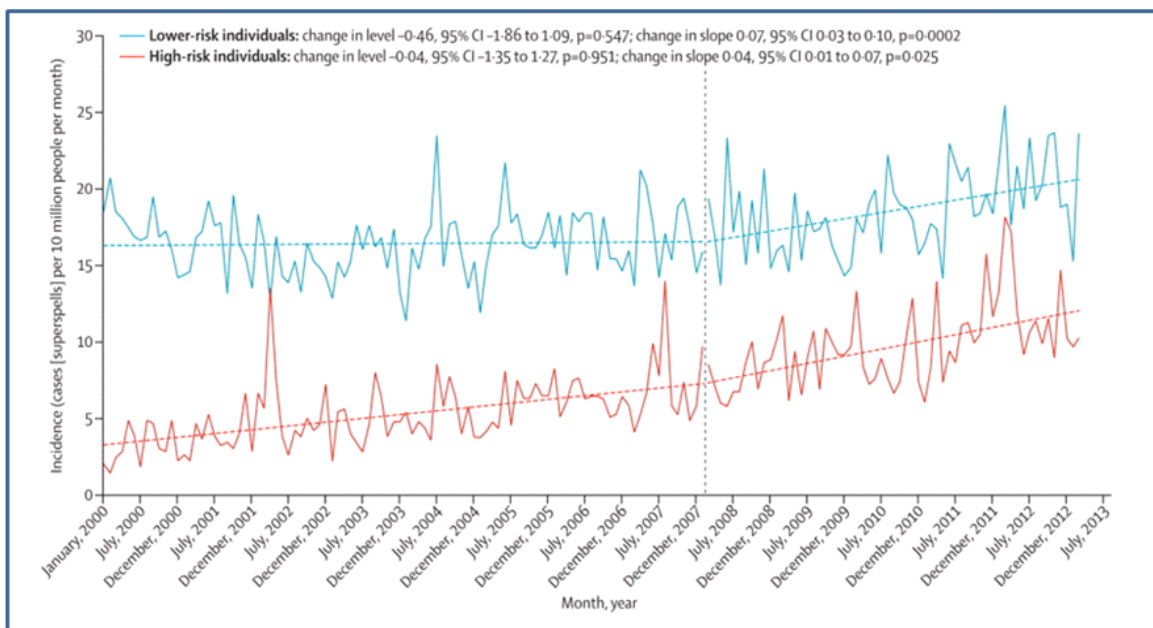


Figura 12. Aumento de la incidencia de endocarditis infecciosa en Inglaterra a partir de 2008, tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo (tomado de referencia²³¹)

Como puede observarse en dicha figura, existe un incremento significativo de la incidencia de endocarditis, con un claro aumento de la pendiente de la tendencia, tanto para los casos de alto como para los de bajo riesgo, siendo el cambio más significativo incluso en los casos de bajo riesgo de desarrollar la endocarditis²³¹. En la figura 13, procedente también del citado estudio, se advierte el claro aumento de la incidencia global de EI en Reino Unido a partir de 2008²³¹.

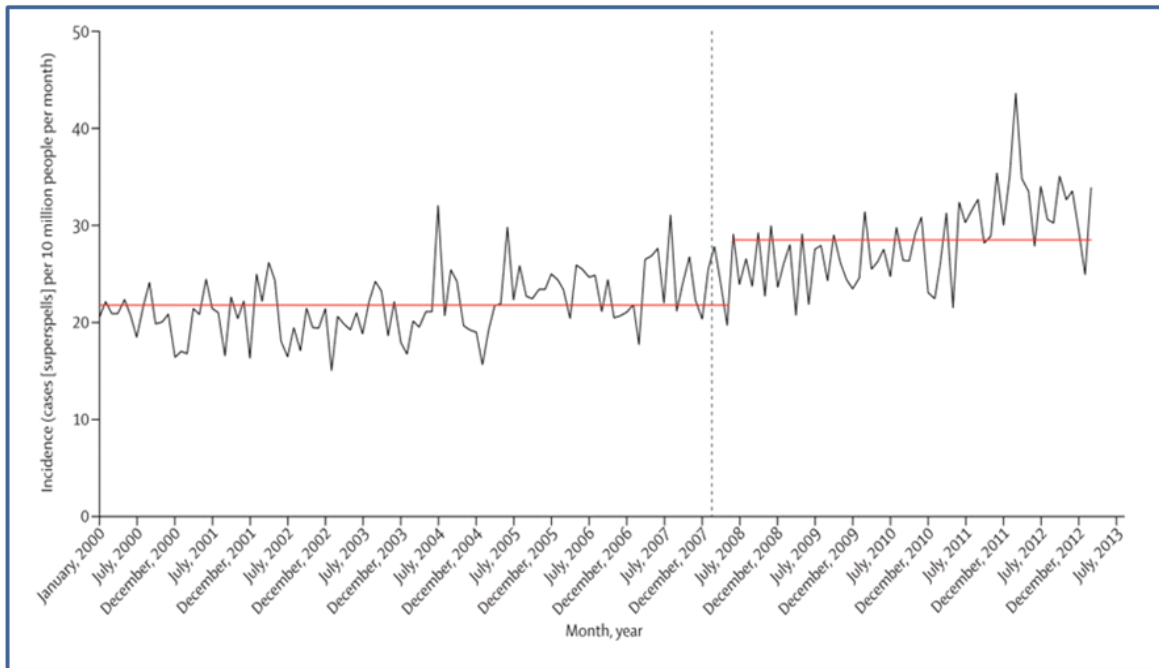


Figura 13. Aumento global de la incidencia de endocarditis infecciosa en Inglaterra a partir de 2008 (la línea roja representa la incidencia media en los dos períodos, antes y después de 2008) (tomado de referencia²³¹)

¿Se puede inferir de estos datos que la menor realización de profilaxis de EI va a conllevar un aumento de su incidencia? Es dudoso, ya que varios estudios epidemiológicos no han demostrado esta misma tendencia, sino que muestran que no se ha producido un aumento del número de caso y de la incidencia de EI tras los cambios en las recomendaciones de profilaxis^{10,138,232-234}. Un análisis realizado en el Reino Unido utilizando las códigos de alta hospitalaria entre 2000 y 2010 no mostró un aumento del número de casos de EI¹³⁸, aunque se comprobó una reducción del 78% en la administración de antibióticos antes de las manipulaciones dentales. Otro estudio de base poblacional, realizado en Francia entre 1999 y 2008, en donde se observó una reducción del uso de profilaxis antibiótica a partir de 2002 para los pacientes con lesiones valvulares nativas, tampoco demostró un aumento de la incidencia de EO, ni siquiera de las producidas por estreptococos orales²³². Dos estudios norteamericanos

tampoco encontraron un impacto negativo sobre la incidencia de EI de la aplicación de las recomendaciones restrictivas de las guías^{233,234}. En el más reciente estudio americano, ya discutido en el apartado de cambios etiopatogénicos, no se encontró un aumento de la incidencia de endocarditis entre 2000 y 2011¹⁰.

En relación con el único estudio que ha sugerido un aumento de la incidencia de EI en Reino Unido, ya comentado (figuras 12 y 13)²³¹, sus resultados han sido ampliamente criticados, ya que no puede encontrarse una relación causal directa entre la publicación de la guía NICE y el aumento en la incidencia, y además este hallazgo podría estar influido por factores de confusión, especialmente cambios en el número de pacientes con riesgo de hospitalización y EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Teóricamente, si el aumento de la incidencia de EI fuera cierto, debería estar asociado a un aumento del número de casos producidos por microorganismos de la flora oral, y este aspecto no se ha evaluado en el citado trabajo. Y, como ya se ha comentado, parece que en los últimos años está disminuyendo el número de casos producidos por estos microorganismos, como se ha visto en el estudio español de Olmos et al (figura 7)⁹.

1.6.5. Profilaxis de endocarditis infecciosa: resumen y perspectivas

En esta época, en la que la práctica médica se sustenta básicamente en el concepto de “medicina basada en la evidencia”, aquellas situaciones en las que, por la dificultad de demostrar mediante estudios clínicos controlados, comparativos y prospectivos no existen dichas evidencias, tanto en sentido positivo como negativo, se convierten en un verdadero reto para los profesionales sanitarios, ya que la ausencia de evidencia no significa que no haya que resolver el problema que nos plantea el paciente. La profilaxis de la EI es un paradigma de esta situación. Debido al hecho de que la incidencia de endocarditis tras una manipulación dental, incluso en pacientes con lesiones cardíacas predisponentes, es muy baja, serían necesarios estudios con decenas de miles de casos en ambos grupos de estudio (control frente a profilaxis antibiótica) para demostrar el beneficio o no beneficio de esta práctica. Las guías de práctica clínica, cuyas recomendaciones están basadas fundamentalmente en los resultados de los ensayos clínicos y metaanálisis, han ido restringiendo con el paso de los años las recomendaciones para realizar profilaxis, hasta llegar al extremo, en las guías NICE, de decir, literalmente; que *“ante la falta de evidencia, la profilaxis de endocarditis infecciosa no está recomendada en ningún paciente sometido a procedimientos dentales”*²²¹. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y las guías cardiológicas norteamericanas, como ya se ha comentado, no llegan a este extremo, y, aunque han restringido las indicaciones de profilaxis a

los casos de alto riesgo, siguen recomendando llevarla a cabo en esas situaciones (prótesis valvulares, endocarditis previa, cardiopatías congénitas complejas y cianógenas) (figura 11), aunque la clase de recomendación no es I, sino IIa, y el nivel de evidencia en que se basa dicha recomendación es C, es decir, los expertos que elaboraron las guías consideran que, aún no existiendo pruebas claras de su eficacia, parece lógico efectuarla en casos de muy alto riesgo. Estas discordancias entre las guías han producido una cierta confusión en los profesionales sanitarios que deben aplicarlas ante un paciente concreto. De hecho, hay estudios en Reino Unido que muestran que la mayoría de los cardiólogos y cirujanos cardíacos piensan que la profilaxis de EI es necesaria en pacientes con prótesis valvulares o antecedentes de endocarditis²³⁵, y existen también estas mismas dudas en España²³⁶. Incluso hay datos que ponen en duda la recomendación de la pauta antibiótica recomendada por la mayoría de las guías en caso de realizar profilaxis, que es una dosis única de amoxicilina o ampicilina 2 gramos 30-60 minutos antes del procedimiento (tabla 10). Un metaanálisis reciente que incluye 24 ensayos clínicos que comparan diversas estrategias para reducir la bacteriemia tras manipulaciones dentales ha encontrado que es la administración intravenosa de una dosis de 1000/200 mg de amoxicilina/clavulánico la más eficaz para prevenir la bacteriemia post-dental²³⁸. Y entre las pautas orales, lo fue la administración de 3 gramos de amoxicilina²³⁷. Por tanto, es posible que en la próxima revisión de las guías deban cambiarse también estas recomendaciones clásicas.

Pero probablemente, los aspectos más en debate en la actualidad son dos. En primer lugar, ¿debemos seguir las guías NICE o las guías europeas? Es decir, ¿se debe utilizar profilaxis en los casos de alto riesgo o en ningún paciente que se someta a un procedimiento dental? Un reciente análisis ha comparado las posibles consecuencias de entre una u otra actitud, y sus resultados se muestran en la figura 14²³⁸. Puede observarse que el no realizar profilaxis en ningún paciente, como recomiendan las guías NICE, podría conducir, en el Reino Unido, a la aparición de 419 casos extra de EI por año, con 66 muertes derivadas de dichos casos. Mientras que si se siguieran las guías europeas y se administrara profilaxis antibiótica a los casos de alto riesgo se evitarían esos 419 casos de EI y las 66 muertes, con la contrapartida de solo 7 casos de reacciones adversas por año al antibiótico usado (que se reducirían a 2 por año si solo se tiene en cuenta la amoxicilina) y una muerte cada 3 años (que no se daría en caso de usara amoxicilina)²³⁸. Estos datos han llevado a una ligera, aunque sustancial, modificación de las guías NICE, que han cambiado la frase antes señalada de *“la profilaxis de endocarditis infecciosa no está recomendada en ningún paciente sometido a procedimientos dentales”* por esta otra: *“la profilaxis de endocarditis infecciosa no está recomendada **de forma rutinaria**”*

(routinely) en *pacientes sometidos a procedimientos dentales*²³⁹. Ello deja libertad al médico o al dentista para prescribir profilaxis antibiótica en los casos que el profesional considere indicados.

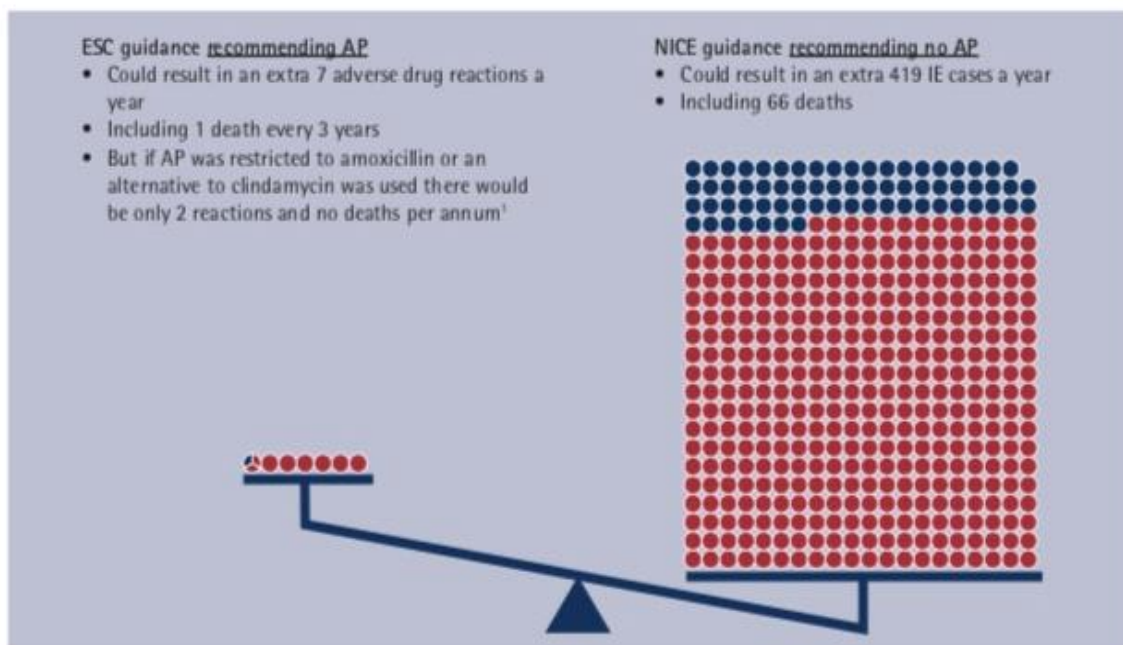


Figura 14. Diferencia en número de casos de endocarditis infecciosa, mortalidad por la endocarditis, efectos adversos relacionados con el uso de profilaxis antibiótica y mortalidad por estos efectos adversos en 1 año si se siguen las guías NICE o las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (referencia²³⁸)

La segunda cuestión es si los profesionales siguen las recomendaciones de las guías europeas y solo realizan profilaxis en los casos de alto riesgo o la siguen usando en pacientes de moderado riesgo de EI, como las lesiones valvulares nativas. Dado el muy bajo riesgo de efectos adversos relacionado con el uso de una dosis única de un antibiótico como la amoxicilina, podría postularse la realización de profilaxis en todos los pacientes que tuvieran alguna cardiopatía predisponente, y no solo en los de alto riesgo, con la idea de que evitar un solo caso de una enfermedad tan grave como es la endocarditis ya vale la pena. Es la aplicación a la medicina de la filosofía de Pascal del “por si acaso”²⁴⁰. A esta pregunta se intenta dar respuesta en este trabajo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis y objetivo general

La endocarditis infecciosa es una enfermedad que ha sufrido importantes cambios epidemiológicos y en su etiopatogenia en las últimas décadas, lo que puede llevar a un cambio en su tratamiento y pronóstico. Este hecho puede afectar sobre todo a las formas típicas de endocarditis producidas por microorganismos de la flora oral, que, al tener unos mecanismos patogénicos clásicos basados en la colonización de una lesión endocárdica previa a partir de una bacteriemia proveniente de la cavidad oral, podrían estar sufriendo un cambio en su incidencia y en su pronóstico.

Por ello, en este trabajo nos planteamos como objetivo general el analizar los cambios acontecidos en la epidemiología, características clínicas, tratamiento y pronóstico de las EI causadas por microorganismos de la flora oral en nuestro medio en los últimos 30 años (1987-2017).

2.2. Objetivo principal

Comparar las características diferenciales (epidemiológicas, clínicas y pronósticas) de las EI por microorganismos de la flora oral con las de las EI causadas por otros microorganismos, tanto en el periodo global 1987-2017 como en tres subperíodos de 10 años (1987-1997, 1998-2007, y 2008-2017).

2.3. Objetivos secundarios

- Analizar la frecuencia relativa de cada tipo de EI en el periodo de 30 años estudiado y su evolución en el tiempo.
- Analizar la relación entre la existencia previa de manipulaciones o procedimientos orodentales y el desarrollo de EI.
- Analizar las conductas de los distintos profesionales sanitarios involucrados (cardiólogos, dentistas, médicos de atención primaria) ante las recomendaciones de profilaxis de endocarditis de EI.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño y población de estudio

3.1.1. Diseño general del estudio

Se trata de un estudio colaborativo entre el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba y el Departamento de Patología y Terapéutica Dental de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, que consta de dos apartados bien diferenciados, aunque relacionados estrechamente con los objetivos del trabajo. Por una parte, se ha realizado un estudio de una cohorte de pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa en el Servicio de Cardiología del HURS desde el 1 de enero de 1987 hasta el 31 de diciembre de 2017, en la que se han comparado dos grupos de enfermos, de acuerdo al microorganismo causal: a) El producidas por microorganismos de la flora oral, y b) El originadas por otros microorganismos.

Es un análisis retrospectivo realizado en una cohorte de seguimiento prospectivo iniciada en Enero de 1987, con un protocolo de manejo de la enfermedad que no ha experimentado cambios significativos en el período de estudio, salvo los debidos a los nuevos avances ocurridos durante esas décadas (fundamentalmente, la introducción del ecocardiograma transesofágico y las actualizaciones en los criterios diagnósticos de EI). Las indicaciones para cirugía precoz no han cambiado a lo largo del estudio. El protocolo de manejo, los criterios diagnósticos utilizados y la definición de las distintas variables se detallan en los epígrafes 3.1.2, 3.1.3 y 3.1.4 de este apartado de Métodos.

Por otra parte, se ha llevado a cabo una encuesta dirigida a odontólogos, realizada de forma online a través del Colegio Oficial de Dentistas de Córdoba y de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, sobre su conducta en relación con las pautas de profilaxis de EI en pacientes sometidos a manipulaciones bucodentales recomendadas en las guías de práctica clínica actuales, para comparar los resultados entre los odontólogos de Córdoba y Sevilla y las posibles diferencias entre ellos, así como las diferencias en función del tiempo de ejercicio profesional. Asimismo, se repitió esta encuesta a médicos de atención primaria y cardiólogos de Córdoba, para analizar posibles diferencias entre los distintos colectivos profesionales relacionados con este problema. La metodología de esta encuesta se describe en el epígrafe 3.1.5.

3.1.2. Población de estudio. Criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa

La unidad de Endocarditis Infecciosa del Servicio de Cardiología del hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba tiene protocolizados el manejo y seguimiento de todas las EI diagnosticadas y tratadas en el área de salud dependiente de dicho Servicio, que incluye, para cirugía cardiovascular, toda la provincia de Córdoba (hospital Reina Sofía, y hospitales comarcales de Cabra, Pozoblanco y Montilla) y la provincia de Jaén, con un población total de más de 1.500.000 personas. Todos los casos de EI en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral se han incluido en una base de datos en donde se recogen las características clínicas, epidemiológicas, de tratamiento y resultados durante el episodio agudo, así como los datos de seguimiento. Todos los pacientes tienen al menos una revisión anual tras el alta, presencial o telefónica, hasta su fallecimiento. No se ha producido ninguna pérdida de seguimiento. Entre 1987 y finales de 2017, período objeto de nuestro trabajo, se han atendido y seguido 485 casos. El análisis de los datos se realizó de forma anónima y conforme a la ley de protección de datos.

Criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa

Hasta 1994, el diagnóstico de EI se realizó según los criterios de Von Reyn et al⁵⁹. A partir de ese año se utilizaron los criterios de Durack et al, o criterios de Duke⁶⁰, con la modificación efectuada por Li et al en 2000 (criterios de Duke modificados)⁶¹. Desde el 2004 se usaron los nuevos criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología, con la modificación realizada en 2015 (tabla 12)¹².

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los casos de endocarditis infecciosa diagnosticados y/o tratados en el HURS de Córdoba de acuerdo a los criterios señalados en el párrafo anterior, con la excepción de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, que fueron excluidos desde el inicio del estudio por su distinta patogenia, tratamiento y pronóstico. Pudieron incluirse tanto los pacientes diagnosticados de inicio en el HURS como aquellos trasladados desde otros centros para su manejo, siempre que cumplieran los criterios diagnósticos de EI.

Criterios de fuente de bacteriemia (puerta de entrada) bucodental

Se consideró que existía una posible puerta de entrada bucodental cuando constaba en la historia clínica un antecedente de visita a la consulta de un dentista, con realización de algún procedimiento dental (incluyendo tartrectomía u obturaciones) en los 6 meses previos al diagnóstico de la EI.

Tabla 12. Criterios de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none"> Hemocultivos positivos para la endocarditis infecciosa
<ul style="list-style-type: none"> Microorganismos típicos compatibles con EI de dos hemocultivos separados <i>Streptococcus viridians</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (bovis), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Enterococcus</i> spp adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario
<ul style="list-style-type: none"> Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos Al menos dos hemocultivos positivos de muestras tomadas en un intervalo > 12 horas o En tres o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1h entre la primera y la última muestra o
<ul style="list-style-type: none"> Un único hemocultivo positivo único para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I >1:800
<ul style="list-style-type: none"> Pruebas de imagen positivas para endocarditis infecciosa
<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa: vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perforación valvular o aneurisma, dehiscencia parcial nueva sobre válvula protésica Actividad anómala alrededor del lugar del implante de la válvula protésica detectada por ¹⁸F-FDG PET/TC (sólo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos Lesiones paravalvulares definidas por TC cardíaca
CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> Situación clínica predisponente: enfermedad cardíaca predisponente, uso fármacos vía intravenosa Fiebre, definida como temperatura > 38°C Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen) embolismo arterial mayor, infarto - pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor o evidencia serológica de infección activa por microorganismo compatible con endocarditis
ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA
<p>Criterios patológicos</p> <p>A) Microorganismos demostrados por cultivo o un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardíaco, o B) lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa</p> <p>Criterios clínicos</p> <p>2 criterios mayores, o 1 criterio mayor y 3 criterios menores, o 5 criterios menores</p>
ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE
<ul style="list-style-type: none"> 1 criterio mayor y 1 criterio menor, o 3 criterios menores
ENDOCARDITIS INFECCIOSA DESCARTADA
<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico alternativo firme, o Resolución de los síntomas con tratamiento antibiótico > 4 días, 0 Ausencia de evidencia patológica de endocarditis en la cirugía/necropsia con tratamiento antibiótico < 4 días, 0 No se cumplen los criterios de posible endocarditis ya indicados
Modificado de 2015 ESC Guidelines Infective Endocarditis ¹²

Grupos de estudios: criterios de EI por microorganismos de la flora oral

Para responder a los objetivos del estudio, se identificaron de forma retrospectiva en la base de datos dos grupos de pacientes: 1) EI producidas por microorganismos de la flora oral, y 2) EI producidas por otros microorganismos. Se han considerado para el estudio como EI producidas por microorganismos de la flora oral los casos ocasionados por los microorganismos más habituales y específicos de la cavidad oral causantes de endocarditis, fundamentalmente *Streptococcus* alfa-hemolíticos (*S. viridans*), pero también estreptococos nutricionalmente variables (*Abiotrophia*, *Granulicutella*), bacilos gram + como *Propionibacterium*, cocos gram – como *Moraxella*, y bacterias anaerobias como *Prevotella*, *Porphyromonas* y

Peptostreptococcus. Otros microorganismos presentes en la microflora oral pero también presentes de forma frecuente en otros microambientes (como Corynebacterium, Neisseria, y bacterias del grupo HACEK) se incluyeron en el grupo de El causadas por otros microorganismos

3.1.3. Protocolo de manejo y tratamiento

Todos los pacientes fueron evaluados mediante la realización de un estudio protocolizado que incluía:

Historia clínica y exploración física: se realizaba una historia clínica y una exploración física exhaustivas.

- Edad, sexo y fecha de diagnóstico.
- Antecedentes de endocarditis infecciosa previa.
- Fuente de entrada probable para la infección:
 - Dental: antecedente reciente (últimos 6 meses) de procedimiento dental (como se ha definido anteriormente).
 - Vascular: pacientes con antecedentes o portadores de catéter intravascular de forma prolongada (catéteres, cables de marcapasos o DAI, hemodiálisis, reservorios de medicación como Port-a-Cath®).
 - Respiratoria: procedimiento invasivo sobre vías respiratorias o parénquima pulmonar.
 - Digestiva: procedimiento invasivo sobre tracto digestivo.
 - Genitourinaria: procedimiento invasivo sobre sistema génitorurinario, o portadores de sonda vesical permanente o catéter doble J.
 - Otras fuentes: cirugía cardíaca previa
 - Desconocida: cuando no existía ninguna de las anteriores.
- Cardiopatía subyacente o prediponente:
 - Cardiopatía valvular reumática: se consideró enfermedad valvular reumática la presencia de historia clínica de cardiopatía reumática crónica y la presencia de

signos ecocardiográficos como la fusión comisural, la calcificación y el engrosamiento de los velos, o el engrosamiento, el acortamiento y la fusión de cuerdas tendinosas en el caso de la válvula mitral.

- **Cardiopatía valvular degenerativa:** para la enfermedad valvular degenerativa se tuvo en cuenta la ausencia de historia de enfermedad reumática o criterios ecocardiográficos o quirúrgicos de enfermedad valvular reumática.
- **Cardiopatía congénita:** pacientes con historia de cardiopatía congénita de cualquier tipo.
- **Ausencia de cardiopatía predisponente:** se consideró ausencia de enfermedad valvular predisponente la ausencia de los hallazgos descritos anteriormente para valvulopatía reumática, degenerativa o congénita), y la ausencia de fusión comisural o alteraciones en velos y cuerdas tendinosas de la anatomía valvular no afectadas por la infección.
- **Endocarditis infecciosa relacionada con atención sanitaria:** revisión sistemática de la historia clínica en la que sólo se incluyeron aquellos casos en los que se constató los antecedentes descritos a continuación:
 - **Endocarditis infecciosa nosocomial:** aquellos casos en los que la sintomatología comenzó tras 48 h desde que se inició un ingreso hospitalario o bien durante los 6 primeros meses tras el alta.
 - **Endocarditis infecciosa nosohusial:** pacientes que presentaban el antecedente de manipulaciones invasivas diagnósticas o terapéuticas durante los 6 meses previos al inicio de la sintomatología.
 - **Endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad:** pacientes que no presentaban ninguno de los antecedentes descritos previamente.

Exploraciones complementarias: se realizaron sistemáticamente en todos los pacientes cuando estuvieron disponibles:

- Radiografía postero-anterior y lateral de tórax.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones

Material y métodos

- Analítica completa con hematimetría, velocidad de sedimentación globular, análisis de coagulación, bioquímica completa (glucemia, urea, creatinina, índice de filtrado glomerular, iones en sangre, determinación de transaminasas, fosfatasa alcalina, glutamil transpeptidasa o GGT, bilirrubina (total, directa e indirecta), proteinograma (incluyendo determinación de proteínas totales, albúmina, y cuantificación de picos anómalos si existían), marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina), marcadores de estrés miocárdico (péptido natriurético tipo B).

Estudio microbiológico:

- Hemocultivos:
 - Metodología: al ingreso del paciente, antes del comienzo del tratamiento antibiótico, se procedía a la extracción de 3 muestras de sangre venosa, con un intervalo de tiempo de al menos 30 minutos y en zonas de punción diferentes. En cada toma se extraían 15-20 ml de sangre, repartiendo el volumen de muestra en dos viales (8-10 ml) para cultivo en aerobiosis y anaerobiosis, respectivamente. Los viales se cultivaban en una cámara a 37°C (Bacter 9240® de Becton Dickinson). Si el cultivo del vial continuaba siendo negativo al 6º día se descartaba la muestra. Si durante este tiempo se detectaba crecimiento bacteriano, se tomaba una pequeña muestra que se sembraba en placas. Las placas se incubaban en aerobiosis, anaerobiosis y en una atmósfera con 5-10% de CO₂. El medio de McConkey se empleaba para aislar gram negativos (enterobacterias). El medio de Saboureaud se usaba para hongos, debiendo proceder a la “lectura” de la placa a las 48 horas y al 6º día. El medio de agar sangre y agar chocolate se mantenían 24-48 horas. En el caso de que hubiera crecimiento de algún germen, se procedía a su identificación y a la realización de su antibiograma mediante un sistema automático.
 - Resultado positivo: se consideró como hemocultivos positivos:
 - Crecimiento de un microorganismo causal habitual como agente productor de EI, en al menos dos hemocultivos realizados sobre muestras de sangre separadas en el tiempo, del tipo de *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (bovis), bacilos gram negativos del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y

Kingella spp.), Staphylococcus aureus o Enterococcus spp. adquirido en la comunidad en ausencia de foco primario.

- Crecimiento de un microorganismo compatibles con El obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos en:
 - Al menos dos hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 horas o
 - En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 hora entre la primera y la última muestra).
- Serología: se realizaron estudios serológicos para el diagnóstico de:
 - Brucella: para el diagnóstico de Brucellosis la prueba utilizada como screening fue el Rosa de Bengala. A las muestras positivas se las sometía a aglutinación mediante inmunofluorescencia indirecta. Las diluciones se realizaban en placas de microtiter utilizando 3 diluciones por suero: 1/64, 1/128 y 1/256. Coxiella: títulos de IgG contra antígenos de fase II mayores de 1:800 se consideraron positivos para infección activa.

Estudio ecocardiográfico: se realizó a todos los pacientes con sospecha clínica de endocarditis infecciosa un estudio ecocardiográfico sistemático con:

- Ecocardiograma transtorácico: a todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico desde el inicio del estudio.
- Ecocardiograma transesofágico: se realizó un ecocardiograma transesofágico desde el año 1990 a todos los pacientes cuya situación clínica lo permitía.
- Estudio ecocardiográfico seriado: se realizaron ecocardiogramas seriados cada 7-10 días a todos los pacientes con un curso clínico favorable. Aquellos pacientes que presentaran una evolución desfavorable fueron sometidos precozmente a un nuevo estudio en busca de posibles complicaciones intracardíacas (extensión perivalvular, nueva insuficiencia valvular, etc.).

El protocolo de realización de ecocardiografía sigue las recomendaciones de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, y se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Protocolización de indicciones y realización de ecocardiograma en la endocarditis infecciosa

DIAGNÓSTICO	Clase ^a	Nivel ^b
• Se recomienda ETT como técnica de imagen de primera línea en cuanto se sospecha EI	I	B
• Se recomienda ETE en pacientes con sospecha de EI y un ETT negativa o no diagnóstica	I	B
• Se recomienda ETE para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula protésica o dispositivo intracardiaco	I	B
• Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en los siguientes 5-7 días en caso de examen inicial negativo si persiste un alto grado de sospecha de EI	I	C
• Se debe considerar la ecocardiografía en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	IIa	B
• Se debe considerar la ETE para pacientes con sospecha de EI, incluso cuando el examen por ETT sea positivo, excepto en la EI aislada de válvula nativa derecha con ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos	IIa	C
SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO		
• Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en cuanto se sospeche una nueva complicación (nuevo soplo, embolia, fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, absceso, bloqueo auriculoventricular)	I	B
• Debería considerarse repetir la ETT/ETE durante el seguimiento sin complicaciones para detectar nuevas complicaciones asintomáticas y monitorizar el tamaño de la vegetación	IIa	B
ECOCARDIOGRAMA INTRAOPERATORIO		
• Se recomienda en todos los casos de EI que requieran cirugía	I	B
FINAL DEL TRATAMIENTO		
• Se recomienda la ETT en todos los casos al finalizar la terapia antibiótica para evaluar la morfología y la función cardíaca y valvular	I	C
ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico. ^a Clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia		

Tratamiento antibiótico: todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico desde el inicio de la sintomatología y tras la extracción de hemocultivos. Se trataron de forma empírica aquellos casos con hemocultivos negativos hasta su crecimiento, y posteriormente se cambió la pauta antibiótica según el antibiograma. Los antimicrobianos se escogieron en cada caso según las recomendaciones vigentes en cada momento para el tipo de microorganismo causal, y siempre de acuerdo a la opinión de un médico especialista en enfermedades infecciosas.

Tratamiento quirúrgico: se sometieron a una intervención quirúrgica a aquellos pacientes que presentaron una complicación y tenían indicación para intervenir según las recomendaciones vigentes en cada momento del estudio. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la EI no han variado sustancialmente durante el período del estudio, y se señalan en la tabla 14¹².

Se consideró cirugía emergente a aquella que no podía diferirse más de 24 horas sin riesgo para la vida del paciente, urgente a la realizada en la primera semana desde el inicio del tratamiento antibiótico (que no fuera emergente), electiva a la practicada durante la fase estable de la enfermedad (a partir de la semana desde el inicio del tratamiento antibiótico), y tardía a la indicada tras el alta hospitalaria, habiendo superado la fase aguda de la enfermedad.

Tabla 14. Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa

Indicación de la cirugía	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c
• Insuficiencia cardíaca			
EVN con IC aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergencia	I	B
EVN con IC aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B
• Infección incontrolada			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación grande)	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/Electiva	I	C
Hemocultivos persistentemente positivos pese a adecuado tratamiento antibiótico y control de focos metastásicos sépticos	Urgente	IIa	B
• Prevención de embolias			
EVN con vegetaciones persistentes >10mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico	Urgente	I	B
EVN con vegetaciones >10mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	IIa	B
EVN con vegetaciones aisladas muy grandes (>30mm)	Urgente	IIa	B
EVN con vegetaciones aisladas grandes (>15mm) sin otra indicación para cirugía ^d	Urgente	IIb	C
EVN: endocarditis en válvula nativa; IC: insuficiencia cardíaca. ^a 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. ^b Clase de recomendación. ^c Nivel de evidencia. ^d Se prefiere cirugía cuando sea factible un procedimiento que preserve la válvula nativa.			

Seguimiento: se realizó un seguimiento prospectivo a todos los pacientes que sobrevivieron al episodio agudo. Se realizaron hemocultivos previos al alta, al mes y a los dos meses de la misma, así como una revisión rutinaria con periodicidad variable según el estado clínico del paciente. Todos los pacientes tenían al menos una revisión anual, presencial o telefónica, hasta su fallecimiento.

3.1.4. Variables analizadas. Definición de variables

Se analizaron las siguientes variables (tabla 15), que se incluyeron en la base de datos:

Tabla 15. Variables incluidas en el análisis

Variable estudiada	Tipo de variable	Categorías de la variable
Edad (años)	Cuantitativa continua	
Remitido desde otro centro	Cualitativa dicotómica	Si/No
Sexo	Cualitativa dicotómica	Masculino / Femenino
Año de diagnóstico	Cuantitativa discreta	
Puerta de entrada	Cualitativa policotómica	Dental Respiratoria Digestiva Genitourinaria Vascular Desconocida

Material y métodos

Cardiopatía (FR cardiológicos)	Cualitativa dicotómica	Reumática Degenerativa Congénita Ausencia
Comorbilidad (FR no cardiológico)	Cualitativa policotómica	Catéter intravascular Insuficiencia renal Enfermedad digestiva Inmunodeprimidos Neoplasias Diabetes Mellitus Sondaje vesical permanente
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	Cualitativa policotómica	Nosocomial Nosohusial No
Localización de la infección	Cualitativa dicotómica	Mitral / aórtica
Detección vegetaciones por ecocardiograma	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Vegetaciones en ecocardiograma transtorácico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Vegetaciones en ecocardiograma transesofágico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Diámetro de las vegetaciones (mm)	Cuantitativa continua	
Microorganismo responsable	Cualitativa policotómica	Staphylococcus aureus Staphylococcus CN Streptococcus viridans Enterococcus spp. Corynebacterium diphtheriae Brucella spp. Coxiella burnetii Otros microorganismos Hemocultivos negativos
Desarrollo complicaciones	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Insuficiencia cardíaca	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Infección no controlada	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Embolismo	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Complicaciones SNC	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Insuficiencia renal aguda	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Absceso intracardiaco	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Aneurisma micótico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Cirugía fase activa	Cualitativa policotómica	Urgente Electiva No cirugía
Motivo indicación quirúrgica	Cualitativa policotómica	Insuficiencia cardíaca Infección no controlada Embolismo Cardiopatía Microorganismo Otros
Mortalidad hospitalaria	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Mortalidad tardía	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Mortalidad total	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Tiempo de seguimiento (meses)	Cuantitativa continua	
Cirugía tardía	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Tiempo hasta cirugía tardía (meses)	Cuantitativa continua	
Muerte o cirugía tardía	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Tiempo hasta el primer evento (muerte o cirugía tardía)	Cuantitativa continua	

Definición de complicaciones

- Infección no controlada: persistencia de fiebre y hemocultivos positivos persistentes 7-10 días después del inicio del tratamiento antibiótico, o realización de ecocardiograma en el que se identifican complicaciones perivalvulares graves (absceso, pseudoaneurisma, fístulas).
- Complicaciones en el sistema nervioso central: accidente cerebrovascular agudo, isquémico o hemorrágico.
- Insuficiencia renal aguda: empeoramiento de la función renal por debajo de 30 mL/min/1,73m², sin otra causa justificable.
- Absceso intracardíaco: Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular.
- Aneurisma micótico: dilatación focal y persistente de una arteria, de causa infecciosa.
- Mortalidad total: cualquier tipo de mortalidad, ya sea durante el ingreso por el episodio agudo de endocarditis, o durante el seguimiento.
- Mortalidad hospitalaria: la que se produce durante el ingreso hospitalario por endocarditis infecciosa.
- Mortalidad tardía: la que tiene lugar durante el seguimiento una vez resuelto el episodio de endocarditis infecciosa.
- Cirugía tardía: cirugía que se lleva a cabo durante el seguimiento, tras el alta hospitalaria una vez resuelto el episodio de endocarditis infecciosa.

3.1.5. Diseño de la encuesta sobre conductas ante la profilaxis de endocarditis

Se elaboró una encuesta que incluyó 16 cuestiones relacionadas con las características de los profesionales sanitarios, conceptos generales sobre la EI y recomendaciones sobre su profilaxis (tabla 16.)

Tabla 16. Encuesta realizada sobre la profilaxis de la endocarditis infecciosa

Cuestiones y variables incluidas	Categorías de la variable
Especialidad	Cardiología Odontología / Estomatología Atención primaria
Edad en años	Menos de 30 años Entre 30 y 45 años Entre 45 y 60 años Más de 65 años
Sexo	Masculino Femenino
Años de ejercicio profesional	Menos de 10 años Entre 10 y 20 años Entre 21 y 30 años Más de 30 años
¿Cuántos casos de EI cree que se dan por año en Córdoba?	Menos de 10 casos Entre 20 y 25 casos Entre 50 y 100 casos Más de 100 casos
¿Cuál cree que fue la mortalidad en la fase aguda de la endocarditis infecciosa en la actualidad?	Menos del 1% 5-10% 20-30% Mayor del 50%
¿Cree que la profilaxis de la EI es efectiva?	Sí No No lo sé, no hay datos suficientes para afirmarlo o negarlo
¿Usted realiza profilaxis antibiótica de EI en su práctica clínica?	Sí No
¿Cuál de las recomendaciones sigue para la realización de profilaxis de EI en manipulaciones bucodentales?	Las guías Norteamericanas American Heart Association 2007 Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 Las guías NICE inglesas de 2008 Las de las sociedades científicas odontológicas Ninguna en particular; me baso en mis conocimientos y experiencia
Cuando un paciente que usted considera que tiene riesgo de desarrollar EI acude a consulta odontológica, señale en que procedimientos indica/realiza profilaxis	Cirugía oral o gingival: si / no Implantes dentales: si / no Limpiezas dentales: si / no Anestesia local: si / no Extracción de piezas dentales: si / no Eliminación de suturas: si / no Toma de impresiones para prótesis fijas o sobre implantes: si / no Toma de impresiones para prótesis removible: si / no Colocación/ajuste de prótesis removible: si / no Colocación/ajuste de prótesis fija: si / no Colocación de brackets/ortodoncia: si / no Endodoncias: si / no Obturaciones (empastes): si / no Radiografías intraorales: si / no
Cuando un paciente que tiene una enfermedad cardíaca acude a consulta odontológica en la que se va a realizar un procedimiento que usted considera que tiene riesgo de EI, ¿en qué tipo de lesión cardíaca indicaría/realizaría profilaxis?	Paciente con prótesis valvular de cualquier tipo: si / no Paciente con stent coronario: si / no Paciente con bypass coronario: si / no Paciente con marcapasos o desfibrilador: si / no Paciente con endocarditis previa: si / no Prolapso mitral leve: si / no Valvulopatía aórtica significativa: si / no Valvulopatía mitral significativa: si / no Cardiopatía congénita cianógena o con material

	protético: si / no CIA, CIV o ductus cerrados sin defectos residuales: si / no CIA, CIV o ductus cerrados con defectos residuales: si / no Paciente con fibrilación auricular sin cardiopatía estructural: si / no
En un paciente no alérgico a betalactámicos en el que va a indicar profilaxis para EI, ¿cuál es el antibiótico de primera elección?	Amoxicilina Amoxicilina/clavulánico Clindamicina Cefalosporina oral Levofloxacino Ampicilina y gentamicina parenteral Otro
En un paciente alérgico a betalactámicos en el que va a indicar profilaxis para EI, ¿cuál es el antibiótico de primera elección?	Metronidazol Amoxicilina/clavulánico Clindamicina Cefalosporina oral Levofloxacino Ampicilina y gentamicina parenteral Otro
¿Cuál es la pauta de dosificación del antibiótico que emplea en la profilaxis de la EI?	Dosis única, una hora antes del procedimiento Dos dosis, la primera 1h antes y la segunda 6h después Tres días (un día antes y dos días después) Tres dosis (media hora antes, y a las 8h y 24h) Depende del riesgo del procedimiento y del riesgo del paciente Solo doy antibióticos si hay infección clínica, durante el tiempo requerido (5-7 días)
Suponiendo que decidiera usar amoxicilina, ¿qué dosis administraría antes del procedimiento?	500 mg 1 gramo 2 gramos 3 gramos Amoxicilina/clavulánico 800/125 mg
¿Qué microorganismos causantes de EI son los que espera eliminar con la profilaxis de la EI en procedimientos bucodentales?	Estafilococos Enterococos Estreptococos viridans Gram negativos Todos ellos
EI: endocarditis infecciosa; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular	

La encuesta se realizó en 2016 y se difundió de forma online a través del Colegio Oficial de Dentistas de Córdoba, Colegio Oficial de Médicos de Córdoba y Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Contestaron a la encuesta, en formato electrónico y de forma anónima, 142 dentistas (79 en Córdoba y 63 en Sevilla), 18 cardiólogos (Córdoba) y 76 médicos de atención primaria (Córdoba). Se realizaron dos estudios: a) entre los dentistas, analizando las respuestas en los 142 participantes y comparando entre los dentistas de las provincias de Córdoba y Sevilla; y b) entre los dentistas, cardiólogos y médicos de atención primaria de Córdoba, comparando las respuestas de los tres colectivos profesionales.

3.2. Análisis estadístico

Los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos Excel y se analizaron con el programa SPSS (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se comprobó el ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media±desviación estándar. Las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto y porcentajes. La comparación global entre los grupos se realizó mediante los tests de la χ^2 para variables cualitativas y de la t de Student para variables cuantitativas. La comparación entre los subperiodos se realizó con el test de análisis de la varianza, con un contraste polinómico lineal para las variables cuantitativas y con el test de la χ^2 de tendencia (asociación lineal) para las variables cualitativas. Las probabilidades de supervivencia y de supervivencia libre de eventos se analizaron mediante el test de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test log-rank de Mantell-Cox. Para el análisis de factores predictores independientes de mortalidad y eventos se utilizó un análisis multivariable de regresión logística. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

3.3. Análisis y comparaciones realizados

Se realizaron los siguientes análisis:

1. Incidencia y proporción de las EI por microorganismos de la flora oral sobre el total de EI, incluyendo endocarditis protésicas, y sobre las endocarditis nativas, con o sin cardiopatía predisponente, en el período global de estudio, en los tres subperiodos de 10 años, y por cada año.
2. Comparación de las características clínicas, epidemiológicas, de tratamiento, resultados y evolución a corto y largo plazo entre los dos grupos de pacientes en el período global de 30 años (1987-2017).
3. Comparación de dichas características dentro de cada grupo y entre ambos grupos en tres subperíodos de tiempo de 10 años cada uno (1987-1996, 1997-2006, y 2007-2017), con el objetivo de detectar cambios a lo largo del tiempo.
4. Relación entre la existencia en los 6 meses previos al diagnóstico de la EI de visitas al dentista con realización de procedimientos o manipulaciones bucodentales y el microorganismo causante de la endocarditis. Asimismo, se analizaron otras posibles fuentes de entrada de bacteriemia en ambos grupos de estudio.

5. Resultados de la encuesta en las provincia de Sevilla y Córdoba, destinada a odontólogos, sobre su conducta en relación con las pautas de profilaxis de EI en pacientes sometidos a manipulaciones bucodentales recomendadas en las guías de práctica clínica actuales, con el objetivo de comparar los resultados entre los odontólogos de ambas provincias y las posibles diferencias entre ellos, así como las diferencias en función del tiempo de ejercicio profesional.
6. Resultados de la encuesta realizada a médicos de atención primaria, dentistas y cardiólogos de Córdoba sobre su conducta en relación con las pautas de profilaxis de EI en pacientes sometidos a manipulaciones bucodentales, con el objetivo de conocer el grado de seguimiento de las recomendaciones de las guías por parte de los distintos profesionales sanitarios implicados.

4.RESULTADOS

4.1. Características generales de la serie (1987-2017)

Desde el 1 de Enero de 1987 al 31 de Diciembre de 2017 se diagnosticaron y/o trataron en nuestro centro 485 casos de endocarditis infecciosa en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral. En la figura 15 se detalla el tipo de EI (nativas, protésicas precoces y protésicas tardías), así como la proporción de EI causadas por MOFO en cada tipo. La mayoría fueron EI nativas, 346, de las que el 20,1% fueron causadas por MOFO. Las 139 restantes se dieron en pacientes portadores de prótesis valvulares (80 tardías y 59 precoces). Cuatro de las 139 prótesis valvulares eran prótesis aórticas implantadas por vía percutánea (TAVIs), tratándose en esos 4 casos de EI protésicas precoces, y ninguno causado por MOFO. El 22,5% de las EI protésicas tardías fueron causadas por MOFO, mientras que solo 3 casos (el 5,1%) de las 59 EI protésicas precoces lo fueron por dichos microorganismos. En conjunto, el 19,4% de todas las endocarditis en nuestra serie tuvieron como microorganismos causales a la flora oral.

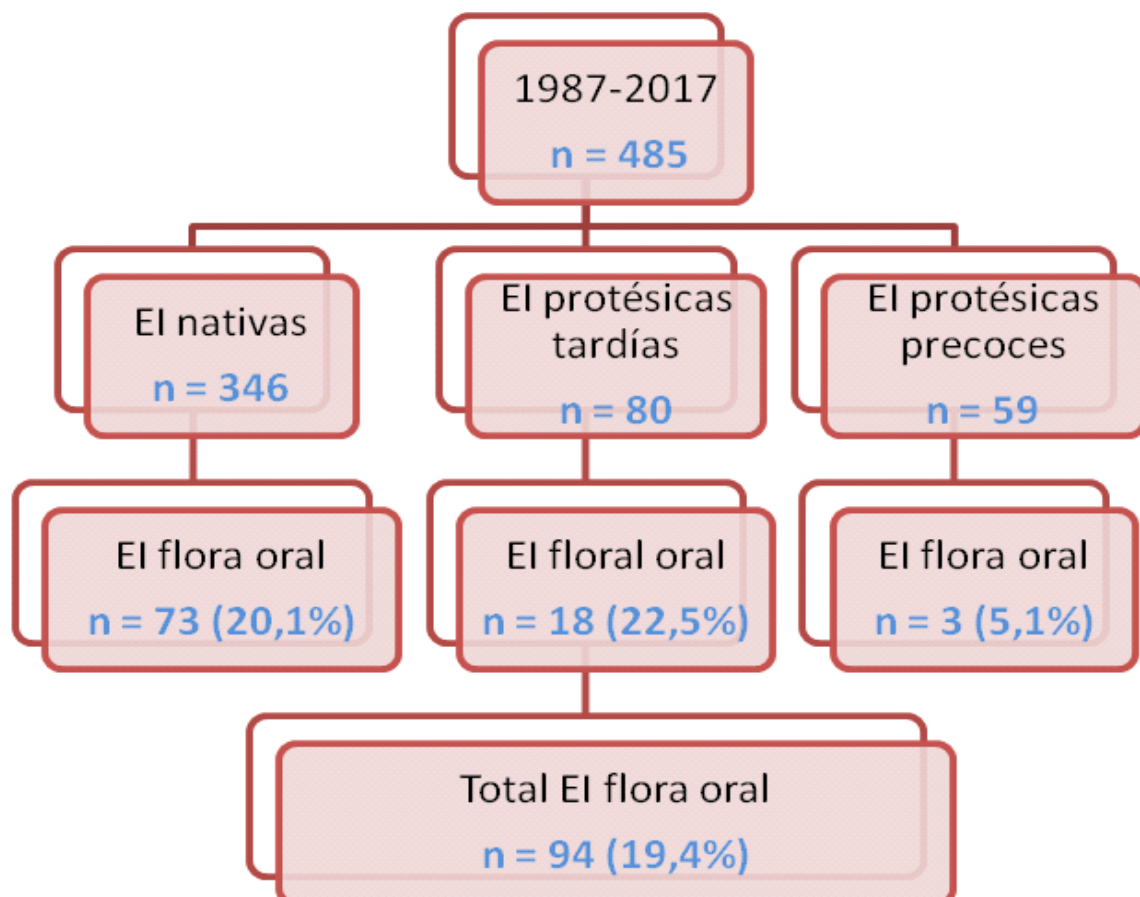


Figura 15. Tipos de endocarditis infecciosa (EI) y microorganismos causales (serie global, 1987-2017)

Resultados

En la tabla 17 se resumen las características clínicas de la serie global. La edad media fue de $54,8 \pm 18,6$ años, siendo varones el 65,9%. La localización fue mitral o aórtica por igual, siendo poco frecuentes otras localizaciones (solo un 13%). En más de la mitad de los casos no pudo identificarse una posible puerta de entrada como origen de la bacteriemia (tabla 17), y solo constaba en la historia un antecedente de visita al dentista con manipulación dental en los 6 meses previos en el 8,9% de los casos. El microorganismo causal más frecuente en la serie global fue *Staphylococcus aureus* (21,4%), seguido de *Streptococcus viridans*, enterococos y estafilococos coagulasa-negativo. En el 12,6% de los casos no se identificó el microorganismo causal. En un 21% de los casos se trató de una EI relacionada con atención sanitaria, sobre todo de tipo nosohusial. El 75,1% de los pacientes presentaron complicaciones graves durante la fase activa, y el 55,2% se operaron precozmente. La mortalidad precoz fue del 26,4%.

Tabla 17. Características basales de la serie global

Variables	
Edad (años)	54,8 ± 18,6
Sexo (varones)	320 (65,9%)
Endocarditis previa	24 (4,9%)
Cardiopatía de base	
Reumática	99 (20,4%)
Congénita	80 (16,5%)
Degenerativa	138 (28,5%)
Ninguna	168 (34,6%)
Localización	
Mitral	214 (44,1%)
Aórtica	208 (42,9%)
Otras	63 (13%)
Puerta de entrada	
Dental	43 (8,9%)
Digestiva	23 (4,7%)
Génitourina	21 (4,3%)
Catéteres intravasculares/Diálisis	30 (6,2%)
Otras	106 (21,8%)
Etiología	
Streptococcus viridans	90 (18,5%)
Staphylococcus aureus	104 (21,4%)
Staphylococcus coagulasa negativos	78 (16,1%)
Enterococcus spp	79 (16,3%)
Otros	73 (15,1%)
Hemocultivos negativos	61 (12,6%)
Detección de vegetaciones	
Ecocardiograma transtorácico	338 (69,7%)
Ecocardiograma transesofágico	351/372 (94,1%)
Endocarditis relacionada con atención sanitaria	102 (21%)
Nosocomial	24 (4,9%)
Nosohusial	78 (16,1%)
Complicaciones graves	364 (75,1%)
Cirugía durante la fase activa	
Urgente	85 (17,5%)
Electiva	183 (37,7%)
Total	268 (55,2%)
Mortalidad precoz	128 (26,4%)

En la tabla 18 se detallan los agentes causales en la serie global y en los distintos tipos de EI. Como se ha comentado, los estafilococos fueron los microorganismos más frecuentes en todos los tipos de endocarditis, sobre todo en las EI protésicas precoces, en las que fueron responsables del 55,9% de los casos (sobre todo estafilococos coagulasa-negativo, con el 40,7% de ellos). El 17,5% de las EI protésicas tardías fueron producidas también por estafilococos coagulasa-negativo. *Streptococcus viridans* causaron el 19,9% de las EI nativas, el 22,5% de las protésicas tardías y solo el 5,1% de las protésicas precoces. *Enterococcus faecalis* o *faecium* originaron el 16,3% de todas las endocarditis, el 18,2% de las nativas, el 13,7% de las protésicas tardías y el 8,5% de las protésicas precoces. Hay que destacar una relativamente alta proporción de casos de EI protésicas, sobre todo tardías, causados por *Streptococcus gallolyticus* (antiguo *Streptococcus bovis*) (tabla 18), y un no despreciable número de casos de EI por *Coxiella burnetii*, 15 casos del total, y de *Corynebacterium* spp (difteroides), 12 casos del total (sobre todo en EI protésicas precoces). Otros microorganismos, como hongos, *Brucella* y HACEK, fueron poco frecuentes. En un 12,6% de casos del total no se identificó el microorganismo causal, lo que fue más frecuente en las EI protésicas precoces (tabla 18).

Tabla 18. Microorganismos causales de la endocarditis infecciosa en la serie global (1987-2017)

	El nativas (n=346)	EIP precoces (n=59)	EIP tardías (n=80)	Serie total (n=485)
Estafilococos	123 (35,5%)	33 (55,9%)	26 (32,5%)	182 (37,5%)
<i>S. aureus</i>	83 (24,0%)	9 (15,2%)	12 (15,0%)	104 (21,4%)
<i>S. coagulasa -</i>	40 (11,5%)	24 (40,7%)	14 (17,5%)	78 (16,1%)
<i>Streptococcus viridans</i>	69 (19,9%)	3 (5,1%)	18 (22,5%)	90 (18,5%)
Abiotrophia	2 (0,6%)	0	0	2 (0,4%)
<i>Propionibacterium</i>	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)
<i>Porphyromonas</i>	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)
Enterococos (<i>faecalis</i> , <i>faecium</i>)	63 (18,2%)	5 (8,5%)	11 (13,7%)	79 (16,3%)
<i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>)	10 (2,9%)	2 (3,4%)	7 (8,8%)	19 (3,9%)
<i>Coxiella burnetii</i>	8 (2,3%)	0	7 (8,8%)	15 (3,1%)
<i>Brucella</i>	3 (0,9%)	0	1 (1,2%)	4 (0,8%)
Difteroides	7 (2,0%)	3 (5,1%)	2 (2,5%)	12 (2,5%)
Hongos	7 (2,0%)	2 (3,4%)	1 (1,2%)	10 (2,1%)
Otros (HACEK, Enterobacterias, polimicrobianas...)	9 (2,6%)	0	0	9 (1,9%)
No identificado	43 (12,5%)	11 (18,6%)	7 (8,8%)	61 (12,6%)

Cuatro casos, todos ellos en EI nativas, fueron producidos por otros microorganismos característicos de la flora oral: 2 por *Abiotrophia*, 1 por *Propionibacterium* y 1 por *Porphyromonas* (0,8% del total y 1,2% de las EI nativas).

Resultados

Como se ha comentado, más del 55% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, de acuerdo a las indicaciones de nuestro protocolo (tabla 14), bien de forma electiva (37,7%) o urgente (17,5%), como se muestra en la tabla 17. Los factores predictores independientes de necesidad de cirugía precoz se muestran en la tabla 19. Para la serie global, la presencia de insuficiencia cardíaca fue el predictor más potente de necesidad de cirugía precoz, seguido de la persistencia de la infección, el no identificar el microorganismo causal y el tratarse de una EI protésica precoz. La tasa de cirugía precoz fue un 48% inferior en los pacientes de más de 70 años, reflejando probablemente el mayor riesgo quirúrgico de estos pacientes.

Tabla 19. Factores predictores independientes de necesidad de cirugía en la fase activa en la serie global. Análisis de regresión logística

MULTIVARIANTE					
Variable			OR	IC 95%	P
Edad \geq 70 años			0,52	0,35 - 0,79	0,003
Endocarditis protésica precoz			2,24	1,10 - 4,27	0,038
Insuficiencia cardíaca			14,18	8,39 - 22,91	<0,001
Infección no controlada			3,76	1,25 - 6,35	0,035
Microorganismo no identificado			2,46	1,09 - 4,24	0,012

OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza

La mortalidad precoz en la fase activa de la enfermedad fue del 26,4%. En el epígrafe 4.3.3 se detallarán los cambios en la mortalidad a lo largo de los años del estudio. Los factores predictores independientes de mortalidad en la serie global se señalan en la tabla 20. La edad, la endocarditis protésica precoz, la necesidad de cirugía urgente, la persistencia de la infección a pesar del tratamiento antibiótico y la no identificación del microorganismo causal fueron predictores independientes de mortalidad, mientras que la cirugía electiva y el ser causada por un MOFO se asociaron con una menor mortalidad precoz (tabla 20). De hecho, el ser EI causadas por MOFO se asoció a una reducción significativa del 26% de mortalidad.

Tabla 20. Factores predictores independientes de mortalidad precoz en la serie global (regresión logística)

MULTIVARIANTE					
Variable			OR	IC 95%	P
Edad \geq 70 años			3,46	1,27 - 4,57	0,012
Endocarditis protésica precoz			4,54	1,32 - 7,23	0,005
Cirugía urgente			4,48	1,54 - 7,72	0,005
Microorganismo no identificado			2,68	1,10 - 5,63	0,035
Infección no controlada			3,66	1,27 - 8,21	0,003
Microorganismo flora oral			0,74	0,56 - 0,92	0,043
Cirugía electiva			0,43	0,29 - 0,84	0,002

OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2. Cambios epidemiológicos globales en el período de estudio

El número de casos de El por año ha experimentado un incremento importante desde las épocas más antiguas a las más recientes, como se observa en la figura 16, aunque con una notable variabilidad interanual, con un mínimo de 7 casos en 2002 y un máximo de 27 en 2011. Como puede observarse en esta figura 16, el número de casos sin cardiopatía subyacente (en azul) se ha mantenido estable, mientras que ha aumentado el número de casos en pacientes sin lesión cardíaca predisponente (en rojo).

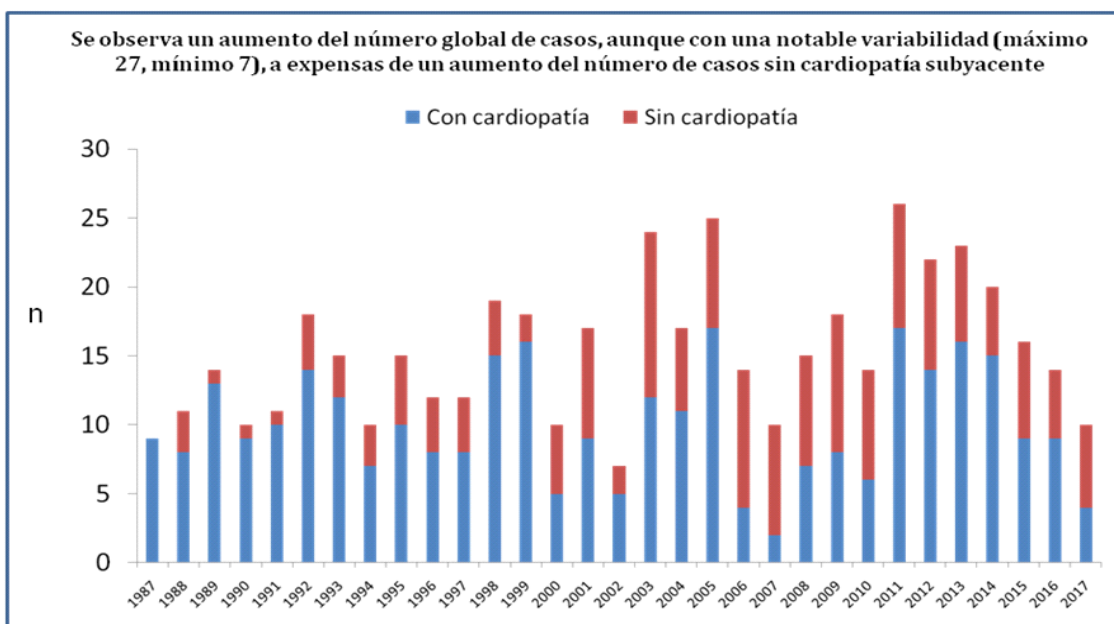


Figura 16. Número de casos por año en la serie global, 1987-2017 (con y sin cardiopatía subyacente)

Este aumento de casos de El sin lesión cardíaca se observa con mayor claridad en la figura 17, en donde se muestra la tendencia creciente de este tipo de endocarditis a lo largo del tiempo.

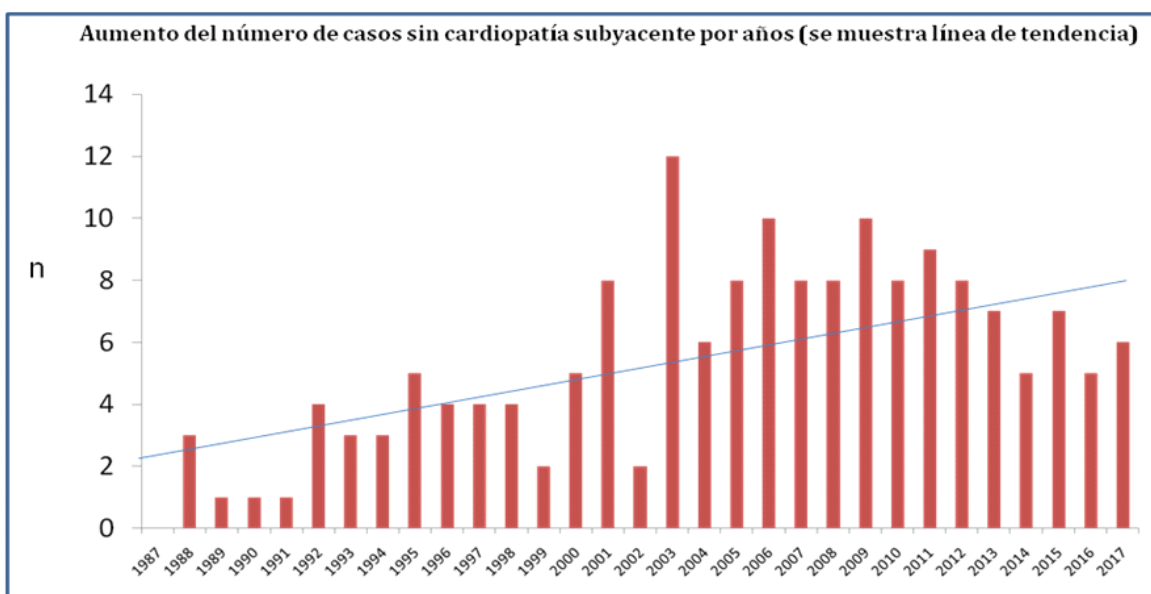


Figura 17. Número de casos de endocarditis sin cardiopatía subyacente por año en la serie global, 1987-2017

Resultados

Este aumento fue estadísticamente muy significativo, $p < 0,001$, como se observa al agrupar los casos de EI sin cardiopatía predisponente en los tres períodos de tiempo analizados (figura 18). La proporción de casos sin cardiopatía predisponente subió desde el 21% del período 1987-1997 al 40,8% en el período más reciente 2008-2017.

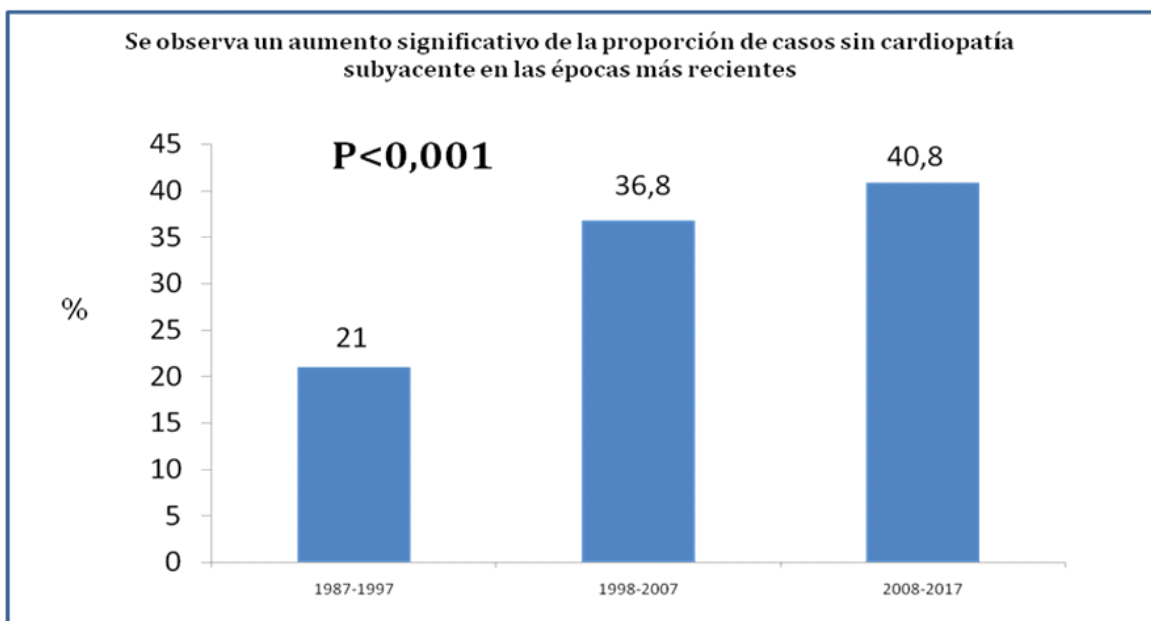


Figura 18. Proporción de casos de endocarditis sin cardiopatía subyacente en los tres períodos de tiempo analizados

Además de este incremento en la proporción de casos sin cardiopatía predisponente en las épocas más recientes, también se observó un aumento significativo de la edad de los pacientes ($48,1 \pm 17,2$ años en 1987-1997 frente a $56,3 \pm 16,2$ en 1998-2007 y $57,5 \pm 18,3$ en 2008-2017; $p < 0,001$), un aumento de la cardiopatía de base degenerativa (14,4%, 34,2% y 37,4%, respectivamente, en los 3 períodos, $p < 0,001$), y un incremento de la proporción de casos relacionados con la atención sanitaria (4,2%, 24,3% y 25,6%, respectivamente; $p < 0,001$). No hubo diferencias entre los 3 períodos en relación al género, endocarditis previa, puerta de entrada o localización de la endocarditis. Los cambios en la incidencia de complicaciones, necesidad de cirugía y mortalidad se presentan posteriormente en el epígrafe 4.3.3.

4.3. Endocarditis por microorganismos de la flora oral

Como se ha comentado anteriormente, 94 de los 485 casos de EI fueron causados por microorganismos característicos de la flora oral (19,4%). En casi todos los pacientes, 90 de los 94, se trató de un *Streptococcus viridans*, con 2 casos producidos por *Abiotrophia*, 1 por *Propionibacterium*, y 1 por *Porphyromonas* (resaltados en amarillo en la tabla 19).

Tabla 19. Microbiología de la endocarditis infecciosa en nuestra serie. Se resaltan en amarillo las causadas por microorganismos de la flora oral

	El nativas (n=346)	EIP precoces (n=59)	EIP tardías (n=80)	Serie total (n=485)
Estafilococos	123 (35,5%)	33 (55,9%)	26 (32,5%)	182 (37,5%)
S. aureus	83 (24,0%)	9 (15,2%)	12 (15,0%)	104 (21,4%)
S. coagulasa -	40 (11,5%)	24 (40,7%)	14 (17,5%)	78 (16,1%)
Streptococcus viridans	69 (19,9%)	3 (5,1%)	18 (22,5%)	90 (18,5%)
Abiotrophia	2 (0,6%)	0	0	2 (0,4%)
Propionibacterium	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)
Porphyromonas	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)
Enterococos (faecalis, faecium)	63 (18,2%)	5 (8,5%)	11 (13,7%)	79 (16,3%)
Streptococcus gallolyticus (S. bovis)	10 (2,9%)	2 (3,4%)	7 (8,8%)	19 (3,9%)
Coxiella burnetii	8 (2,3%)	0	7 (8,8%)	15 (3,1%)
Brucella	3 (0,9%)	0	1 (1,2%)	4 (0,8%)
Difteroides	7 (2,0%)	3 (5,1%)	2 (2,5%)	12 (2,5%)
Hongos	7 (2,0%)	2 (3,4%)	1 (1,2%)	10 (2,1%)
Otros (HACEK, Enterobacterias, polimicrobianas...)	9 (2,6%)	0	0	9 (1,9%)
No identificado	43 (12,5%)	11 (18,6%)	7 (8,8%)	61 (12,6%)

Los MOFO causaron el 21,1% de los casos de EI nativa (entre los que se cuentan los 4 producidos por microorganismos distintos a *Streptococcus viridans*), el 22,5% de las EI protésicas tardías y solo 5,1% de las EI protésicas precoces. Estos microorganismos fueron significativamente más frecuentes entre las EI nativas que entre las protésicas (20,1 frente a 15,1%; $p=0,005$), sobre todo en relación a las formas protésicas precoces (20,1 frente a 5,1%, $p<0,001$) (figura 19). No hubo diferencias entre las EI nativas y protésicas tardías, siendo los MOFO más frecuentes en las EI protésicas tardías que en las precoces (22,5 frente a 5,1%; $p<0,001$, figura 19).

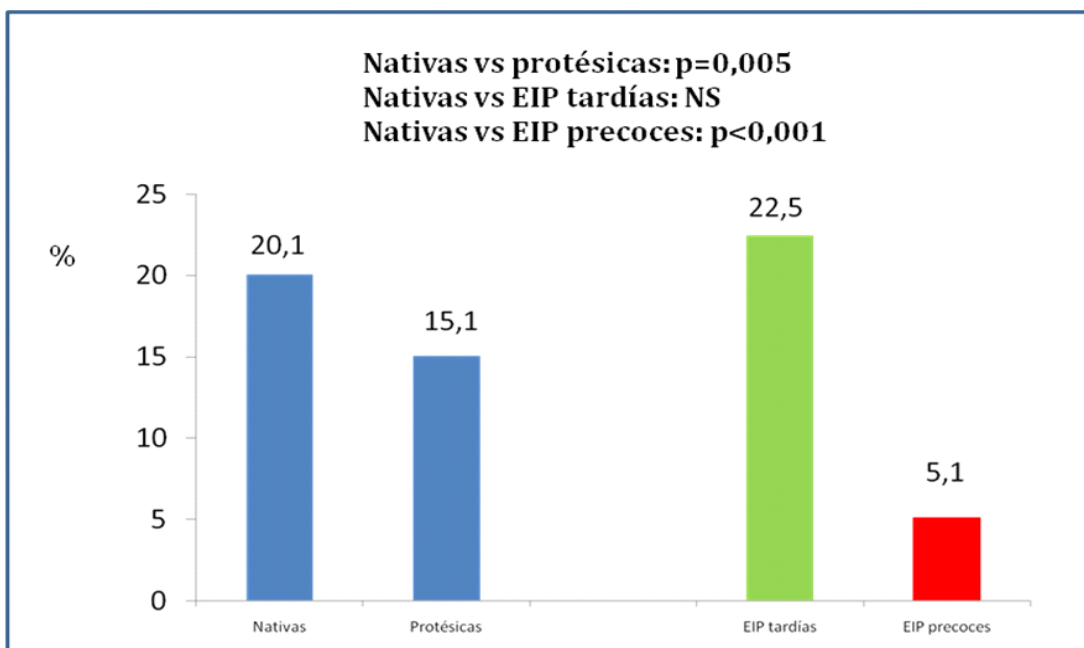


Figura 19. Proporción de endocarditis por microorganismos de la flora oral entre las endocarditis infecciosas nativas y protésicas (precoces y tardías) en el período global, 1987-2017

4.3.1. Cambios epidemiológicos

La media de casos por año de EI producidas por microorganismos de la flora oral fue del 19,4% sobre el total de las endocarditis. En la figura 20 se muestra la proporción de casos por MOFO en cada año de nuestro estudio, observándose una ligera reducción hacia los años más recientes. Existe una importante variabilidad, no obstante, que oscila entre el 58% en 1987 y el 0% en 2009 y 2010.

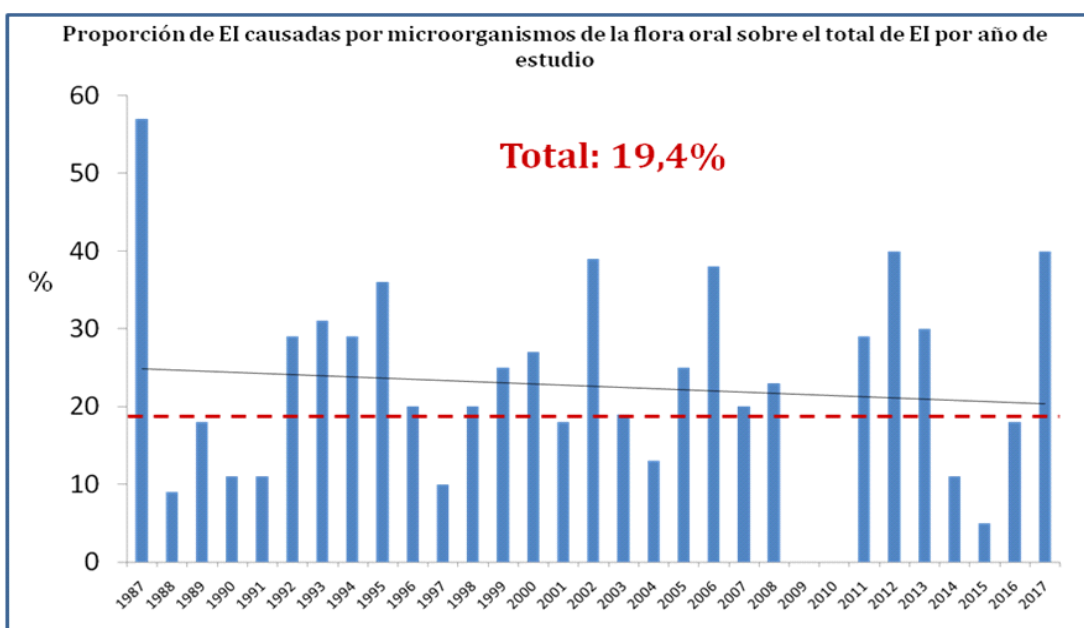


Figura 20. Proporción de endocarditis por microorganismos de la flora oral por año de estudio

Al agrupar los casos por los 3 períodos de estudio, se observa que esa reducción es estadísticamente significativa, pasando del 21,7% en el período 1987-1997 al 16,8% en 2008-2017 ($p < 0,001$, figura 21).

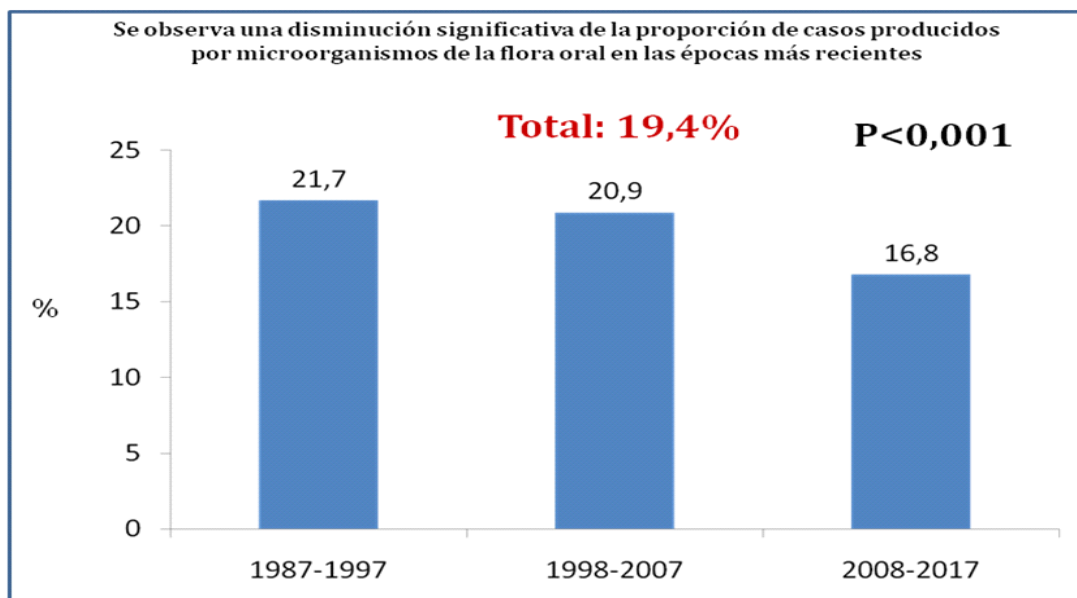


Figura 21. Proporción de endocarditis por microorganismos de la flora oral en los tres períodos de estudio

La proporción de casos de EI causados por MOFO fue significativamente inferior en los casos sin cardiopatía subyacente (figura 22). Para la serie global, dicha proporción fue exactamente la mitad (12,1 frente a 24,1%), y no hubo cambios entre los 3 períodos de tiempo analizados.

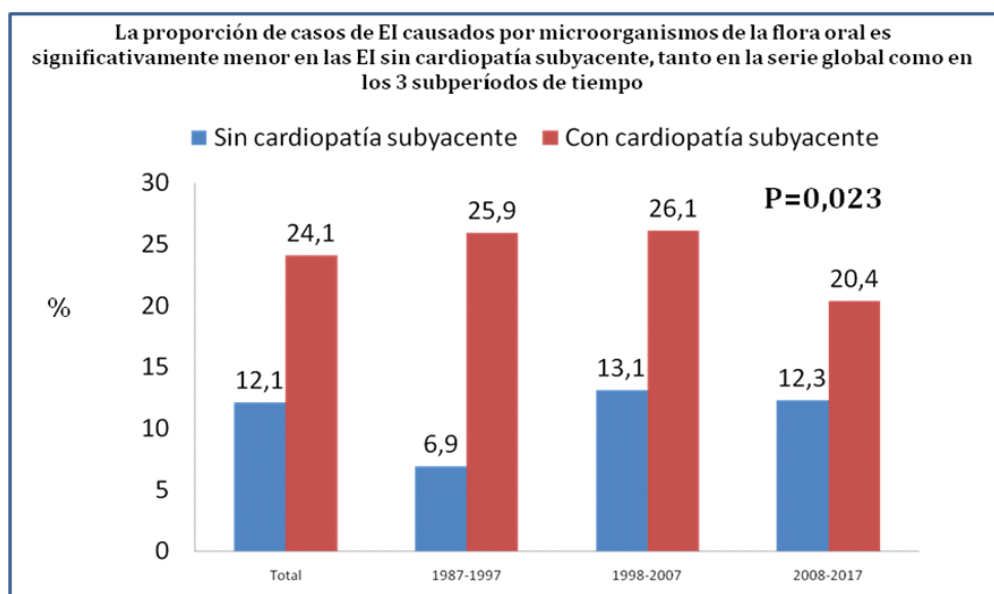


Figura 22. Proporción de endocarditis por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos entre los casos con o sin cardiopatía subyacente

4.3.2. Características diferenciales en la serie global (1987-2017)

No hubo diferencias entre las EI por MOFO y por otros microorganismos en relación a la edad, género o prevalencia de endocarditis previa (tabla 20). La relación con la atención sanitaria fue menos frecuente, tanto la de tipo nosocomial como la nosohusial, en las EI por MOFO ($p < 0,001$), e igual ocurrió con la existencia de una posible puerta de entrada para la bacteriemia (tabla 20). Solo el antecedente de una consulta al dentista con manipulación dental en los 6 meses previos fue significativamente más frecuente entre los pacientes con EI por MOFO (23,4 frente a 5,4%, $p < 0,001$). El antecedente de uso de catéteres endovasculares recientes (incluyendo hemodiálisis) fue significativamente menos frecuente en las EI por MOFO (tabla 20). Otra puerta de entrada distinta a las dentales, génitourinarias, digestivas o respiratorias fue más frecuente en las EI causadas por otros microorganismos, incluyéndose aquí la fuente perioperatoria en las EI protésicas precoces, como se señala en la tabla 20 ($p < 0,001$). Si solo se analizan las EI nativas y las EI protésicas tardías, este dato pierde su significación estadística.

Tabla 20. Comparación de las características demográficas y epidemiológicas entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en la serie global

	Flora oral (94)	Otros (391)	Valor de p
Edad (años)	54,3±17,9	55,2±19,2	0,68 (NS)
Sexo (varones)	65 (69,1%)	255 (65,2%)	0,27 (NS)
Endocarditis previa	2 (2,1%)	22 (5,6%)	0,12 (NS)
EI relacionada con la atención sanitaria	11 (17,5%)	91 (38%)	0,023
- El nosocomial	3 (4,8%)	21 (8,7%)	0,047
- El nosohusial	8 (12,7%)	70 (28,9%)	0,035
Puerta de entrada	33 (35,1%)	190 (49%)	<0,001
- Dental	22 (23,4%)	21 (5,4%)	<0,001
- Digestiva	3 (3,2%)	20 (5,2%)	0,46 (NS)
- Génitourinaria	2 (2,1%)	19 (4,9%)	0,64 (NS)
- Catéteres iv/Diálisis	1 (1,1%)	29 (7,4%)	0,038
- Otra*	5 (5,3%)	101 (26,1%)	<0,001

*Se incluyen EI protésicas precoces (fuente perioperatoria)

Los MOFO fueron significativamente más frecuentes entre las endocarditis nativas que entre las protésicas, y dentro de las protésicas, significativamente más frecuentes entre las

protésicas tardías que entre las precoces (tabla 21). Ningún caso de EI sobre dispositivos de marcapasos o DAI fue causado por MOFO. La cardiopatía reumática y congénita fueron más frecuentes en las EI por MOFO, mientras que la EI sin cardiopatía estructural subyacente fue significativamente menos frecuente en este tipo de EI (tabla 21).

Tabla 21. Comparación del tipo de endocarditis y cardiopatía de base entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en la serie global, 1987-2017

	Flora oral (94)	Otros (391)	Valor de p
Tipo de EI			0,005
- Nativa	73 (77,7%)	273 (69,8%)	
- Protésica	21 (22,3%)	118 (30,2%)	
Tipo de EI protésica			0,001
- EI protésica precoz	3 (3,2%)	56 (14,3%)	
- EI protésica tardía	18 (19,1%)	62 (15,8%)	
EI sobre dispositivo*	0	26 (6,7%)	0,001
Cardiopatía de base			0,007
- Reumática	26 (27,6%)	73 (18,7%)	
- Congénita	21 (23,4%)	59 (15,1%)	
- Degenerativa	27 (28,7%)	111 (28,4%)	
- Ninguna	20 (21,3%)	148 (37,8%)	

*Se incluyen entre las no protésicas

En la tabla 22 se presentan las características ecocardiográficas y clínicas de las EI por MOFO y por otros microorganismos. No hubo diferencias entre ambos tipos en localización mitral o aórtica de la endocarditis, aunque otras localizaciones (endocarditis derechas) fueron significativamente menos frecuentes en las EI por MOFO (3,3 frente a 16,1%). Se detectaron vegetaciones con ecocardiografía transtorácica en el 75,3% de las EI por MOFO y en el 68,2% de las causadas por otros microorganismos (diferencia no significativa, $p=0,11$). Mediante ecocardiograma transesofágico, el porcentaje de detección de vegetaciones subió al 100% de las endocarditis por MOFO y al 92,9% de las causadas por otros microorganismos ($p=0,007$). El diámetro de la vegetación, medido por ecocardiograma, fue similar en ambos grupos. La incidencia de abscesos perianulares, abscesos extracardíacos, bloqueo auriculoventricular avanzado y embolismos fue baja y similar en ambos grupos (tabla 22).

Globalmente, la incidencia de complicaciones severas fue significativamente menor en el grupo de EI por MOFO (66 frente a 77,3%, $p=0,01$) (figura 23). Pero solo la persistencia de la

Resultados

sepsis a pesar de un tratamiento antibiótico correcto fue claramente menor en las EI por MOFO (9,6 frente a 25%, $p < 0,001$), siendo similar entre ambos grupos la incidencia de las complicaciones cardíacas, neurológicas, renales y aneurismas micóticos (figura 23). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de abscesos, embolismos y bloqueos avanzados (tabla 22).

Tabla 22. Comparación de las características clínicas y ecocardiográficas entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en la serie global, 1987-2017

	Flora oral (94)	Otros (391)	Valor de p
Localización			0,009
- Mitral	47 (50,5%)	167 (42,7%)	
- Aórtica	43 (46,2%)	165 (42,2%)	
- Otras	4 (3,3%)	59 (16,1%)	
Vegetaciones en ecocardiograma	91 (96,8%)	357 (91,3%)	0,07
- En eco transtorácico	71 (75,3%)	267 (68,2%)	NS (0,11)
- En eco transesofágico	76/76 (100%)	275/296 (92,9%)	0,007
Diámetro de la vegetación (mm)	11,2±3,6	12,6±5,9	0,06
Abscesos perianulares	12 (12,8%)	52 (13,3%)	NS (0,76)
Bloqueo AV avanzado	0	4 (1,1%)	NS (0,45)
Abscesos extracardíacos	2 (2,1%)	6 (1,5%)	NS (0,46)
Embolismos	15 (16,0%)	82 (21,1%)	NS (0,16)

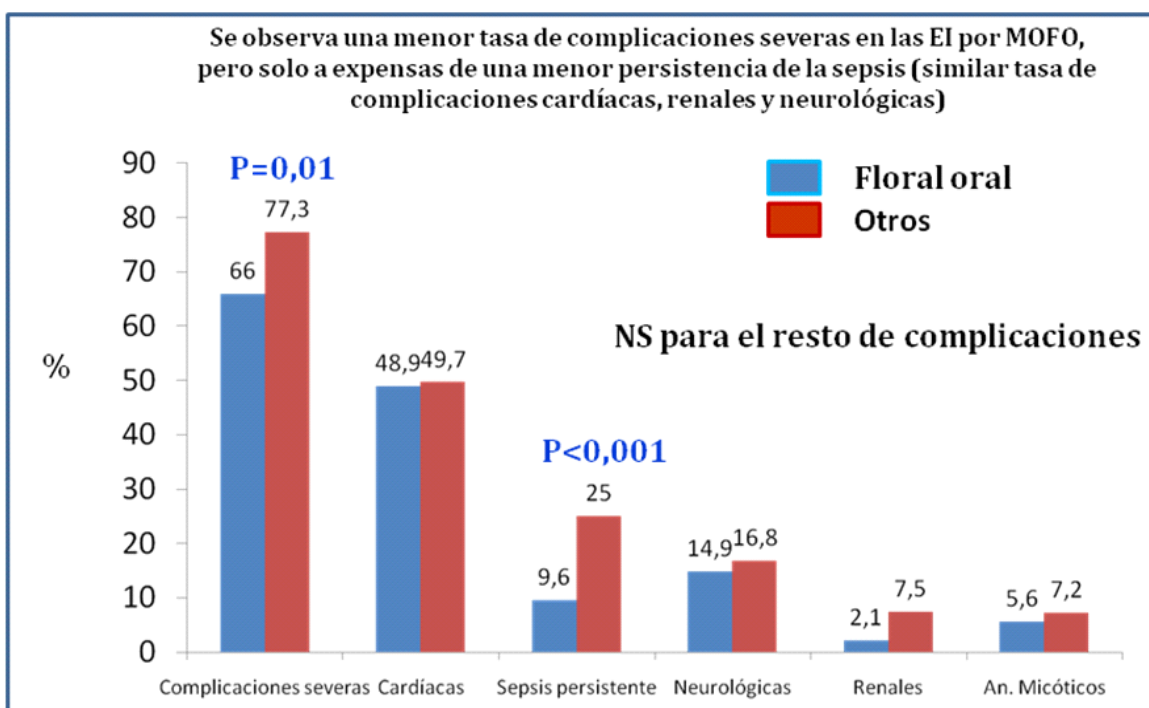


Figura 23. Incidencia de complicaciones en las endocarditis por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en el global de la serie (1987-2017)

En la figura 24 se detallan las tasas de cirugía precoz, durante la fase activa de la endocarditis, así como el tipo, urgente o electivo, y las indicaciones de cirugía. Globalmente, se operaron durante la fase activa más del 50% de los pacientes, sin diferencias entre ambos grupos (54,8 en las EI por MOFO frente a 55,4% en las causadas por otros microorganismos). La mayoría de las intervenciones fueron de tipo electivo en ambos grupos, como puede observarse en la figura 24, y no hubo tampoco diferencias significativas entre ellos. La indicación mayoritaria para la cirugía precoz fue la presencia de insuficiencia cardíaca significativa (69,2 frente a 58,8%), seguida de la persistencia de la sepsis (15,4 frente a 25,3%), sin diferencias significativas entre ambos grupos. Otras indicaciones, como embolismos y otras causas, fueron poco frecuentes (figura 24).

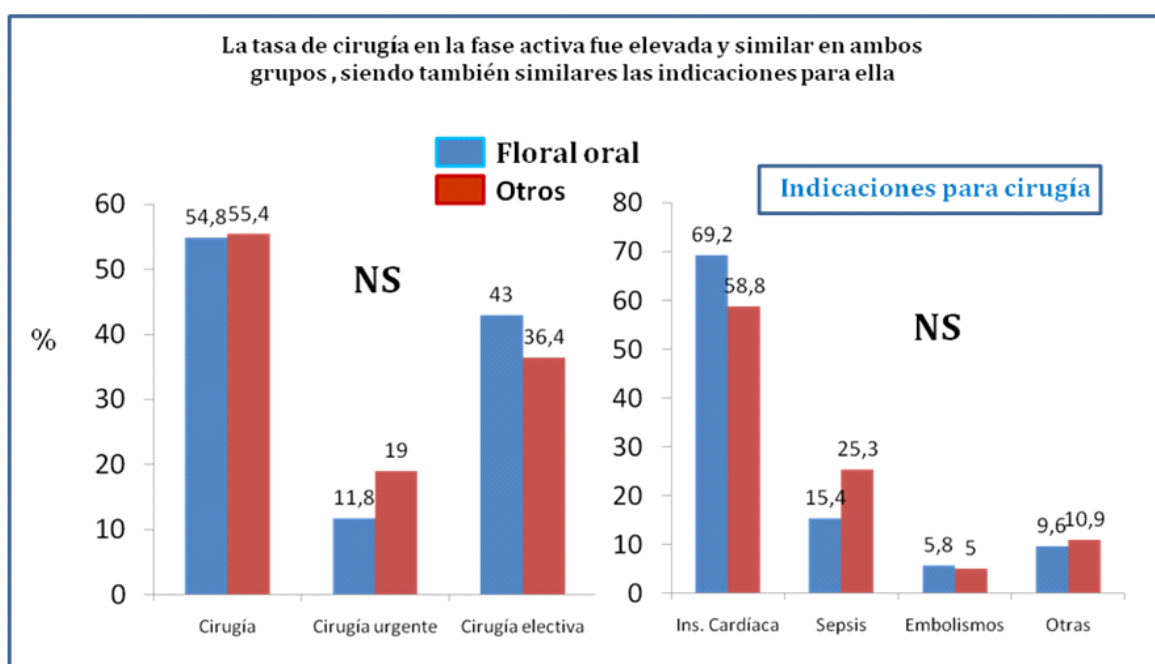


Figura 24. Tasa de cirugía precoz, urgente y electiva, e indicaciones para la cirugía precoz en las endocarditis por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en el global de la serie (1987-2017)

En cuanto a la mortalidad, la mortalidad precoz fue del 13,8% en las EI por MOFO y del 29,5% (más del doble) en las producidas por otros microorganismos ($p=0,001$, figura 25). La mortalidad tardía en los supervivientes a la fase activa fue globalmente, sin tener en cuenta el tiempo de seguimiento, similar en ambos grupos (22,8 y 19,1%, respectivamente). La mortalidad total, incluyendo la precoz y la tardía, fue inferior en las EI por MOFO, 36,6 frente a 48,6% ($p=0,004$, figura 25), a expensas de las diferencias en la mortalidad precoz.

La probabilidad de supervivencia total a largo plazo, incluyendo la mortalidad precoz, se muestra en la figura 26, siendo mayor en las EI por MOFO, a expensas de una menor mortalidad precoz en la fase activa de la enfermedad.

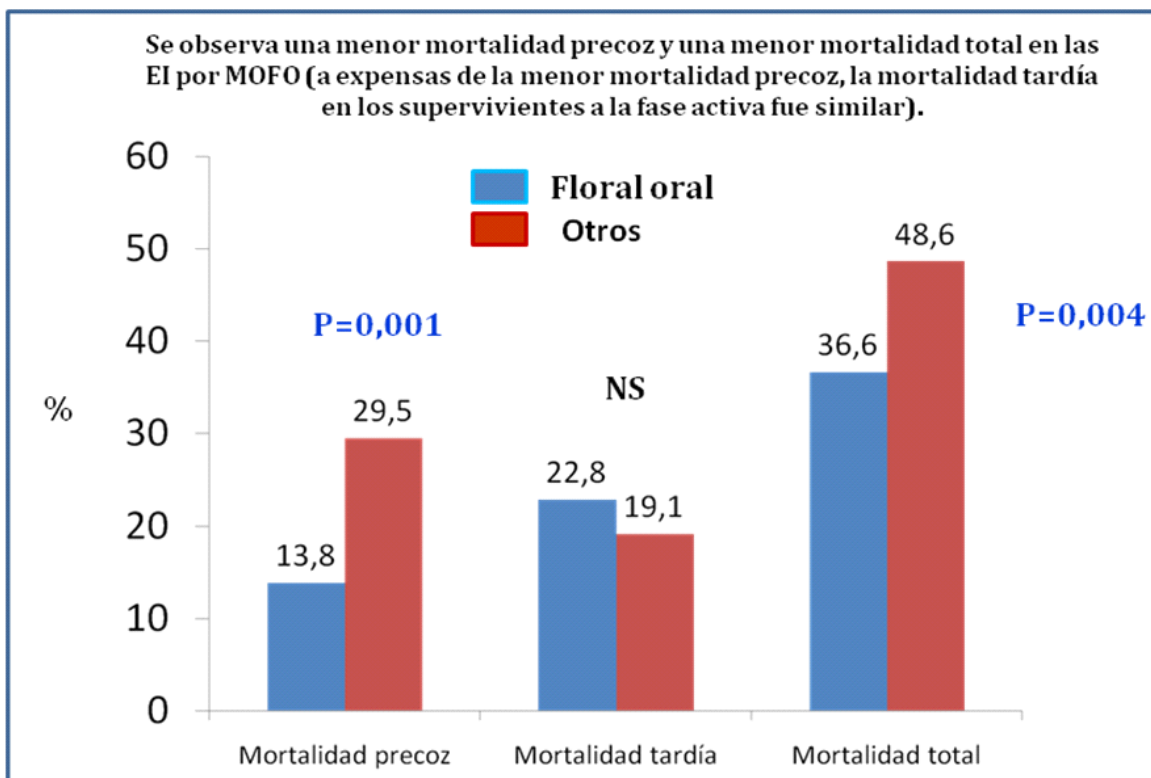


Figura 25. Mortalidad precoz, tardía y total en las endocarditis por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en el global de la serie (1987-2017)

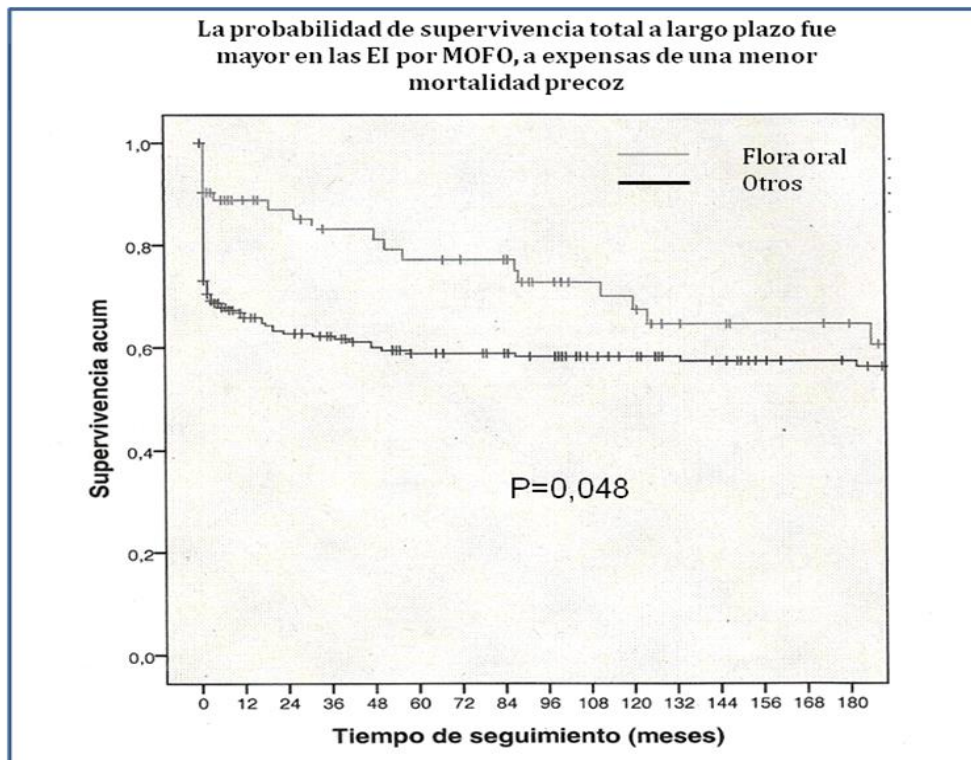


Figura 26. Probabilidad de supervivencia a largo plazo en las endocarditis por microorganismos de la flora oral y por otros microorganismos en el global de la serie (1987-2017)

4.3.3. Características diferenciales por períodos de tiempo

Como ya se ha comentado, la proporción de EI causadas por MOFO fue disminuyendo progresivamente, y de forma estadísticamente significativa, hasta las épocas más recientes de nuestro estudio, como se observa en la figura 27, pasando del 21,7% en el período 1987-1997 a solo el 16,8% en 2008-2017, $p < 0,001$. Hubo 30 casos producidos por MOFO en 1987-1997, 34 en 1998-2007 y 30 en 2008-2017.

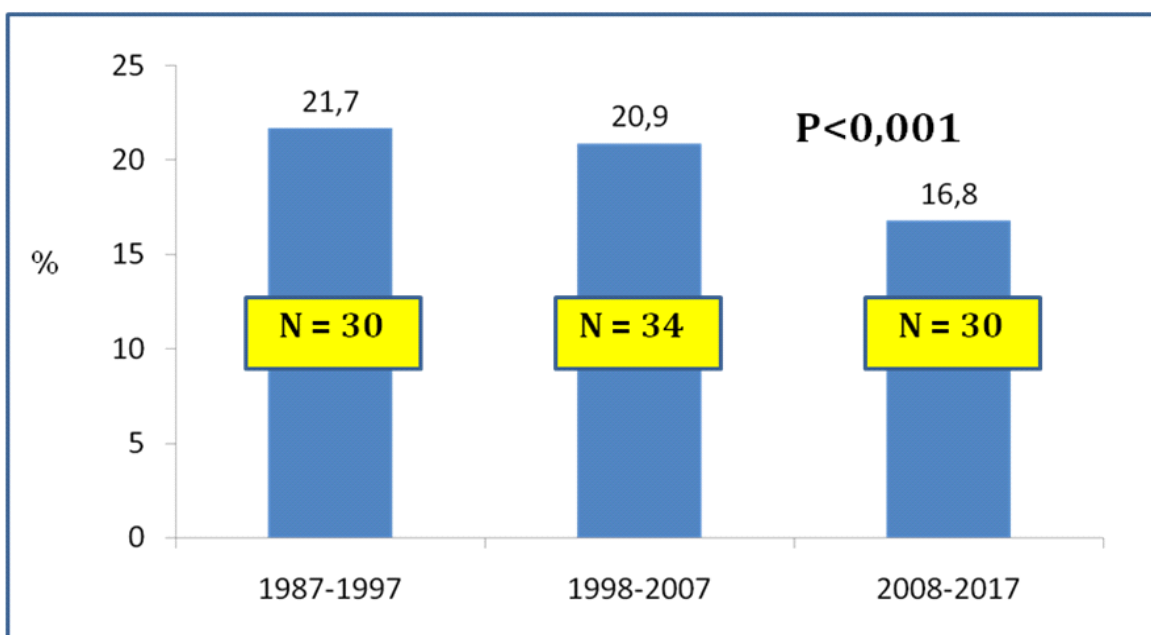


Figura 27. Número de casos y proporción de endocarditis infecciosa por microorganismos de la flora oral en los tres períodos de tiempo analizados

Cuando se compararon las características demográficas, epidemiológicas, ecocardiográficas y clínicas de las EI por MOFO en los 3 períodos de tiempo, no se observaron diferencias significativas entre los 3 períodos, con las excepciones mostradas en la tabla 23. La edad, el porcentaje de varones y mujeres, la prevalencia de endocarditis previa, la relación con asistencia sanitaria o puertas de entrada para bacteriemia en los meses previos, comorbilidades más frecuentes, localización de la endocarditis, tipo de EI (nativa o protésica, precoz o tardía), y complicaciones severas de cualquier tipo fueron similares en las EI por MOFO en los tres períodos de tiempo analizados. Solo se observaron diferencias en la cardiopatía de base ($p=0,02$; tabla 23), con una reducción de la etiología reumática (del 50% en 1987-1997 al 13,3% en 2008-2017) y un incremento de la degenerativa (del 20 al 30%) y de la ausencia de cardiopatía subyacente (que pasó del 6,7% en 1987-1997 al 30% en 2008-2017), y en el diámetro de la vegetación en ecocardiografía, que pasó de $9,8 \pm 2,7$ mm a $12,6 \pm 4,1$ mm en dichos períodos ($p=0,03$). El porcentaje de detección de vegetaciones en el ecocardiograma,

Resultados

que fue bajo en el período 1987-1997, solo en el 56,7% de los casos, subió de forma significativa al 84,8% en 1998-2007 y al 83,3% en 2008-2018 (tabla 23), probablemente en relación con una mejoría de las tecnologías diagnósticas y del mayor diámetro de la vegetación.

Tabla 23. Comparación de las características de las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral en los tres períodos de tiempo analizados. Se muestran las diferencias estadísticamente significativas

	1987-1997 (n=30)	1998-2007 (n=34)	2008-2017 (n=30)	Valor P
Cardiopatía de base				0,02
- Reumática	15 (50%)	7 (20,6%)	4 (13,3%)	
- Congénita	7 (23,3%)	6 (17,6%)	8 (26,7%)	
- Degenerativa	6 (20%)	12 (35,3%)	9 (30%)	
- Ninguna	2 (6,7%)	9 (26,5%)	9 (30%)	
Diámetro de la vegetación (mm)	9,8±2,7	11,0±3,3	12,6±4,1	0,03
Vegetación en eco transtorácico (%)	17 (56,7%)	28 (84,8%)	25 (83,3%)	0,01

No hubo cambios significativos con el tiempo en el resto de las características, siendo similares la edad, sexo, localización, puertas de entrada, comorbilidades asociadas o tipo de endocarditis en los tres períodos analizados

La incidencia de complicaciones severas globales, complicaciones cardíacas, persistencia de la infección, complicaciones neurológicas e insuficiencia renal fue similar a lo largo de todo el estudio (figura 28). También fue similar en los 3 períodos la tasa de cirugía precoz, por encima del 50% en todos ellos, aunque sí se observó (figura 28) una disminución de la cirugía urgente y un aumento también progresivo de las electivas hacia las épocas más recientes, diferencia que fue estadísticamente significativa, $p=0,04$. La mortalidad precoz se ha ido reduciendo de forma significativa hacia las épocas más recientes, pasando del 16,7% en 1987-1997 al 14,7% en 1998-2007 y al 10% en 2008-2017 ($p=0,04$).

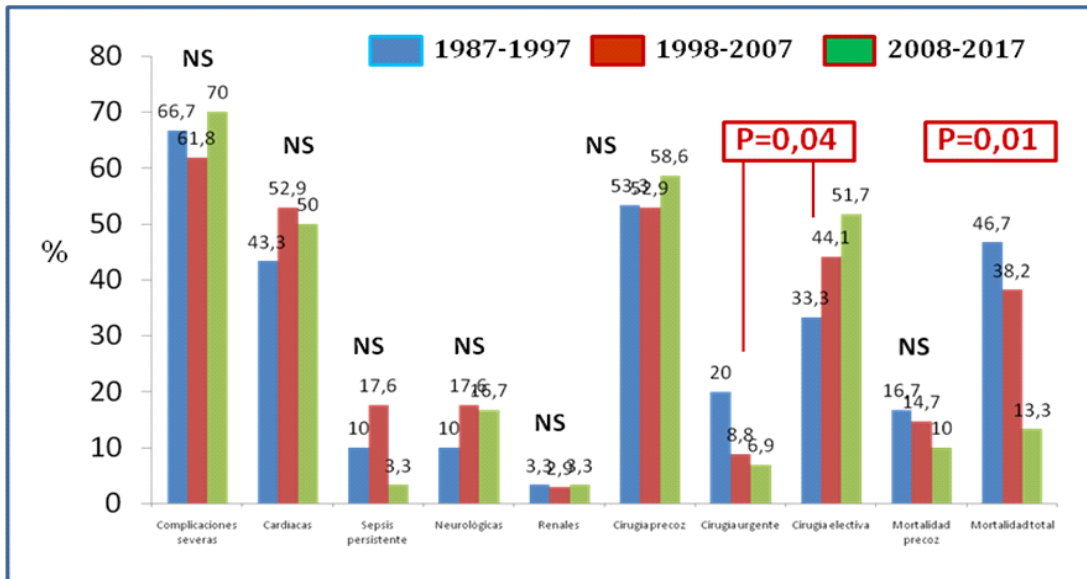


Figura 28. Comparación de las complicaciones, tasa de cirugía precoz y mortalidad en las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral en los tres períodos de tiempo analizados

Cuando se comparó la incidencia de complicaciones severas entre las EI causadas por MOFO y las producidas por otros organismos en los 3 períodos de tiempo (figuras 29, 30 y 31), no existieron diferencias significativas entre los dos grupos de endocarditis para ningún tipo de complicación en ninguno de los tres períodos, con la excepción del período más antiguo, 1987-1997, en donde las EI por MOFO tuvieron una ligera, aunque estadísticamente significativa, menor incidencia de complicaciones severas totales, 66,7% frente a 84,3% ($p=0,03$; figura 29). La incidencia de complicaciones totales en los períodos 1998-2007 (figura 30) y 2008-2017 (figura 31) fue similar, al igual que la incidencia de complicaciones cardíacas, neurológicas, insuficiencia renal y sepsis persistente, en los 3 períodos).

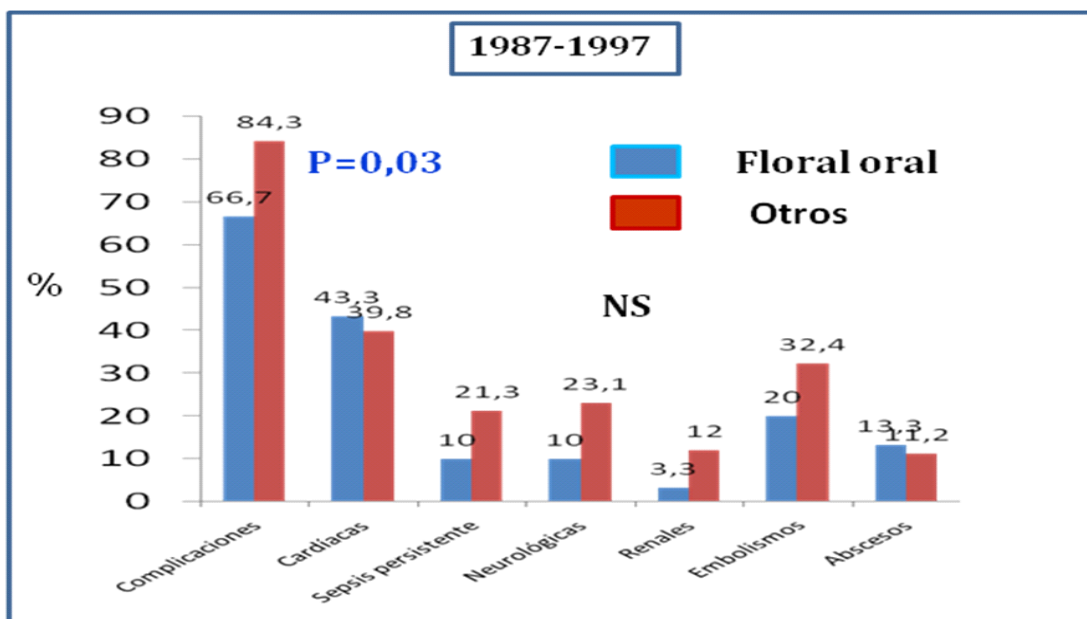


Figura 29. Comparación de las complicaciones entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y las causadas por otros microorganismos en el período 1987-1997

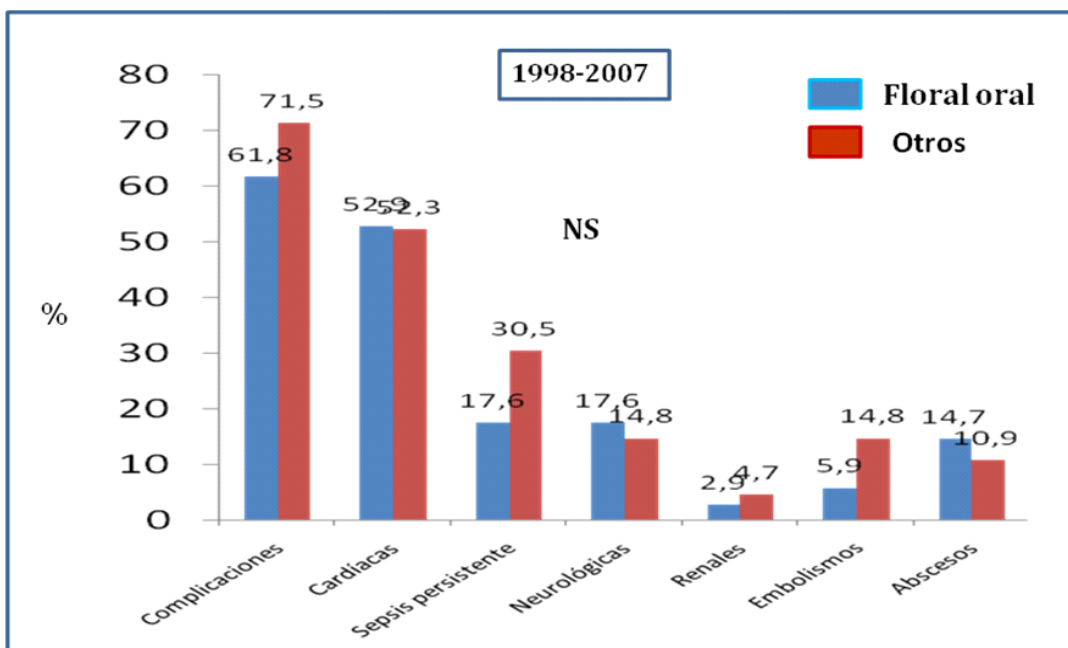


Figura 30. Comparación de las complicaciones entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y las causadas por otros microorganismos en el período 1998-2007

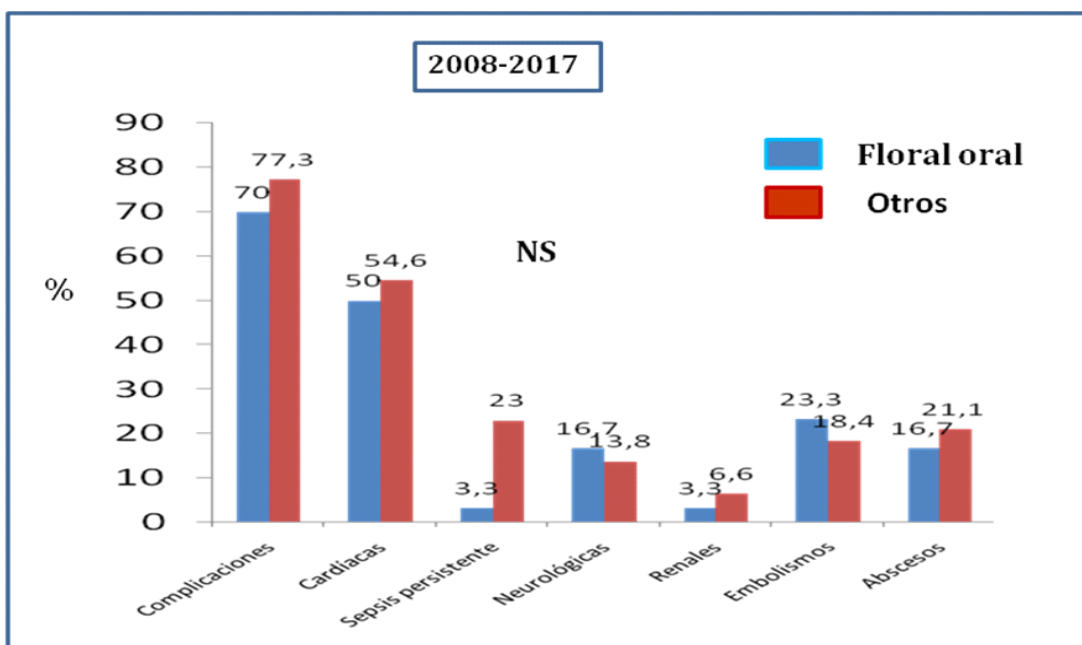


Figura 31. Comparación de las complicaciones entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y las causadas por otros microorganismos en el período 2008-2017

La mortalidad precoz de las EI por MOFO se ha reducido de forma significativa desde el periodo 1987-1997 hasta el 2008-2017, mientras que la de las EI causadas por otros microorganismos ha aumentado, también de forma significativa, en las épocas más recientes ($p < 0,001$ para ambos cambios, figura 32). Así, en el período 1987-1997, la mortalidad precoz

de las EI por MOFO fue del 16,7%, frente al 23,1% del otro grupo (diferencia no significativa), mientras que en 1998-2007 fue del 14,7% frente al 32,8% ($p=0,02$), y en 2008-2017 del 10% frente al 31,1% (tres veces menor en las EI por MOFO, $p=0,01$).

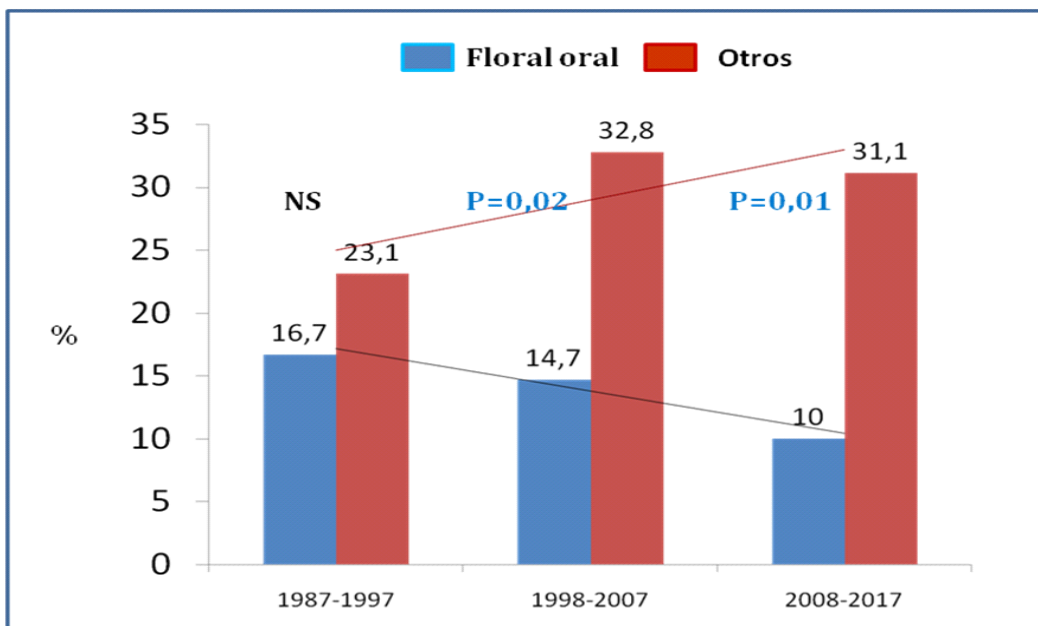


Figura 32. Comparación de la mortalidad precoz entre las endocarditis infecciosas por microorganismos de la flora oral y las causadas por otros microorganismos en los tres períodos

La supervivencia total a largo plazo fue similar en los tres períodos de tiempo para el total de la serie, como se observa en la figura 33. Por períodos de tiempo, la supervivencia total, incluyendo la mortalidad precoz, fue similar en los grupos de EI por MOFO y por otros microorganismos en los períodos más antiguos, 1987-1997 y 1998-2007, mientras que fue significativamente mayor, aunque con un período más corto de seguimiento, en las EI por MOFO en el período más reciente 2008-2017 (figura 34). Cuando solo se analizó la supervivencia tardía, excluyendo a los pacientes fallecidos en la fase precoz, la probabilidad de supervivencia y de supervivencia libre de cirugía tardía fueron similares para las EI por MOFO y otros microorganismos en los tres períodos (figuras 35 y 36).

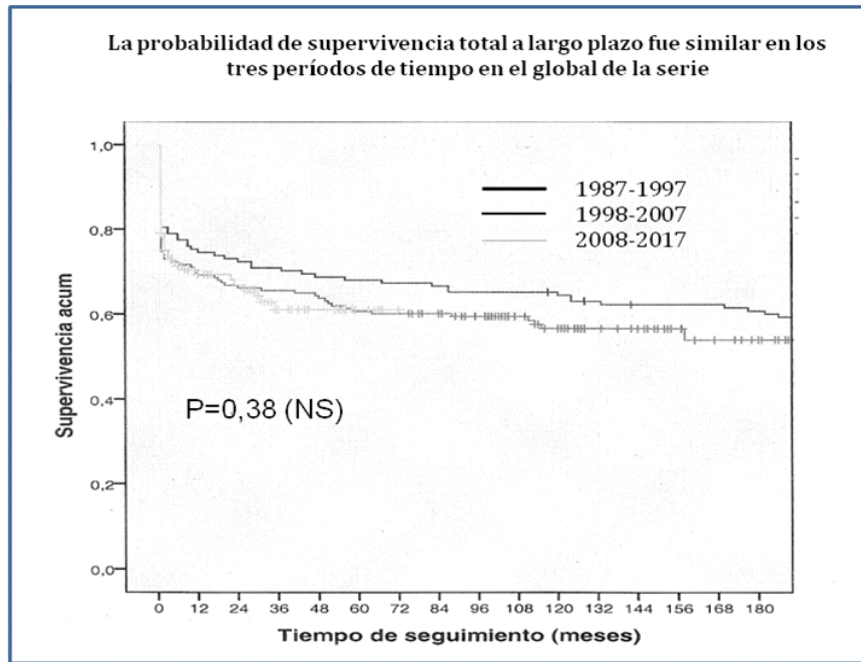


Figura 33. Probabilidad de supervivencia total (incluyendo la mortalidad precoz) a largo plazo para la serie global en los tres periodos analizados

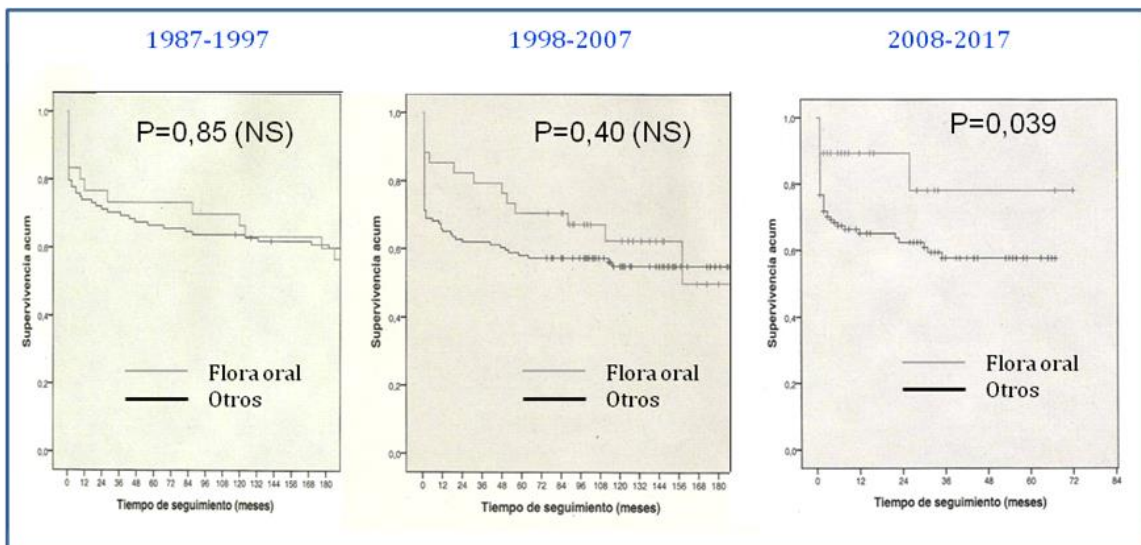


Figura 34. Comparación de la probabilidad de supervivencia total (incluyendo la mortalidad precoz) a largo plazo en las endocarditis por microorganismos de la flora otras y por otros microorganismos en los tres periodos

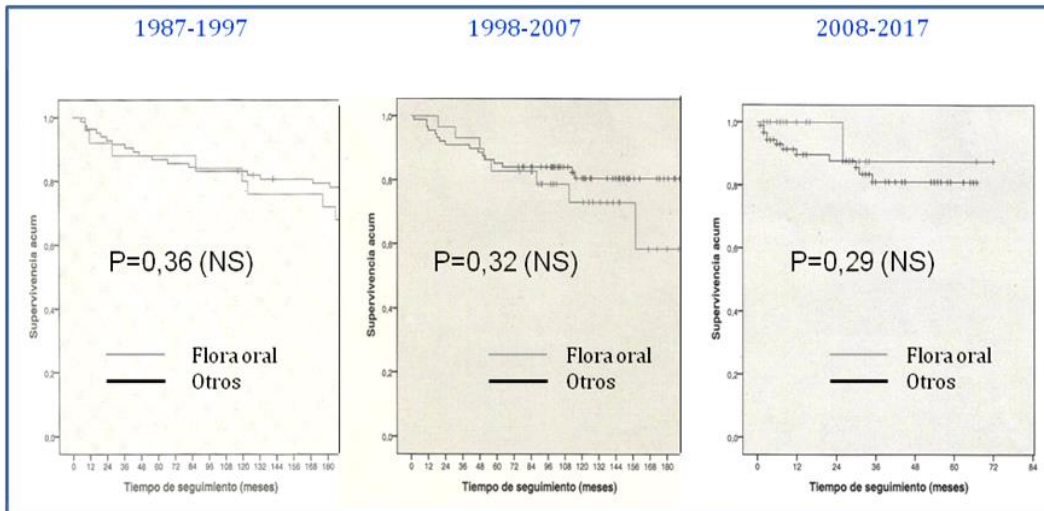


Figura 35. Comparación de la probabilidad de supervivencia tardía (en supervivientes a la fase activa) a largo plazo en las endocarditis por microorganismos de la flora otras y por otros microorganismos en los tres periodos analizados

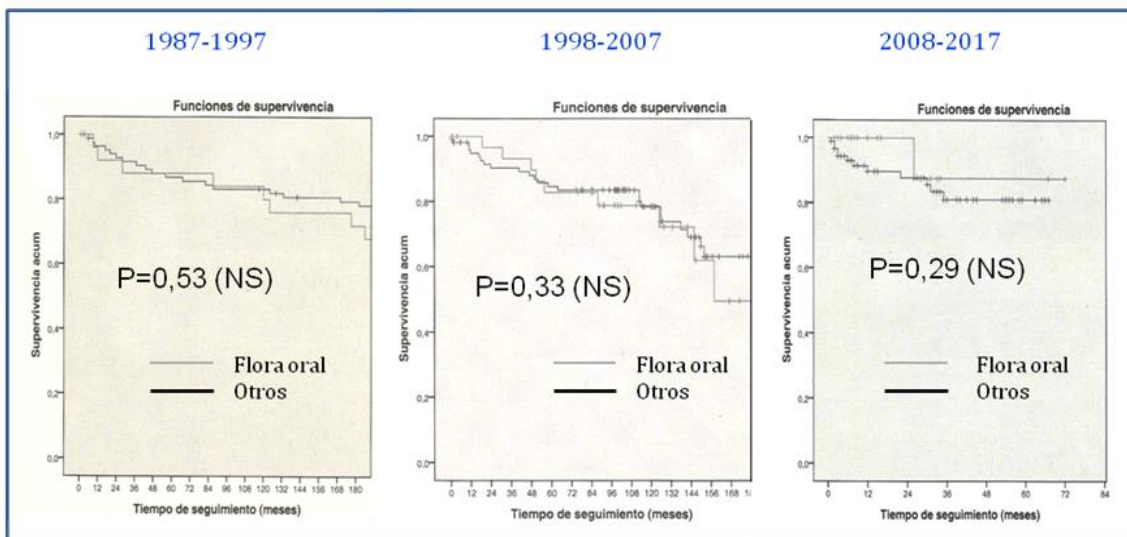


Figura 36. Comparación de la probabilidad de supervivencia libre de cirugía tardía, en supervivientes a la fase activa, a largo plazo en las endocarditis por microorganismos de la flora otras y por otros microorganismos en los tres periodos analizados

4.3.4. Relación entre etiología y puerta de entrada dental

Se consideró que existía una posible puerta de entrada dental cuando en la historia clínica constaba el antecedente de una visita a una consulta dental con realización de manipulaciones dentales (como se ha expresado en el apartado de Material y Métodos). Para este análisis, como se muestra en la figura 37, se han excluido 23 casos en donde no constaba en la historia la existencia, en sentido positivo o negativo, de dicho antecedente, y

Resultados

solo se han tenido en cuenta las EI nativas y las protésicas tardías. Así pues, de los 403 casos analizados en el 10,7% existían antecedentes de visita al dentista, y de ellos, el 51,2% fueron causados por MOFO, mientras que en el 48,8% restante los microorganismos causales fueron otros (figura 37). Entre los 360 pacientes sin antecedentes de visitas al dentista en los 6 meses previos, en 69 (19,2%) la endocarditis fue causada por MOFO. E incluso en 3 de las 59 EI protésicas precoces (5,1%) el microorganismo causal fue un *Streptococcus viridans*, aún en ausencia de antecedentes de visita previa al dentista.

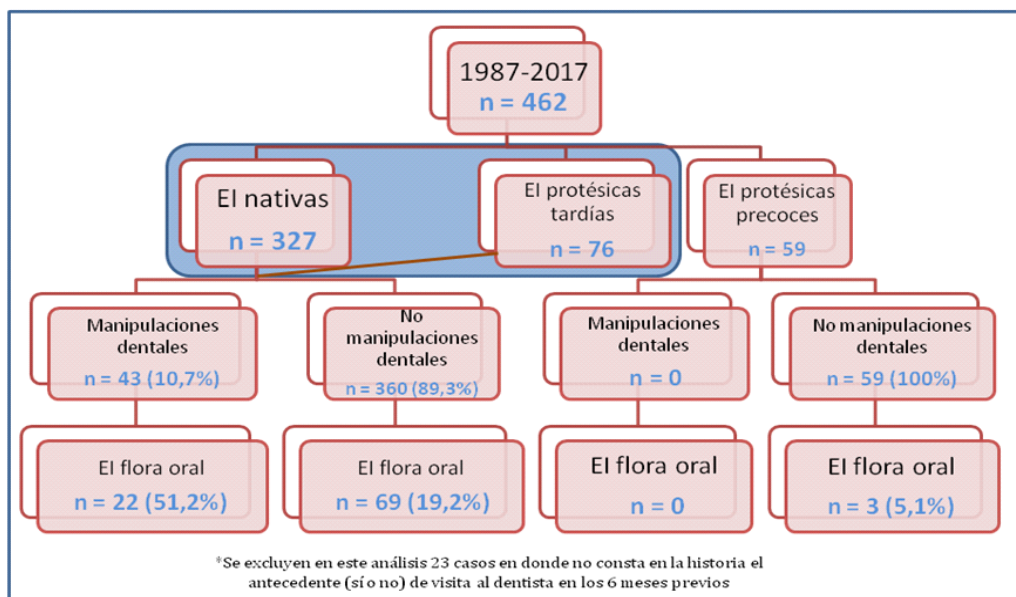


Figura 37. Distribución de los casos de endocarditis por microorganismos de la flora oral con o sin antecedentes de manipulación dental en los 6 meses previos en los distintos tipos de endocarditis. Se han agrupado las endocarditis nativas y protésicas tardías para este análisis

Con estos datos, como se muestra en la figura 38, el antecedente de visita al dentista fue significativamente más frecuente en las EI por MOFO (51,2 frente a 19,2%, $p < 0,001$).

		Flora oral	Otros	Total
Visita al dentista y manipulación dental (6 meses previos)	Si	22 (51,2%)	21	43
	No	69 (19,2%)	291	360
	Total	91	312	403

$P < 0,001$

En pacientes con EI nativas y protésicas tardías (se excluyen EI protésicas precoces, por su distinta patogenia: microorganismos perioperatorios)

Figura 38. Relación entre el antecedente de visita al dentista y manipulación dental en los 6 meses previos y la etiología por microorganismos orales (se han agrupado las EI nativas y protésicas tardías para este análisis)

Así, el antecedente de haber acudido a una visita al dentista con realización de procedimientos o manipulaciones dentales tuvo una muy reducida sensibilidad (24,2%) y un bajo valor predictivo positivo (51,2%) para predecir que la etiología de la EI fuera un MOFO. En cambio, el valor predictivo negativo y, sobre todo, la especificidad, fueron muy elevados (80,8% y 93,3%, respectivamente). Además, 3 casos de EI protésica precoz fueron causados por *Streptococcus viridans*, el 5,1% de ese tipo de endocarditis, como se ha comentado previamente. Por tanto, incluyendo estos casos, en 72 de los 94 pacientes (76,6%) con EI por MOFO no existió antecedente de visita al dentista, debiendo estar relacionada la infección con bacteriemias "espontáneas" desde la cavidad oral.

4.4. Conducta de los profesionales ante la profilaxis de endocarditis

4.4.1. Encuesta a odontólogos (Córdoba y Sevilla)

La encuesta se realizó en 2016 y se difundió de forma online a través del Colegio Oficial de Dentistas de Córdoba y de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Contestaron a la encuesta, en formato electrónico y de forma anónima, 142 dentistas (79 en Córdoba y 63 en Sevilla). Las variables incluidas en el cuestionario se han detallado en la tabla 16. No hubo diferencias en la edad media, sexo ni en el tiempo de ejercicio profesional de los profesionales de ambas provincias, como se detalla a continuación. El 61,3% de los odontólogos en Sevilla y el 51,2% en Córdoba eran mujeres (NS). Tampoco hubo diferencias en relación a la edad: en Sevilla, el 22,6% eran menores de 30 años, el 37,1% tenían entre 30 y 45 años y el 40,3% más de 45 años (por un 18,1, 39,4 y 41,5%, respectivamente, en Córdoba, NS). El 35,5% tenían menos de 10 años de ejercicio profesional en Sevilla (por un 25,6% en Córdoba), el 22,6% entre 10 y 20 años (por un 23% en Córdoba), y el 41,9% más de 30 años (por un 51,4% en Córdoba) (NS). La percepción sobre la incidencia y severidad de la EI fue similar en ambas provincias. Solo un 40,3% en Sevilla y un 45% en Córdoba contestaron que la incidencia de EI es de 20 a 25 casos por año, y un 38,7% en Sevilla y un 31,2% en Córdoba que la mortalidad en fase aguda de la EI es del 20-30% (tasas correctas en nuestro medio). Un 45,2% de los odontólogos en Sevilla y un 46% en Córdoba sobreestimaron la incidencia de EI, y el 51,6 y el 56,1%, respectivamente, infraestimaron la mortalidad (NS). La mayor parte de los encuestados en ambas provincias cree que dicha profilaxis es efectiva y la utiliza en su práctica diaria (95,2% en Sevilla y 98,8% en Córdoba), aunque un 5% de ellos tienen dudas acerca de su eficacia). El 46,9% dicen seguir las guías de la AHA o de la Sociedad Europea de Cardiología, por un 41,8% que siguen las de sociedades científicas odontológicas y un 11,3% ninguna guía.

Resultados

En la tabla 24 se describen las respuestas relacionadas con las pautas antibióticas empleadas para la profilaxis. La más usada es la recomendada (amoxicilina, en dosis única de 2 gramos 1 hora antes del procedimiento orodental, aunque entre una cuarta parte y un tercio de los dentistas de ambas provincias usan otras pautas distintas de las recomendadas (tabla 4). Cuando se preguntó acerca de qué microorganismos se esperaba eliminar con la profilaxis de EI, solo un 9,7% de los dentistas de Sevilla y un 18% de los de Córdoba indicó que solamente *Streptococcus viridans*, mientras que la mayoría pensaba que así se eliminaban otros microorganismos, incluyendo enterococos, estafilococos y bacilos gram-negativo.

Tabla 24. Conducta ante las recomendaciones de profilaxis antibiótica en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa: pautas antibióticas utilizadas. Comparación entre los odontólogos de Córdoba y Sevilla

Pautas de profilaxis antibióticas utilizadas en pacientes sin alergia o alérgicos a los betalactámicos			
	Sevilla	Córdoba	p
<i>Antibiótico de primera opción para no alérgicos a los betalactámicos</i>			0,396
Amoxicilina	71,0%	77,2%	
Amoxicilina-clavulánico	24,2%	22,8%	
Otros (cefalosporinas, clindamicina)	4,8%	0	
<i>Antibiótico de primera opción para alérgicos a los betalactámicos</i>			0,218
Clindamicina	82,3%	67,1%	
Cefalosporinas	4,8%	8,9%	
Otros (amoxicilina, metronidazol)	18,9%	23,0%	
<i>Pauta de dosis de antibiótico</i>			0,264
Dosis única 1 h antes	69,4%	54,4%	
Dos dosis, 1 h antes y 6 h después	16,1%	30,4%	
Otras	14,5%	15,2%	
<i>Dosis de amoxicilina en dosis única</i>			0,229
2 g	64,5%	63,3%	
1 g	24,2%	27,8%	
Otras dosis	11,3%	8,9%	

En la tabla 25 se señalan los procedimientos orodentales en los que los encuestados indican o no profilaxis de EI en un paciente con riesgo de desarrollarla. En la mayoría de las situaciones con clara indicación de hacer profilaxis (cirugía, implantes, extracciones y endodoncias) o de no hacerla (radiografías, anestesia, retirada de suturas, toma de impresiones para cualquier tipo de prótesis, colocación de prótesis removible y colocación de brackets de ortodoncia) se

observa un alto cumplimiento de las recomendaciones, salvo para las endodoncias y limpiezas dentales (infrarecomendadas, entre un 30 y un 40% de odontólogos en ambas provincias no hacen profilaxis en estos casos) y para la anestesia local (sobrerecomendada, entre un 15 y un 22% la realizan) (tabla 25).

Tabla 25. Conducta ante las recomendaciones de profilaxis antibiótica en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa: procedimientos y manipulaciones bucodentales ante los que se realiza. Comparación entre los odontólogos de Córdoba y Sevilla

Procedimientos bucodentales	Sevilla	Córdoba	p
<i>Con indicación en las GPC</i>			
Cirugía oral/gingival	96,8%	98,7%	0,410
Implantes dentales	96,8%	100%	0,104
Limpiezas dentales	69,4%	70,9%	0,770
Endodoncias	66,1%	59,5%	0,401
Extracciones piezas dentarias	96,8%	100%	0,104
<i>Sin indicación en las GPC</i>			
Toma de impresiones para prótesis fija o sobre implantes	14,5%	8,9%	0,269
Toma de impresiones para prótesis removible	6,5%	3,8%	0,450
Colocación/ajuste de prótesis removible	8,1%	1,3%	0,054
Colocación brackets de ortodoncia	3,2%	3,8%	0,877
Obturaciones	8,1%	10,1%	0,709
Anestesia local	14,5%	22,8%	0,104
Radiografías intraorales	3,2%	1,3%	0,410

GPC: guías de práctica clínica

En la tabla 26 se señalan las patologías cardíacas ante las que se haría o no profilaxis de EI en caso de manipulaciones orodentales de riesgo. Destacar que en las 3 indicaciones actualmente establecidas por las guías de práctica clínica sobre endocarditis infecciosa norteamericanas y europeas (prótesis valvulares, EI previas, cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protético) los dentistas en ambas provincias la realizan en muy alta proporción, cercana al 90-100% (tabla 26). En el caso de indicaciones antes admitidas, pero ahora desaconsejadas, como las válvulopatías mitral o aórticas significativas, se sigue haciendo en muy alta proporción, como se ve en dicha tabla. Pero incluso en situaciones sin riesgo, o con riesgo muy bajo, de EI (bypass aortocoronario, stents, fibrilación auricular aislada, prolapso mitral leve, comunicaciones interventricular e interauricular o ductus cerrados sin defectos) en las que nunca ha existido recomendación de profilaxis de EI, se realiza entre un 50 y un 70% de los casos, y sin diferencias entre ambas provincias.

Resultados

Tabla 26. Conducta ante las recomendaciones de profilaxis antibiótica en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa: patologías cardíacas en las que se realiza. Comparación entre los odontólogos de Córdoba y Sevilla

Patologías cardíacas	Sevilla	Córdoba	p
<i>Actualmente indicadas en las GPC</i>			
Portador de prótesis valvular	96,8%	94,9%	0,613
Endocarditis previa	96,8%	100%	0,104
Cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protésico	90,3%	86,1%	0,185
<i>No indicadas en las actuales GPC, pero con indicación anterior</i>			
Válvulopatía aórtica significativa	87,1%	84,4%	0,598
Válvulopatía mitral significativa	88,7%	84,4%	0,416
Portador de marcapasos o DAI	38,7%	40,5%	0,806
Cardiopatías congénitas con corrección completa	82,3%	72,2%	0,185
<i>Nunca indicadas</i>			
Stent coronario	56,5%	67,1%	0,160
Bypass aortocoronario	67,7%	69,6%	0,736
Prolapso mitral leve	48,4%	58,2%	0,318
CIA, CIV, ductus cerrados sin defectos residuales	66,1%	67,1%	0,823
Fibrilación auricular sin cardiopatía estructural	16,1%	36,7%	0,055

GPC: guías de práctica clínica

Por último, en relación con el tiempo de ejercicio profesional, se dividió a los odontólogos encuestados en 3 grupos (menos de 10 años de ejercicio profesional, entre 10 y 20 años, y más de 20 años). El 74,5% de los odontólogos con menos de 10 años de ejercicio profesional, el 79,4% de aquellos entre 10 y 20 años y el 70,9% de más de 20 años usaban amoxicilina en no alérgicos a betalactámicos ($p=0,362$, NS). Los odontólogos con menos de 10 años de ejercicio profesional utilizaban en menor proporción la pauta recomendada de dosis única de amoxicilina 2 gramos 30-60 minutos antes del procedimiento (55,3%, 76,5% y 62,9%, respectivamente, $p=0,037$). No hubo diferencias entre los tres grupos en la respuesta a ante qué procedimientos dentales indicaban profilaxis. Y en relación con los pacientes de riesgo, los tres grupos seguían las recomendaciones de las guías de práctica clínica en los casos de alto riesgo indicados en las guías en una elevada proporción, superior al 80-90%, sin diferencias entre ellos, pero en los casos de profilaxis no indicada por las guías, sí hubo diferencias estadísticamente significativas, siendo los odontólogos con mayor tiempo de ejercicio profesional los que mejor seguían las recomendaciones. Por ejemplo, en los pacientes con stents coronarios, decían hacer profilaxis el 78,7% de los odontólogos con menos de 10 años de ejercicio profesional, el 64,7% de aquellos entre 10 y 20 años y el 51,6% de más de 20 años ($p=0,034$). En los pacientes con bypass aorto-coronario, el 82,9%, el 70,6% y el 67,7%, respectivamente ($p=0,049$). Y en pacientes portadores de marcapasos o DAI, el 61,7%, el 38,2% y el 24,2% ($p=0,001$).

4.4.2. Encuesta a odontólogos, cardiólogos y médicos de atención primaria

El mismo cuestionario se pasó también a 18 cardiólogos y y 76 médicos de atención primaria de la provincia de Córdoba, comparándose sus respuestas con las de los 79 dentistas de Córdoba registrados en el punto anterior. La mitad de los encuestados eran varones (87) y la mitad mujeres (86). Por grupos de edad, el 12% eran menores de 30 años, el 31% tenían entre 30 y 45 años y el 57% más de 45 años. El 25% tenían menos de 10 años de ejercicio profesional, el 23% entre 10 y 20 años, el 42% entre 21 y 30 años y el 10% más de 30 años. No hubo diferencias a este respecto entre cardiólogos, dentistas y médicos de atención primaria. En relación con su percepción sobre la incidencia y severidad de la EI, contestaron que la incidencia en Córdoba era menor de 10 casos de EI por año el 9%, entre 20 y 25 casos el 45%, entre 50 y 100 casos el 35% y más de 100 casos por año el 11%. Por tanto, un 9% infraestimó la incidencia de EI en nuestro medio y un 46% la sobreestimó (la incidencia de EI en nuestro centro es de 20-25 casos por año). Sobre la mortalidad precoz en la fase activa de la EI, un 12% contestó que era menor del 1%, un 44% entre el 5 y el 10%, un 31% entre el 20 y el 30%, y un 13% mayor del 50%. Por tanto, un 56% infraestimó la mortalidad y un 13% la sobreestimó. Para los cardiólogos predominó la respuesta de una mortalidad del 20-30% (62%), y para los dentistas y médicos de AP la del 5-10% (46 y 44%, respectivamente) ($p=0,055$). En la tabla 27 se describe la percepción sobre la eficacia de la profilaxis y las guías de práctica clínica seguida por los distintos profesionales. Globalmente, el 88,3% creía en la eficacia de la profilaxis antibiótica y el 90,8% la realizaba en su práctica clínica. Los dentistas eran los que más creían en la eficacia de la profilaxis, con una tendencia a la significación estadística (tabla 27). Los médicos de atención primaria eran los que menos creían en su eficacia y quienes la indicaban en menor proporción (solo el 80,3% de ellos, $p<0,001$). También se observaron diferencias significativas con respecto a las guías de práctica clínica seguidas. Los cardiólogos seguían mayoritariamente las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y los dentistas las de sus sociedades científicas odontológicas, mientras que casi el 50% de los médicos de atención primaria decían guiarse por su propia experiencia (tabla 27).

Tabla 27. Percepción sobre la efectividad de la profilaxis de endocarditis y guías de práctica clínica seguidas: comparación entre cardiólogos, odontólogos y médicos de atención primaria

	Total	Cardiólogos	Dentistas	AP	p
Cree en la efectividad de la profilaxis	88,3%	77,8%	93,7%	84,8%	0,086
Realiza profilaxis en su práctica	90,8%	94,4%	98,7%	80,3%	<0,001
Qué guías de práctica clínica					<0,001
Europeas 2009-2015	35%	77,8%	22,8%	37,9%	
NICE 2008	1,2%	0%	0%	3%	
Americanas AHA 2014	16%	11,1%	24,1%	24,1%	
Sociedades odontológicas	22,1%	0%	41,8%	4,5%	
Ninguna	25,8%	11,1%	11,4%	47%	
AP: atención primaria					

Resultados

En la tabla 28 se describen las respuestas relacionadas con las pautas antibióticas empleadas para la profilaxis. La más usada es la recomendada (amoxicilina, en dosis única de 2 gramos 1 hora antes del procedimiento orodental). El peor seguimiento de las recomendaciones en este apartado es para los médicos de primaria, de forma estadísticamente significativa (tabla 28). Cuando se preguntó acerca de qué microorganismos se esperaba eliminar con la profilaxis de EI, el 73% de los cardiólogos indicó que solo *Streptococcus viridans*, por un 18% de dentistas y un 27% de médicos de AP ($p < 0,001$). Dentistas y médicos de AP también pensaban que se evitarían infecciones por otros microorganismos (62% de dentistas y 53% de médicos de AP).

Tabla 28. Conducta ante las recomendaciones de profilaxis en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa: pautas antibióticas utilizadas. Comparación entre cardiólogos, odontólogos y médicos de atención primaria

	Total	Cardio	Dentistas	AP	Valor P
Antibiótico de 1ª elección en no alérgicos a Betalactámicos					P=0,002
Amoxicilina	66,3%	83,3%	77,2%	48,5%	
Amoxi/clavulánico	30,7%	11,1%	22,8%	45,5%	
Otras pautas	3%	5,6%	0%	6%	
Idem en alérgicos a Betalactámicos					P=0,030
Clindamicina	57,7%	66,7%	67,1%	43,9%	
Cefalosporina	8,6%	0%	8,9%	10,6%	
Metronidazol	9,2%	5,6%	8,9%	10,6%	
Otro	14,5%	27,7%	14,1%	33,9%	
Pauta de dosificación usada					P=0,002
Dosis única 1 hora antes	44,9%	72,2%	54,4%	25,8%	
Dos dosis, 1 h. antes y 6 h. después	27%	11,1%	30,4%	27,3%	
Otras	24,1%	16,7%	15,2%	46,9%	
Dosis de amoxicilina en pauta única					P<0,001
2 gramos	47,2%	50%	63,3%	27,3%	
1 gramo	30,1%	27,8%	27,8%	33,3%	
Otras dosis	12,7%	22,2%	8,9%	49,4%	

AP: Médicos de Atención Primaria

En la tabla 29 se detallan los procedimientos orodentales en los que los encuestados indican o no profilaxis de EI en un paciente con riesgo de desarrollarla. En la mayoría de las situaciones con clara indicación de hacer profilaxis (cirugía, implantes, extracciones y endodoncias) o de no hacerla (radiografías, anestesia, retirada de suturas, toma de impresiones para cualquier tipo de prótesis, colocación de prótesis removible y colocación de brackets de ortodoncia) se observa un alto cumplimiento de las recomendaciones, salvo para las endodoncias, en las que cardiólogos y dentistas no lo hacen en un alto % de casos, y para la anestesia local, en la que se hace profilaxis en un % no despreciable, y más por parte de los cardiólogos (38,9%) (tabla 29). Aunque con menor frecuencia, también son los cardiólogos los que recomiendan más profilaxis en casos de radiografías, tomas de impresiones, colocación de prótesis removible u obturaciones.

Tabla 29. Conducta ante las recomendaciones de profilaxis antibiótica en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa: procedimientos y manipulaciones bucodentales ante los que se realiza. Comparación entre cardiólogos, odontólogos y médicos de atención primaria

	Total	Cardio	Dentistas	AP	Valor de P
Con indicación en las guías de práctica clínica					
Implantes dentales	97,5%	100%	100%	93,9%	NS
Limpiezas dentales	49,1%	55,6%	70,9%	21,2%	P<0,001
Extracciones piezas dentarias	90,8%	88,9%	100%	80,3%	P<0,001
Endodoncias	69,3%	83,3%	59,5%	77,3%	P=0,027
Cirugía oral/gingival	98,8%	100%	98,7%	98,5%	NS
Sin indicación en las guías de práctica clínica					
Toma de impresiones para prótesis removibles	7,4%	16,7%	3,8%	9,1%	NS
Toma de impresiones para prótesis fijas/implantes	9,2%	16,7%	8,9%	7,6%	NS
Colocación/ajuste de prótesis removible	15,3%	33,3%	1,3%	27,3%	P<0,001
Colocación/ajuste de prótesis fija	28,2%	61,1%	7,6%	43,9%	P<0,001
Colocación de brackets ortodoncia	8%	22,2%	3,8%	9,1%	P=0,031
Radiografías intraorales	2,5%	11,1%	1,3%	1,5%	P=0,042
Anestesia local	18,4%	38,9%	22,8%	7,6%	P=0,004

AP: médicos de Atención Primaria

En la tabla 30 se señalan las patologías cardíacas ante las que se haría o no profilaxis de EI en caso de manipulaciones orodentales de riesgo. Destacar que en las 3 indicaciones actualmente establecidas por las guías de práctica clínica norteamericanas y europeas (prótesis valvulares, EI previas, cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material prostético) los tres

Resultados

grupos de profesionales la realizan en muy alta proporción, cercana al 90-100%. En el caso de indicaciones antes admitidas, pero ahora desaconsejadas, como las válvulopatías mitral o aórticas significativas, se sigue haciendo por parte de los tres colectivos en una muy alta proporción, aunque significativamente mayor por parte de los no cardiólogos (tabla 30). Y lo mismo ocurre para cardiopatías congénitas reparadas por completo y cardiopatías congénitas simples reparadas o no. Por último, incluso en situaciones sin riesgo, o con riesgo muy bajo, de EI (bypass aortocoronario, stents, fibrilación auricular aislada, prolapso mitral leve, comunicaciones interventricular e interauricular o ductus cerrados sin defectos, marcapasos) se realiza profilaxis entre un tercio y un 60% de los casos (tabla 30), aunque siempre en una menor y significativa proporción por parte de los cardiólogos.

Tabla 30. Conducta ante las recomendaciones de profilaxis antibiótica en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa: enfermedades cardíacas ante las que se realiza. Comparación entre cardiólogos, odontólogos y médicos de atención primaria

	Total	Cardio	Dentistas	AP	Valor de P
Con indicación en las guías de práctica clínica					
Portador de prótesis valvular	96,9%	100%	94,9%	98,5%	NS
Endocarditis previa	97,5%	100%	100%	93,9%	P=0,049
Cardiopatías congénitas complejas/cianóticas	88,3%	100%	86,1%	87,9%	NS
Sin indicación actual (antes sí)					
Valvulopatía aórtica significativa	84%	66,7%	84,4%	87,9%	P=0,09
Valvulopatía mitral significativa	86,5%	66,7%	84,4%	93,9%	P=0,009
Portador de marcapasos o DAI	33,7%	50%	40,5%	21,2%	P=0,015
Sin indicación nunca					
C. congénitas con corrección completa	73,6%	66,7%	72,2%	77,3%	NS
Prolapso mitral leve	49,7%	22,2%	58,2%	47%	P=0,019
Bypass aortocoronario	56,4%	0%	69,6%	56,1%	P<0,001
Stent coronario	49,7%	5,6%	67,1%	40,9%	P<0,001
Fibrilación auricular sin cardiopatía estructural	30,1%	5,6%	36,7%	28,8%	P=0,033

AP: Médicos de Atención Primaria

5. DISCUSIÓN

5.1. Características generales de la serie

Nuestra serie de EI en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral tiene una serie de características que la hacen de gran interés para el estudio y conocimiento de esta enfermedad. En primer lugar, es muy amplia, incluyendo un gran número de enfermos, 485, lo que le hace situarse entre las series más extensa publicadas en la literatura. En segundo lugar, es unicéntrica, lo que tiene la limitación de reunir un menor número de pacientes que las grandes series multicéntricas^{9,10,28}, pero la fortaleza de ser más homogénea, al haber sido tratados y seguidos todos los pacientes en un mismo centro, con unos protocolos de manejo, diagnóstico y tratamiento similares. Ello reduce la variabilidad que puede producirse en los resultados obtenidos cuando la serie incluye casos de centros de características y complejidad diversas y da una mayor fiabilidad a la interpretación de dichos resultados. En tercer lugar, abarca un período de tiempo muy prolongado, 30 años, desde 1987 hasta 2017, tiempo en el que se han incluido sin excepción todos los casos de EI que cumplían los criterios diagnósticos vigentes en cada época, salvo los enfermos adictos a drogas por vía parenteral, que como se señala en el apartado de Métodos, representan un grupo de EI con características patogénicas y clínicas claramente distintas a las del resto y cuya inclusión podría alterar los resultados globales. Estos enfermos tienden a ser más jóvenes, sufrir endocarditis derechas sobre la válvula tricúspide, estar causados fundamentalmente por *S. aureus*, no requerir cirugía y tener un buen pronóstico^{12,16,17}. Además, al menos en nuestro medio, la incidencia de EI en pacientes adictos a drogas por vías parenteral se ha reducido drásticamente, hasta casi desaparecer, en las últimas 2 décadas, debido a los cambios de hábitos en esta población. El análisis de un período de tiempo tan prolongado permite tener una visión de conjunto de los cambios producidos en la enfermedad, como puede verse en los resultados de nuestra serie, y que se discutirán a continuación: cambios en las características de los pacientes (edad, comorbilidades, cardiopatías predisponentes, agentes causales), cambios en el pronóstico, etc. Por último, nuestra serie no solo recoge los datos de la fase aguda de la enfermedad, que son los analizados en la mayor parte de las series contemporáneas, sino también los datos de seguimiento a largo plazo, lo que permite estudiar la evolución de los pacientes una vez “curada” la endocarditis y ver cuál es el impacto que tiene esta grave enfermedad sobre el pronóstico a largo plazo. En nuestro estudio, todos los pacientes han sido seguidos al menos anualmente, mediante revisiones presenciales o telefónicas, después del alta tras el episodio inicial.

De los 485 casos de EI diagnosticados y tratados en nuestro centro en este periodo de 30 años, 346 fueron endocarditis nativas, el 71,3%, y el resto fueron EI sobre prótesis valvular, el 28,7%, lo que está en consonancia con lo descrito en otra series^{9,10,28}. De las EI protésicas, dos terceras partes fueron formas tardías, es decir, adquiridas tras el primer año después del implante de la prótesis, y un tercio precoces (figura 15). Las características de las EI protésicas tardías se parecen más a las de la EI nativas, como se aprecia, por ejemplo, al analizar la microbiología. En la serie global, el 19,4% de los casos fueron causados por MOFO. Estos microorganismos, casi todos *Streptococcus viridans*, fueron los agentes responsables de una proporción similar de casos de EI nativas (20,1%) y de EI protésicas tardías (22,5%), mientras que solo un 5,1% de EI protésicas precoces fueron causadas por MOFO. En este tipo de EI, los agentes causales fueron mayoritariamente estafilococos coagulasa-negativo, como es habitual en la mayor parte de las series^{9,10,31,32}. Esta proporción de en torno al 20% de estreptococos orales como agentes causales de las endocarditis, por debajo de los estafilococos, es la observada también en la mayor parte de las series publicas en los últimos años^{9,10,16-19}. Del 19,4% de casos producidos por MOFO, solo 4, todos ellos en EI nativas, fueron producidos por otros microorganismos característicos de la flora oral y distintos a *Streptococcus viridans*: 2 por *Abiotrophia*, 1 por *Propionibacterium* y 1 por *Porphyromonas* (0,8% del total y 1,2% de las EI nativas). En la mayor parte de las series publicadas, estos casos son anecdóticos o no se detallan^{9,10}, existiendo solo descripciones anecdóticas y puntuales^{42,44,45}.

El microorganismo causal más frecuente en la serie global fue *Staphylococcus aureus* (21,4%), seguido de *Streptococcus viridans*, enterococos y estafilococos coagulasa-negativo. *Enterococcus faecalis* o *faecium* originaron el 16,3% de todas las endocarditis, el 18,2% de las nativas, el 13,7% de las protésicas tardías y el 8,5% de las protésicas precoces. Hay que destacar la gran variedad de microorganismos responsables de EI en nuestra serie, con una relativamente alta proporción de casos de EI protésicas, sobre todo tardías, causados por *Streptococcus gallolyticus* (antiguo *Streptococcus bovis*) y un no despreciable número de casos de EI por *Coxiella burnetii*, 15 casos del total, y de *Corynebacterium* spp (difteroides), 12 casos del total (sobre todo en EI protésicas precoces). Esta elevada incidencia de EI por *Coxiella burnetii* y difteroides no está descrita en otras series, y puede deberse a condicionantes locales^{29,49-54}. La proporción de casos en los que no puedo identificarse el microorganismo causal fue baja, solo el 12,6%, y esto es importante, pues, como veremos después, este es uno de los factores asociados a mayor necesidad de cirugía precoz y de mortalidad (tablas 19 y 20)¹². Es de destacar que en un 21% de los casos se trató de una EI relacionada con atención sanitaria. Este tipo de EI está aumentando en frecuencia en los últimos años^{17,19,29}.

Las características generales de nuestra serie, que se resumen en la tabla 17, no difieren en general de las descritas en publicaciones recientes^{9,10,28} que presentan resultados de los últimos 10-20 años. La edad media de nuestros pacientes está en los 58 años, siendo dos tercios de los enfermos varones. La mayor parte de las endocarditis, al excluirse los adictos a drogas por vía parenteral, son izquierdas, afectando a válvulas o prótesis mitrales y aórticas, siendo poco frecuentes otras localizaciones (solo un 13%). En más de la mitad de los casos no pudo identificarse una posible puerta de entrada como origen de la bacteriemia, y solo constaba en la historia un antecedente de visita al dentista con manipulación dental en los 6 meses previos en el 8,9% de los casos. Los resultados globales de nuestra serie también confirman la severidad y el mal pronóstico de la EI. Como se aprecia en la tabla 17, el 75,1% de los pacientes presentaron complicaciones graves durante la fase activa, y el 55,2% tuvieron que operarse precozmente (y, de ellos, aproximadamente un tercio de forma urgente o emergente). Esta elevada tasa de cirugía es mayor de la descrita en estudios multicéntricos, como, por ejemplo, el reciente estudio español de Olmos et al⁹, en el que entre 2003 y 2014 se operaron solo en torno al 20% de los casos en el total de hospitales y alrededor del 35% en los centros con unidades de referencia. Esta diferencia se debe posiblemente a la existencia en nuestro centro, desde los inicios del programa de EI, de un protocolo definido en el que se primaba la cirugía precoz electiva como forma de conseguir reducir la mortalidad de la EI, lo que se ha demostrado eficaz en diversos análisis publicados^{25,29,172}. La mortalidad hospitalaria fue elevada, del 26,4%, acorde con lo descrito en otras series^{9,10}. Entre los factores que llevaron a la cirugía precoz, el predictor independiente más potente fue la presencia de insuficiencia cardíaca, por disfunción valvular o protésica, que multiplicó por 14 la necesidad de recurrir a la cirugía, como se muestra en la tabla 19. El ser una EI protésica precoz, la persistencia de la infección a pesar de un tratamiento antibiótico correcto y la no identificación del microorganismo causal también se asociaron de forma independiente a la necesidad de cirugía, de forma similar a como muestran otras series, ya que estas son las indicaciones habituales de cirugía¹², al ser reflejo de una mala evolución de la enfermedad. La edad avanzada fue un predictor independiente de no indicación de cirugía precoz. Los pacientes de más de 70 años se operaron durante la fase activa de la EI un 48% menos que los de menor edad, reflejando probablemente el mayor riesgo quirúrgico de estos pacientes y no una menor severidad de la enfermedad. En relación con la mortalidad precoz, los factores predictores independientes de mortalidad en la serie global son muy parecidos a los predictores de necesidad de cirugía, como se muestra en la tabla 20. La edad, la endocarditis protésica precoz, la necesidad de cirugía urgente, la persistencia de la infección a pesar del tratamiento antibiótico y la no identificación del microorganismo causal se asociaron a una mayor

mortalidad precoz. Dos características se asociaron a una menor mortalidad, la cirugía electiva y la etiología por MOFO. De hecho, el ser EI causadas por MOFO se asoció a una reducción significativa del 26% de mortalidad.

5.2. Cambios epidemiológicos globales en el período de estudio

El largo período de estudio de nuestra serie, que abarca desde 1987 hasta 2017, nos da la oportunidad de analizar y discutir con detalle los cambios experimentados en la epidemiología y etiopatogenia de la EI en nuestro medio en las últimas décadas, y que pueden influir en las características clínicas, tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Como es lógico, y esto puede aplicarse a otras enfermedades, el desarrollo que la medicina ha experimentado en todos sus campos, así como los cambios sociales, culturales y económicos acontecidos en las últimas décadas han hecho que muchas enfermedades sean hoy en día completamente distintas a como eran antes. Y la EI es un exponente muy destacado de esta afirmación: nuevos microorganismos causales, nuevos factores de riesgo (drogadicción, cirugía cardíaca⁸, con la introducción de las prótesis valvulares y la reparación de cardiopatías congénitas complejas...), cambios culturales y sociales... Todos estos cambios se han traducido en un cambio en la epidemiología de la EI, a lo que han contribuido de forma fundamental algunos factores como el aumento de la esperanza de vida de la población, la disminución de la enfermedad valvular reumática, el desarrollo de la cirugía cardíaca y su ampliación a segmentos cada vez de mayor edad dentro de la población general, el aumento progresivo de los procedimientos médicos invasivos y las resistencias bacterianas^{9,173-175}. Su consecuencia es la aparición de nuevos tipos de EI: endocarditis en portadores de prótesis valvulares, EI en pacientes adictos a drogas por vías parenteral, EI en pacientes sin cardiopatía subyacente, EI relacionadas con la atención sanitaria (nosocomiales o nosohusuales)¹⁷³⁻¹⁷⁵, EI en pacientes de muy elevada edad con alto índice de comorbilidades...^{9,10}. A consecuencia de estos cambios se está produciendo un aumento del número de infecciones graves¹⁶⁻¹⁸ y difícilmente prevenibles^{19,20}, la edad de los pacientes con EI es cada vez mayor^{9,21}, y su pronóstico puede estar empeorando en los últimos años, sobre todo en algunos subtipos de EI²²⁻²⁴.

Nuestros datos confirman algunas de estas previsiones. De los datos mostrados en las figuras 16,17 y 18, podemos destacar los siguientes hechos: a) el número de casos de EI por año ha experimentado un incremento importante desde las épocas más antiguas a las más recientes, aunque con una notable variabilidad interanual; b) este aumento se debe al incremento del número de casos sin cardiopatía estructural subyacente, pues el número de casos sin

cardiopatía subyacente se ha mantenido estable, mientras que ha aumentado de forma muy significativa el número de casos en pacientes sin lesión cardíaca predisponente, que llegan a ser, en los últimos 10 años de nuestro estudio (2008-2017), más del 40% del total de EI (mientras que solo eran el 21% en el período 1987-1997, $p < 0,001$); c) la edad de los pacientes se ha incrementado de forma significativa ($48,1 \pm 17,2$ años en 1987-1997 frente a $56,3 \pm 16,2$ en 1998-2007 y $57,5 \pm 18,3$ en 2008-2017; $p < 0,001$); d) además del aumento de casos sin cardiopatía predisponente, también se ha observado un cambio sustancial en el tipo de lesión cardíaca previa, cuando esta existía, con un aumento de la etiología degenerativa (14,4%, 34,2% y 37,4%, respectivamente, en los 3 períodos, $p < 0,001$) y una reducción de la reumática y de las congénitas; y e) se ha producido un incremento de la proporción de casos relacionados con la atención sanitaria (4,2%, 24,3% y 25,6%, respectivamente, en los 3 períodos; $p < 0,001$). No hubo cambios, por el contrario, en relación al género (similar proporción de varones y mujeres), endocarditis previa, puerta de entrada o localización de la endocarditis. Como se discutirá en el apartado siguiente, la microbiología también ha cambiado, reduciéndose la proporción de EI por estreptococos y por MOFO en general, tal como señalan otros estudios^{9,28}.

5.3. Endocarditis por microorganismos de la flora oral

Como se ha comentado anteriormente, 94 de los 485 casos de EI fueron causados por microorganismos característicos de la flora oral (19,4%), casi todos ellos, 90 de los 94, *Streptococcus viridans*, con 2 casos producidos por *Abiotrophia*, 1 por *Propionibacterium*, y 1 por *Porphyromonas*. Los MOFO causaron el 21,1% de los casos de EI nativa, el 22,5% de las EI protésicas tardías y solo 5,1% de las EI protésicas precoces. Estos microorganismos fueron significativamente más frecuentes entre las EI nativas que entre las protésicas (20,1 frente a 15,1%; $p = 0,005$), sobre todo en relación a las formas protésicas precoces (20,1 frente a 5,1%, $p < 0,001$). No hubo diferencias entre las EI nativas y protésicas tardías, siendo los MOFO más frecuentes en las EI protésicas tardías que en las precoces, como puede observarse en la figura 19.

Una posible limitación de nuestro estudio es la definición de qué microorganismos se han considerado pertenecientes a la flora oral, y, por tanto, qué casos de EI se han incluido en uno u otro grupo de estudio. Como se señala en el apartado de Métodos, se decidió incluir entre las EI por MOFO solo aquellos microorganismos típicos y característicos de la flora oral, que tuvieran una probabilidad muy baja de haber sido adquiridos desde bacteriemias precedentes

de otros reservorios. Como ya se ha comentado, existen más de 700 especies microbianas en la microflora oral¹⁷⁹⁻¹⁸², y en ellas se incluyen bacterias como estafilococos, *Corynebacterium* (difteroides), los microorganismos del grupo HACEK (sobre todo *Haemophilus* y *Eikenella corrodens*), y hongos como *Candida albicans*, algunos de los cuales son causa frecuente de EI en nuestra serie (sobre todo, estafilococos y difteroides, tabla 18). Los estreptococos orales y sus variantes nutricionales, como *Abiotrophia*, son característicos de la flora oral, al igual que *Porphyromonas*, *Propionibacterium* y otros, por lo que su inclusión dentro del grupo de EI por MOFO no ofrece dudas. En el resto de los microorganismos comentados, los estafilococos son bacterias ambientales de localización ubicua, y no característicos de la flora oral. *Candida albicans* es un hongo frecuente en la flora oral, pero en individuos inmunocompetentes es saprofito y no patógeno. Más dudas pueden existir con la no consideración de *Corynebacterium* y HACEK dentro de las EI por MOFO, pero la mayor parte de las EI por difteroides son EI protésicas precoces, lo que indica un mecanismo de bacteriemia de origen distinto a la cavidad oral. Y para los HACEK, los pocos casos presentes en nuestra serie, 3 en concreto, lo fueron por *Haemophilus* y *Actinobacillus*, y ninguno por *Cardiobacterium hominis* ni *Eikenella corrodens*. Podíamos haber diseñado el estudio incluyendo solo a los estreptococos orales y comparando las EI estreptocócicas con las producidas por el resto de microorganismos, pero nos ha parecido de mayor interés, asumiendo la limitación comentada, realizar un estudio global de las EI por MOFO, añadiendo a los estreptococos otras bacterias típicas de la flora oral, de lo que no hay ninguna serie en la literatura.

5.3.1. Cambios epidemiológicos

Como ya se ha comentado, la proporción de casos de EI por MOFO en cada año de nuestro estudio muestra una tendencia a reducirse en los años más recientes, aunque con una importante variabilidad, que oscila entre el 58% de 1987 y el 0% de 2009 y 2010. Al agrupar los casos por los 3 períodos de estudio, puede observarse que esa reducción es estadísticamente significativa, pasando del 21,7% en el período 1987-1997 al 16,8% en 2008-2017 ($p < 0,001$), como se muestra en la figura 21. Esta tendencia de una reducción de los casos producidos por estreptococos orales y de aumento de los debidos a estafilococos, sobre todo coagulasa-negativo, y enterococos, también es puesta de manifiesto en otras series recientes^{9,28}, y puede estar en relación con los cambios ya descritos en las características de la población (mayor edad e índice de comorbilidades) y mayor realización de procedimientos médicos invasivos¹⁶⁻²⁰, en los que son más habituales microorganismos como enterococos y estafilococos. Otro dato de interés, con respecto a los cambios epidemiológicos observados en las EI por MOFO,

es que su incidencia fue significativamente inferior en los casos sin cardiopatía subyacente, como se observa en la figura 22. En concreto, y para la serie global de 485 casos, dicha proporción fue exactamente la mitad, 12,1% de las EI sin cardiopatía frente al 24,1% en los casos con cardiopatía subyacente, no observándose diferencias entre los 3 períodos de tiempo analizados. Esto puede estar también relación con los distintos mecanismos etiopatogénicos implicados en las EI sin lesión cardíaca subyacente, en las que, al no existir lesión endocárdica previa, los microorganismos que colonizan el endotelio necesitan distintos factores de adhesión y daño endotelial a los de los microorganismos más habituales en los casos de lesión endocárdica previa con formación del trombo fibrinoplaquetario estéril^{33,42,47,157,152,158}.

5.3.2. Características diferenciales en la serie global (1987-2017)

No existen apenas trabajos que hayan evaluado las características diferenciales de las EI producidas por microorganismos de la flora oral, en comparación con las causadas por otros agentes microbianos. Aunque siempre se ha considerado que existen formas etiológicas más agresivas, de curso más rápido, con un mayor tamaño de las vegetaciones, mayor propensión a invasión local (perianular e intramiocárdica) y un peor pronóstico (EI por estafilococos, hongos y bacterias gram-negativo)^{12,16,30,32,43,55}, y que las endocarditis estreptocócicas tienen características menos agresivas y menor mortalidad, no existen estudios recientes que soporten esta presunción.

En nuestro estudio, y en comparación al resto de EI causadas por otros microorganismos, las endocarditis por MOFO tuvieron unas características bastante semejantes, con excepción de los datos epidemiológicos (puertas de entrada). Aunque, como se discutirá posteriormente en el epígrafe 5.3.4, no existieron antecedentes de una visita al dentista con manipulación dental en la mayor parte de los pacientes con EI por MOFO (76,6% de todos los casos por estos microorganismos), ese antecedente y, por tanto, una posible puerta de entrada oral, sí fue significativamente más frecuente en los enfermos con EI por MOFO (23,4% frente a solo el 5,4% en las otras endocarditis, $p < 0,001$). Este hecho confirma la clásica relación entre la microflora oral y la endocarditis infecciosa¹⁵⁴⁻¹⁵⁷, apoyaría, en cierta forma, la realización de profilaxis antibiótica de endocarditis. Sin embargo, en nuestra base de datos no se recoge la realización o no de dicha profilaxis en las visitas a la clínica dental, por lo que podemos afirmar si la aparición de estos episodios de endocarditis se debieron a la no realización de profilaxis, a una profilaxis incorrecta o al fallo de una profilaxis adecuada. Estudios que han evaluado específicamente este problema tampoco han proporcionado resultados concluyentes sobre

esta asociación²¹³⁻²¹⁵. En general, e incluyendo como puerta de entrada de la bacteriemia causante de la EI el periodo perioperatorio de la cirugía para implante de una prótesis valvular, encontramos un antecedente de una posible puerta de entrada para la endocarditis en una mayor proporción de casos de EI causadas por otros agentes microbianos que en los de EI por MOFO, como puede observarse en la tabla 20 (47% frente a 35,1%; $p < 0,001$). Si solo se analizan las EI nativas y las EI protésicas tardías, esta relación pierde su significación estadística. Este dato se asocia a la baja proporción de MOFO como agentes causales en las EI protésicas precoces, solo el 5,1%, frente al 20,1% de las EI nativas y al 22,5% de las EI protésicas tardías. La EI protésica precoz es la que se diagnostica en los 12 meses siguientes a la cirugía, y la fuente de infección es el periodo perioperatorio y la contaminación producida por las manipulaciones durante ese tiempo (cirugía, piel, ambiente, catéteres y sondas, permanencia en la unidad de cuidados intensivos, etc), por los que los microorganismos causales más habituales son los estafilococos, sobre todo los coagulasa-negativo, y siendo también más frecuentes en este tipo de EI los hongos y las bacterias gram-negativo^{32,43,55}. Cuanto más se aleje el desarrollo de la endocarditis del momento de la cirugía, más probable será que el agente causal se adquiera por otro mecanismo, de ahí que las EI protésicas tardías, aquellas adquiridas después de los primeros meses tras la cirugía, tengan una microbiología y unas características clínicas más parecidas a las de las endocarditis nativas. Por eso, en nuestra serie, la proporción de casos de EI producidas por MOFO es similar en las EI nativas y en las EI protésicas tardías. Y probablemente, los raros casos de EI protésica precoz ocasionados por MOFO sean adquiridos más tardíamente, cerca ya del año tras la cirugía, y no en los primeros meses después del implante de la prótesis valvular. Ningún caso de EI sobre dispositivos de marcapasos o DAI fue causado por MOFO, lo que se explica porque en este tipo de endocarditis, la puerta de entrada suele ser la contaminación durante el procedimiento de implante o la infección a partir de la piel de la bolsa del generador, y los microorganismos causales habituales son los estafilococos, bien coagulasa-positivo o, con menor frecuencia, coagulasa-negativo^{165,166}.

No observamos diferencias entre ambos tipos de EI, las causadas por MOFO y las debidas a otros agentes microbianos, en relación a la existencia de un procedimiento o manipulación sobre vías digestiva, respiratoria o génitourinaria, que fueron poco frecuentes y similares en ambas, como se observa en la tabla 20. Sí que hubo una significativa menor frecuencia del antecedente de un catéter intravascular, incluyendo la hemodiálisis, en las EI por MOFO. Y la relación con la atención sanitaria fue menos frecuente, tanto la de tipo nosocomial como la nosohusial, en las EI por MOFO ($p < 0,001$). Como se ha comentado, este tipo de endocarditis

está aumentando en frecuencia y suele ser producido por estafilococos y enterococos^{16-20,173-175}. En relación con este punto, también fue menos frecuente en las EI por MOFO la ausencia de cardiopatía estructural subyacente (tabla 21), ya que este tipo de endocarditis es más característico de las EI relacionadas con la atención sanitaria¹⁷²⁻¹⁷⁴.

En cambio, cuando se analizan las características clínicas de los pacientes, no hubo prácticamente ninguna diferencia entre las EI por MOFO y las causadas por otros microorganismos. La edad fue similar, en torno a los 54-55 años de media en ambos tipos, al igual que la proporción de varones y mujeres. Dos tercios de los pacientes en ambos tipos de endocarditis fueron varones. También fue similar la prevalencia de endocarditis previa, la localización de la infección (mitral o aórtica mayoritariamente en ambos tipos), la detección de vegetaciones mediante ecocardiograma transtorácico, el diámetro de la vegetación, la incidencia de abscesos perianulares, abscesos extracardíacos, bloqueo auriculoventricular avanzado y embolismos (que fue baja y similar en ambos grupos, como se muestra en la tabla 22) y la incidencia de complicaciones cardíacas, neurológicas, renales y aneurismas micóticos (figura 23). Solo, y en relación con la mayor frecuencia de casos de EI producidas por otros microorganismos no pertenecientes a la flora oral en los pacientes con EI sobre cables de dispositivos, hubo una ligeramente significativa mayor proporción de endocarditis derechas en estos casos. Parece, pues, que los resultados de nuestro trabajo no apoyan esa clásica presunción de un distinto perfil, menos agresivo y grave, de las EI estreptocócicas.

Sin embargo, sí hay algunos datos que van en contra de esta impresión global de una similitud en la severidad de ambos tipos de EI, siendo el principal de ellos la significativamente menor mortalidad precoz de las endocarditis por MOFO, que fue de solo el 13,8%, mientras que alcanzó casi el 30% (más del doble) en las producidas por otros microorganismos ($p=0,001$, figura 25). La mortalidad tardía en los supervivientes a la fase activa fue globalmente, sin tener en cuenta el tiempo de seguimiento, similar en ambos grupos (22,8 y 19,1%, respectivamente). La mortalidad total, incluyendo la precoz y la tardía, fue inferior en las EI por MOFO, 36,6 frente a 48,6% ($p=0,004$, figura 25), a expensas de las diferencias en la mortalidad precoz. La probabilidad de supervivencia total a largo plazo, incluyendo la mortalidad precoz, como se muestra en la figura 26, fue mayor en las EI por MOFO, a expensas de una menor mortalidad precoz en la fase activa de la enfermedad. ¿A qué puede deberse esta importante diferencia en la mortalidad, si las características clínicas y la incidencia de complicaciones son parecidas? En primer lugar, posiblemente haya una mejor respuesta al tratamiento antibiótico de las EI por MOFO, al ser estos microorganismos más sensibles a la mayor parte de los antibióticos^{106,107,112,113}, pudiendo utilizarse pautas basadas en betalactámicos, que son las

recomendadas por las guías de práctica clínica^{12,125}, que son mejor toleradas y con menos riesgo de efectos secundarios graves, como insuficiencia renal, que pueden empeorar la evolución de los pacientes. En segundo lugar, al existir con mayor frecuencia una cardiopatía predisponente conocida en las EI por MOFO, la aparición de fiebre y otros síntomas sugestivos de endocarditis hace pensar con mayor rapidez en la posibilidad de una EI, con lo que el diagnóstico suele hacerse de forma más precoz, y el tratamiento se instaura antes, lo que se asocia con un mejor pronóstico¹². Además, aunque es cierto que la incidencia de complicaciones cardíacas, neurológicas, renales y embólicas fue similar en ambos tipos de EI, la tasa global de complicaciones severas, incluyendo todas las complicaciones graves, fue significativamente menor en las EI por MOFO, como se muestra en la figura 23 (66 frente a 77,3%, $p=0,01$). Y la incidencia de otra grave complicación, que fue un predictor independiente de mortalidad en nuestra serie global, como es la persistencia de la sepsis a pesar de un tratamiento antibiótico correcto, fue claramente menor en las EI por MOFO (9,6 frente a 25%, $p<0,001$). Por último, la tasa de cirugía precoz, durante la fase activa de la endocarditis, fue elevada, superior al 50% de los pacientes, muy superior a la encontrada en otras series de base poblacional⁹, y sin diferencias entre ambos grupos, como se observa en la figura 24 (54,8 en las EI por MOFO frente a 55,4% en las causadas por otros microorganismos). Una elevada tasa de cirugía electiva puede haber ayudado a reducir la mortalidad proporcionalmente de forma más importante en los casos menos severos de EI por MOFO. En nuestra serie global, la realización de cirugía electiva se mostró como un factor protector independiente frente a mortalidad, y en el estudio multicéntrico europeo, la cirugía también se asoció a un mejor pronóstico cuando existía indicación por ella, mientras que la no realización de cirugía cuando existía indicación producía un significativo aumento de la mortalidad, como se observa en la figura 3²⁸.

Otro factor que puede haber influido en esta menor mortalidad global de las EI causadas por MOFO, y que se discutirá más en profundidad en el siguiente epígrafe 5.3.3, es el de los cambios en las características, tasa de cirugía y mortalidad en los distintos períodos de tiempo analizados a lo largo de estos 30 años. En el período más antiguo, 1987-1997, la mortalidad precoz fue similar en ambos tipos de endocarditis, reduciéndose en las EI por MOFO en los dos períodos más recientes, pero sobre todo el en 2008-2017, mientras que aumentó en el resto de EI, y en una proporción mayor a la reducción observada en las EI por MOFO (figura 32). Este aumento muy importante de la mortalidad en estas endocarditis no MOFO puede haber estado relacionada con los cambios en las características de los pacientes en épocas más recientes (mayor edad y tasa de comorbilidades, microorganismos más virulentos y resistentes, etc).

5.3.3. Características diferenciales por períodos de tiempo

Como ya se ha comentado, la proporción de EI causadas por MOFO fue disminuyendo progresivamente, y de forma estadísticamente significativa, hasta las épocas más recientes de nuestro estudio, como se observa en la figura 27, pasando del 21,7% en el período 1987-1997 a solo el 16,8% en 2008-2017, $p < 0,001$. Hubo 30 casos producidos por MOFO en 1987-1997, 34 en 1998-2007 y 30 en 2008-2017. La reducción de EI causadas por estreptococos también se ha observado en el reciente estudio español basado en el CMBD hospitalario⁹, aunque en este estudio no se diferencia entre los estreptococos orales y otros estreptococos, como *S. gallolyticus*. De todas formas, dado que la mayor parte de las EI estreptocócicas son producidas por los estreptococos de la flora oral, los resultados de ambos estudios son concordantes, indicando una reducción real en los últimos años de los MOFO como productores de EI en nuestro medio.

Cuando se analizaron otras características de las EI por MOFO y sus posibles cambios en los 3 períodos de tiempo analizados (1987-1997, 1998-2007 y 2008-2017), hay que destacar como hecho fundamental que no se han observado cambios significativos en la mayoría de las características clínicas, de tratamiento ni pronósticas a lo largo de estos 30 años. La edad, el porcentaje de varones y mujeres, la prevalencia de endocarditis previa, la relación con asistencia sanitaria o puertas de entrada para bacteriemia en los meses previos, comorbilidades más frecuentes, localización de la endocarditis, tipo de EI (nativa o protésica, precoz o tardía), y complicaciones severas de cualquier tipo fueron similares en las EI por MOFO en los tres períodos de tiempo analizados. Solo se observaron diferencias en la cardiopatía de base ($p = 0,02$; tabla 23), con la lógica reducción de la etiología reumática (del 50% en 1987-1997 al 13,3% en 2008-2017) y un incremento de la degenerativa (del 20 al 30%) y de la ausencia de cardiopatía subyacente (que pasó del 6,7% en 1987-1997 al 30% en 2008-2017). El porcentaje de detección de vegetaciones en el ecocardiograma, que fue bajo en el período 1987-1997, solo en el 56,7% de los casos, subió de forma significativa al 84,8% en 1998-2007 y al 83,3% en 2008-2018 (tabla 23), probablemente en relación con una mejoría de las tecnologías diagnósticas.

La incidencia de complicaciones severas globales, complicaciones cardíacas, persistencia de la infección, complicaciones neurológicas e insuficiencia renal fue similar a lo largo de todo el estudio (figura 28). También fue similar en los 3 períodos la tasa de cirugía precoz, por encima del 50% en todos ellos, aunque sí se observó, como se muestra en la figura 28, una disminución de la cirugía urgente y un aumento también progresivo de las electivas hacia las

épocas más recientes, diferencia que fue estadísticamente significativa, $p=0,04$. En cambio, y como se ha comentado antes, la mortalidad precoz se ha reducido de forma significativa hacia las épocas más recientes, pasando del 16,7% en 1987-1997 al 14,7% en 1998-2007 y al 10% en 2008-2017 ($p=0,04$). Posiblemente, la disminución de las indicaciones de cirugía urgentes y emergentes y una mayor tasa de cirugía electiva puedan haber contribuido, junto al no empeoramiento del perfil de riesgo general de los pacientes (similar edad y tasa de comorbilidades y complicaciones a lo largo de los 30 años), y al avance de los medios de diagnóstico y tratamiento, a esta reducción de mortalidad, que se ha situado en los últimos 10 años en tasas muy bajas, cercanas al 10%.

También hay que destacar la ausencia de diferencias entre las EI causadas por MOFO y las producidas por otros microorganismos en los 3 períodos de tiempo analizados, en relación a la incidencia de complicaciones severas, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos de endocarditis para ningún tipo de complicación en ninguno de los tres períodos, con la excepción del período más antiguo, 1987-1997, en donde las EI por MOFO tuvieron una ligera, aunque estadísticamente significativa, menor incidencia de complicaciones severas totales, 66,7% frente a 84,3% ($p=0,03$; figura 29). La incidencia de complicaciones totales en los períodos 1998-2007 y 2008-2017 fue similar, al igual que la incidencia de complicaciones cardíacas, neurológicas, insuficiencia renal y persistencia de la sepsis, en los 3 períodos, como se ve en las figuras 30 y 31. Como se ha comentado previamente, la mortalidad precoz de las EI por MOFO se ha reducido de forma significativa desde el periodo 1987-1997 hasta el 2008-2017, mientras que la de las EI causadas por otros microorganismos ha aumentado, también de forma significativa, en las épocas más recientes, como se muestra en la figura 32. Así, en el período 1987-1997, la mortalidad precoz de las EI por MOFO fue del 16,7%, frente al 23,1% del otro grupo (diferencia no significativa), mientras que en 1998-2007 fue del 14,7% frente al 32,8% ($p=0,02$), y en 2008-2017 del 10% frente al 31,1% (tres veces menor en las EI por MOFO, $p=0,01$). Estos cambios en la mortalidad, favorables en el caso de las EI por MOFO, y desfavorables en el caso de las EI causadas por otros microorganismos, hacen que no se hayan encontrado cambios en la mortalidad de la EI en nuestro medio en los últimos 30 años, de forma similar a lo que ocurre en otras series^{9,10,12}.

Por último, y este es un aspecto casi no analizado en la literatura médica, a supervivencia total a largo plazo fue similar en los tres períodos de tiempo para el total de la serie, como se observa en la figura 33. Por períodos de tiempo, la supervivencia total, incluyendo la mortalidad precoz, fue similar en los grupos de EI por MOFO y por otros microorganismos en los períodos más antiguos, 1987-1997 y 1998-2007, mientras que fue significativamente

mayor, aunque con un período más corto de seguimiento, en las EI por MOFO en el período más reciente 2008-2017 (figura 34). Cuando solo se analizó la supervivencia tardía, excluyendo a los pacientes fallecidos en la fase precoz, la probabilidad de supervivencia y de supervivencia libre de cirugía tardía fueron también similares para las EI por MOFO y otros microorganismos en los tres períodos. Parece, pues, que el pronóstico a largo plazo de la EI se ve influido casi en exclusiva por los resultados de la fase aguda hospitalaria. Una vez superada esta fase, la supervivencia a largo plazo y la supervivencia libre de cirugía son similares, con independencia del tipo de microorganismo causal y de la época de estudio.

5.3.4. Relación entre etiología y puerta de entrada dental

Un aspecto interesante e igualmente poco analizado en la bibliografía reciente es el de la relación entre el posible origen oral de la bacteriemia y la etiología microbiológica de la endocarditis. En nuestro trabajo hemos intentado realizar una aproximación a este aspecto, que puede tener importantes implicaciones para el tratamiento, ya que si se demostrara que siempre o casi siempre que existe en la historia del paciente un antecedente de visita reciente al dentista, con realización de procedimientos o manipulaciones dentales, el microorganismo causal es un estreptococo oral o un agente relacionado con la microflora oral, el tratamiento antibiótico empírico debería dirigirse siempre hacia estos microorganismos, facilitando una instauración del tratamiento más precoz, lo que se asocia a una reducción de las complicaciones y de la mortalidad¹². Sin embargo, este análisis tiene una serie de limitaciones que es preciso señalar. En primer lugar, y como se detalla en el apartado de Métodos, se consideró que existía una posible puerta de entrada dental cuando en la historia clínica constaba el antecedente de una visita a una consulta dental con realización de manipulaciones dentales. Es posible que en algún caso no se hubiera interrogado al paciente sobre este antecedente, o que este no lo recordara, lo que podría alterar los resultados. Además, no se hacía constar en la historia el tipo de procedimiento realizado, y esto puede tener importancia, ya que no todos los procedimientos tienen el mismo riesgo de desarrollo de endocarditis. Tampoco era conocido se si había realizado o no profilaxis antibiótica en dicha consulta. Y por último, se limitó temporalmente la consulta al dentista como factor de riesgo para EI a los 6 meses previos al diagnóstico, que es un tiempo razonable, pero es posible que manipulaciones más antiguas también pudieran haber contribuido a la EI.

Para este análisis, como se muestra en la figura 37, se han excluido 23 casos en donde no constaba en la historia la existencia, en sentido positivo o negativo, de dicho antecedente, y

solo se tuvieron en cuenta las EI nativas y las EI protésicas tardías. En el 10,7% de los casos existía un antecedente de visita al dentista, y de ellos, el 51,2% fueron causados por MOFO, mientras que en el 48,8% restante los microorganismos causales fueron otros, como se muestra en la figura 37. Entre los 360 pacientes sin antecedentes de visitas al dentista en los 6 meses previos, en el 19,2% la EI fue causada por MOFO. E incluso en 3 de las 59 EI protésicas precoces (5,1%) el microorganismo causal fue un *Streptococcus viridans*, aún en ausencia de antecedentes de visita previa al dentista.

Por tanto, y con estos datos, el antecedente de visita al dentista fue significativamente más frecuente en las EI por MOFO (51,2 frente a 19,2%, $p < 0,001$), pero en 72 de los 94 pacientes (76,6%) con EI por MOFO no existió antecedente de visita al dentista, debiendo estar relacionada la infección con bacteriemias "espontáneas" desde la cavidad oral, relacionadas con el cepillado de dientes, aplicación de seda dental, el proceso de la masticación o la propia enfermedad periodontal, como han puesto de manifiesto diversos estudios, que encuentran una elevada proporción de bacteriemias espontáneas después de estas actividades cotidianas^{211,212}. El antecedente de haber acudido a una visita al dentista con realización de procedimientos o manipulaciones dentales tuvo una muy reducida sensibilidad (24,2%) y un bajo valor predictivo positivo (51,2%) para predecir que la etiología de la EI fuera un MOFO. En cambio, el valor predictivo negativo y, sobre todo, la especificidad, fueron muy elevados (80,8% y 93,3%, respectivamente), lo que es importante de cara a la sospecha etiológica de EI causada por MOFO, ya que en caso de no existir antecedente de visita al dentista es muy poco probable que el microorganismo causal sea un MOFO.

5.4. Conducta de los profesionales ante la profilaxis de endocarditis

La profilaxis de la EI ha sido una práctica habitual en los países de nuestro entorno desde hace ya muchos años. Aunque no existen estudios prospectivos que hayan demostrado su eficacia²⁰⁵, hay unas bases teóricas, etiopatogénicas y experimentales para su utilización en relación con que la infección se produce por la colonización del endocardio valvular lesionado por una cardiopatía previa conocidas y que los microorganismos provenientes de regiones que tienen una rica flora microbiana pueden pasar al torrente sanguíneo, tras determinadas manipulaciones de esas áreas, ocasionando bacteriemias que pueden causar esa colonización. El hecho de conocer cuáles son los microorganismos responsables, presentes, por ejemplo en la flora oral, tras procedimientos y manipulaciones dentales, y que se dispone de antibióticos activos frente a la mayoría de los microorganismos que se relacionan con dichos episodios de

bacteriemia, y que tienen pocos efectos secundarios facilitan su aplicación. Una razón añadida es la extrema gravedad de la endocarditis, con tasas de mortalidad entre el 20 y el 40%, como ya se ha señalado, por lo que aunque se evitaran pocos casos de EI, esto ya sería un beneficio importante. Estudios en modelos de experimentación animal han demostrado que la colonización de una lesión endocárdica se puede evitar con la administración previa de antibióticos activos frente al agente infectante²⁰⁶⁻²⁰⁹. En el modelo de endocarditis estreptocócica se ha demostrado que la infección puede prevenirse si de forma simultánea o en los primeros treinta minutos después de la inyección de las bacterias se administran antibióticos activos frente a estreptococos. Sin embargo, si estos antimicrobianos se administran transcurridas 6 horas de la inoculación no puede prevenirse la endocarditis¹¹⁰⁻¹¹³.

Todos estos hechos llevaron hace tres o cuatro décadas a recomendar profilaxis antibiótica de EI ante procedimientos y manipulaciones dentales y orales, y sobre vías respiratoria, digestiva y génitourinaria en pacientes con determinadas cardiopatías con riesgo moderado o alto de desarrollar EI, como las que se señalan en la tabla 9. Existían situaciones de riesgo bajo o casi nulo para el desarrollo de EI, como el prolapso mitral sin regurgitación, las comunicaciones interauriculares simples, la cirugía de derivación aorto-coronaria, las lesiones reparadas quirúrgicamente sin secuelas hemodinámicas una vez transcurridos 6 meses tras la intervención, los soplos funcionales, la cardiopatía reumática sin secuelas valvulares, y los dispositivos intracardíacos (marcapasos, desfibriladores implantables), en las que no se recomendaba la realización de profilaxis antibiótica ante ningún tipo de procedimiento, aunque este pudiera producir bacteriemia.

Sin embargo, la falta de evidencias sólidas basadas en ensayos clínicos controlados y prospectivos y en análisis de riesgo-beneficio^{210,211,216-218} han hecho que a partir de la publicación de la guía AHA norteamericana sobre la prevención de la endocarditis infecciosa de 2007²¹⁹ y de la guía europea de la ESC 2009²²⁰ se restringiera la indicación de profilaxis a tres situaciones, consideradas como de muy alto riesgo para el desarrollo de endocarditis: a) pacientes portadores de prótesis valvulares, b) antecedentes de un episodio previo de EI; y c) cardiopatías congénitas complejas cianógenas y cardiopatías congénitas reparadas quirúrgica o percutáneamente con material protésico en los 6 meses siguientes a la reparación de por vida si quedaba algún defecto residual^{219,220}. En las guías norteamericanas, menos seguidas en España, se añadía una cuarta situación, la existencia de lesiones valvulares en un paciente sometido a un trasplante de corazón, en relación con su estado de inmunodepresión²¹⁹. Además, se restringía el uso de profilaxis solo a los procedimientos y manipulaciones orales y dentales con riesgo de sangrado (sobre la mucosa oral o gingival y en la región periapical de los

dientes), suprimiendo la indicación en el resto de procedimientos sobre vías respiratorias, digestivas o gínitourinarias, que ya no precisaban profilaxis. La guía británica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2008 llevó estas restricciones hasta su extremo, desaconsejando cualquier profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y no dentales, con independencia del grado de riesgo del paciente²²¹, argumentando la falta de evidencia para la profilaxis y la mala relación entre riesgo, coste y beneficio.

Las guías más recientes sobre el manejo de la endocarditis infecciosa, tanto las europeas del 2015¹² como las norteamericanas del 2017¹²⁵, han mantenido las mismas recomendaciones de las guías del 2007 y del 2009. El mantenimiento de las indicaciones en los casos de alto riesgo de EI en estas guías, en contraposición a las guías NICE, se basa en los siguientes motivos¹²: a) las incertidumbres que persisten en la relación con la evaluación del riesgo de desarrollar una EI, que desempeña un papel importante en la guía NICE; b) el peor pronóstico de la EI en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con válvulas protésicas, ya que el evitar aunque solo sea un número pequeño de casos de esta grave enfermedad sería muy beneficioso; y c) el hecho de que los pacientes de alto riesgo son mucho menos numerosos que los pacientes de riesgo intermedio, lo que reduce el potencial riesgo relacionado con los efectos adversos de la profilaxis antibiótica.

Las guías europeas de 2015, que son las más seguidas en España, recomiendan, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C (consenso de expertos) realizar profilaxis antibiótica de endocarditis en los siguientes tipos de pacientes¹²:

- d) Pacientes portadores de una prótesis valvular o que porten material protésico usado para valvuloplastia, portadores de prótesis transcatóter y aloinjertos. Estos pacientes tienen mayor riesgo de EI y mayor mortalidad, dado que sufren complicaciones más a menudo que aquellos pacientes con EI sobre válvula nativa afectados por el mismo microorganismo²²².
- e) Pacientes con episodio previo de EI: por su mayor riesgo de adquirir otra endocarditis, mayor mortalidad y mayor riesgo de complicaciones²²³.
- f) Pacientes con cardiopatía congénita cianógena no tratada y aquellos con cardiopatías congénitas reparadas quirúrgica o percutáneamente con shunts postoperatorios paliativos, conductos u otras prótesis^{224,225}. Después de la reparación quirúrgica sin defectos residuales, se recomienda la profilaxis durante los 6 primeros meses hasta

que se produzca la endotelización del material protésico. En caso de quedar defectos o cortocircuitos residuales, la profilaxis debe hacerse de por vida.

La profilaxis antibiótica no está recomendada para pacientes con riesgo intermedio para EI, es decir, aquellos pacientes con cualquier otra lesión valvular (incluidos el prolapso valvular mitral, la insuficiencia mitral de otras causas, la válvula aórtica bicúspide y la valvulopatía aórtica degenerativa). La profilaxis antibiótica solo se recomienda en procedimientos dentales que conlleven una manipulación de la región gingival o periapical del diente, o una perforación de la mucosa oral y no en el resto de procedimientos dentales).

No está claro si estas restricciones en las indicaciones de profilaxis de EI han aumentado la incidencia de EI en los últimos años, como sugiere algún estudio²³¹, pero no parecen existir datos que apoyen esta presunción, sobre todo si se siguen las guías europeas y se indica profilaxis en los casos de alto riesgo^{12, 138, 232-234}. De hecho, las guías NICE han sufrido una ligera modificación para acercarse a las guías europeas y norteamericanas, señalando que la profilaxis de endocarditis no está indicada “*de forma rutinaria*” en pacientes sometidos a procedimientos dentales²³⁹, dejando una cierta libertad al médico o al dentista para prescribir profilaxis antibiótica en los casos que el profesional considere indicados.

Sin embargo, todas estas discordancias y cambios en las guías han producido una cierta confusión en los profesionales sanitarios que deben aplicarlas ante un paciente concreto. De hecho, hay estudios en Reino Unido que muestran que la mayoría de los cardiólogos y cirujanos cardíacos piensan que la profilaxis de EI es necesaria en pacientes con prótesis valvulares o antecedentes de endocarditis²³⁵, y existen también estas mismas dudas en España²³⁶. Y esto lleva a otro gran problema, al que nuestro estudio trata de dar respuesta, y es si los profesionales siguen las recomendaciones de las guías europeas y solo realizan profilaxis en los casos de alto riesgo, o la siguen usando en pacientes de moderado riesgo de EI, como las lesiones valvulares nativas. Dado el muy bajo riesgo de efectos adversos relacionado con el uso de una dosis única de un antibiótico como la amoxicilina, podría postularse la realización de profilaxis en todos los pacientes que tuvieran alguna cardiopatía predisponente, y no solo en los de alto riesgo, con la idea de que evitar un solo caso de una enfermedad tan grave como es la endocarditis ya vale la pena²⁴⁰. Esto podría tener una cierta justificación en casos de riesgo moderado, como las lesiones valvulares nativas o la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, pero nunca en situaciones de riesgo nulo o mínimo, como la fibrilación auricular, el stent coronario o la cirugía de derivación aortocoronaria con bypass.

Para responder a esta pregunta, realizamos una encuesta, detallada en la tabla 16, y descrita en el apartado de Métodos, a odontólogos de las provincias de Sevilla y Córdoba, así como a cardiólogos y médicos de atención primaria de Córdoba, a la que contestaron 142 dentistas (79 en Córdoba y 63 en Sevilla), 18 cardiólogos y 76 médicos de atención primaria. Se realizaron dos comparaciones, una entre los odontólogos de Córdoba y Sevilla, y otra entre los odontólogos, cardiólogos y médicos de atención primaria de Córdoba. No hubo diferencias entre las conductas y actitudes de los odontólogos de Córdoba y de Sevilla ante las recomendaciones de profilaxis de EI y la percepción sobre la incidencia y severidad de la EI, mientras que sí las hubo entre los odontólogos, cardiólogos y médicos de atención primaria. En general, los odontólogos y los médicos de atención primaria tenían un menor conocimiento sobre las características generales de la endocarditis que los cardiólogos, lo que resulta lógico. Los odontólogos sobreestimaron la incidencia e infraestimaron la mortalidad de la EI en más de la mitad de los casos, mientras que en torno a un 60% de los cardiólogos conocían las tasas correctas, siendo los médicos de atención primaria los más alejados de la realidad en este sentido, sobreestimando la incidencia e infraestimando la mortalidad en más de la mitad de los casos (justo al contrario que los odontólogos). Acerca de la percepción sobre la eficacia de la profilaxis de EI, los dentistas eran los que más creían en dicha eficacia (más del 90%) y la utilizaban (más del 95%). Los médicos de atención primaria eran los que menos creían en su eficacia y quienes la indicaban en menor proporción (solo el 80,3% de ellos, $p < 0,001$), mientras que los cardiólogos estuvieron en unos porcentajes del 88-90%. Los cardiólogos seguían mayoritariamente las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y los dentistas las de sus sociedades científicas odontológicas, mientras que casi el 50% de los médicos de atención primaria decían guiarse por su propia experiencia y no seguían ninguna guía. No existen trabajos en la literatura médica sobre este tema que nos permita comparar nuestros resultados.

En relación con las pautas antibióticas empleadas para la profilaxis, los cardiólogos y odontólogos usan de forma mayoritaria las recomendadas en las guías (amoxicilina en no alérgicos en torno al 80% de los casos y clindamicina en alérgicos a betalactámicos en torno a los dos tercios de los encuestados), mientras que los médicos de atención primaria utilizan pautas no correctas en la mitad de los casos. En cuanto a la pauta de dosis única del antibiótico 30-60 minutos antes del procedimiento, los cardiólogos la siguen mayoritariamente (72,2% de los encuestados), por un 54,4% de los dentistas y tan solo un 25,8% de los médicos de atención primaria. Aunque estos datos son buenos para cardiólogos y dentistas, hay una proporción elevada de ellos que sigue sin conocer adecuadamente las pautas

recomendadas, proporción que para los cardiólogos llega a casi el 20%. También existió un notable desconocimiento sobre el objetivo de la profilaxis, ya que, cuando se preguntó acerca de qué microorganismos se esperaba eliminar con la profilaxis de EI, menos del 15% de los dentistas y el 27% de los médicos de atención primaria indicó que solamente *Streptococcus viridans*, mientras que la mayoría pensaba que así se eliminaban otros microorganismos, incluyendo enterococos, estafilococos y bacilos gram-negativo. Cuando se preguntó acerca de qué microorganismos se esperaba eliminar con la profilaxis de EI, el 73% de los cardiólogos indicó que solo *Streptococcus viridans*, por un 18% de dentistas y un 27% de médicos de AP ($p < 0,001$). Dentistas y médicos de AP también pensaban que se evitarían infecciones por otros microorganismos (62% de dentistas y 53% de médicos de AP).

En relación con el conocimiento de los procedimientos dentales y orales en los que hay que indicar o no profilaxis antibiótica, en general se observó un alto cumplimiento de las recomendaciones en los tres colectivos profesionales, siendo los dentistas los que mejor las seguían, como se observa en la tabla 29. Las únicas excepciones son la endodoncia y la limpieza dental, en las que cardiólogos y dentistas no lo hacen en un alto % de casos, y para la anestesia local, en la que se hace profilaxis en un % no despreciable, y más por parte de los cardiólogos (38,9%). Aunque con menor frecuencia, también son los cardiólogos los que recomendaron más profilaxis en casos de radiografías, tomas de impresiones, colocación de prótesis removible u obturaciones, lo que resulta lógico dado su menor conocimiento de este aspecto concreto, que no entra en los contenidos de su profesión. En cambio, ante la pregunta de en qué patologías cardíacas se haría o no profilaxis de EI en caso de manipulaciones orodentales de riesgo, son los cardiólogos los que mejor siguen las recomendaciones. Destacar que en las 3 indicaciones actualmente establecidas por las guías de práctica clínica norteamericanas y europeas (prótesis valvulares, EI previas, cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protético) los tres grupos de profesionales la realizan en muy alta proporción, cercana al 90-100%. En el caso de indicaciones antes admitidas, pero ahora desaconsejadas, como las válvulopatías mitral o aórticas significativas, se sigue haciendo por parte de los tres colectivos en una muy alta proporción, aunque significativamente mayor por parte de los no cardiólogos, como se observa en la tabla 30. Pero lo más llamativo es que incluso en situaciones sin riesgo, o con riesgo muy bajo, de EI (bypass aortocoronario, stents, fibrilación auricular aislada, prolapso mitral leve, comunicaciones interventricular e interauricular o ductus cerrados sin defectos, marcapasos) se realiza profilaxis entre un tercio y un 60% de los casos, aunque siempre en una menor y significativa proporción por parte de los cardiólogos.

Otro aspecto interesante es el de la posible influencia del tiempo de ejercicio profesional de los odontólogos en el seguimiento de las recomendaciones de profilaxis de EI. Podría pensarse que son los odontólogos más jóvenes y de menos tiempo de ejercicio profesional, al tener más reciente y actualizada esta información, los que mejor seguirían las pautas adecuadas. Sin embargo, y aunque no hubo diferencias en la respuesta a ante qué procedimientos dentales indicaban profilaxis, fueron los odontólogos con menos de 10 años de ejercicio profesional los que utilizaban en menor proporción la pauta recomendada de dosis única de amoxicilina 2 gramos 30-60 minutos antes del procedimiento y los que en mayor proporción indicaban profilaxis en las patologías cardíacas de riesgo bajo o nulo, en las que dicha profilaxis no está indicada en ningún caso. Por ejemplo, en los pacientes con stents coronarios, decían hacer profilaxis el 78,7% de los odontólogos con menos de 10 años de ejercicio profesional, el 64,7% de aquellos entre 10 y 20 años y el 51,6% de más de 20 años ($p=0,034$). En los pacientes con bypass aorto-coronario, el 82,9%, el 70,6% y el 67,7%, respectivamente ($p=0,049$). Y en pacientes portadores de marcapasos o DAI, el 61,7%, el 38,2% y el 24,2% ($p=0,001$).

Por tanto, parece que existe una gran variabilidad en el seguimiento de las recomendaciones sobre la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa entre los profesionales sanitarios más implicados en este procedimiento, lo que puede reflejar en parte la confusión generada por los cambios experimentados en dichas recomendaciones por parte de las guías de práctica clínica en la última década. En general, se observa una tendencia a la sobreprescripción de profilaxis antibiótica en situaciones no recomendadas en la actualidad por las guías de práctica clínica (pacientes de moderado, bajo o nulo riesgo de desarrollar endocarditis tras procedimientos dentales), siendo los odontólogos los que mejor conocen los procedimientos de riesgo. Estos datos nos llevan a pensar que es preciso mejorar la formación en este tema tan importante de todos los profesionales, y para ello es fundamental la colaboración de todas las sociedades científicas y organismos universitarios implicados.

6. CONCLUSIONES

1. Los microorganismos de la flora oral producen aproximadamente un 20% del total de endocarditis infecciosa en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral en nuestro medio, sobre todo en los subtipos de endocarditis nativas y protésicas tardías, siendo muy raros en las endocarditis protésicas precoces. *Streptococcus viridans* es el microorganismo predominante, produciendo el 95% de los casos.
2. Los microorganismos de la flora oral son significativamente menos frecuentes como agentes causales de endocarditis infecciosa sin cardiopatía subyacente (la mitad que en aquellos con cardiopatía predisponente). Como la incidencia de estas endocarditis sin cardiopatía subyacente ha aumentado significativamente en nuestro medio, la proporción de endocarditis por microorganismos de la flora oral se ha reducido en los períodos más recientes.
3. Las endocarditis causadas por microorganismos de la flora oral tienen un diferente perfil epidemiológico y clínico que aquellas producidas por otros microorganismos, con una menor relación con la atención sanitaria, más antecedentes de manipulaciones dentales, mayor prevalencia de cardiopatía subyacente (sobre todo de etiología reumática y congénita), menor proporción de endocarditis protésicas precoces, menor localización extramitral y extraórtica, y menor incidencia de complicaciones severas (sobre todo de persistencia de la sepsis).
4. El pronóstico de los pacientes con endocarditis por microorganismos de la flora oral es significativamente mejor que el de las causadas por otros microorganismos, con una mortalidad precoz menor de la mitad y una mortalidad total a largo plazo también inferior. Sin embargo, precisan cirugía en la fase activa con la misma frecuencia que las del resto de endocarditis.
5. Aunque no se observaron cambios en las características epidemiológicas ni clínicas de las endocarditis por microorganismos a lo largo del período de estudio de tres décadas, su mortalidad se redujo de forma significativa, siendo de solo el 10% en la última década, en contraste con el aumento de mortalidad observado en las endocarditis por otros microorganismos. Esto podría estar en relación con el aumento de las indicaciones de cirugía electiva y la reducción de las indicaciones urgentes.

6. Aunque el antecedente de visita al dentista con realización de procedimientos dentales en los 6 meses previos fue significativamente más frecuente en las endocarditis por microorganismos de la flora oral, en las tres cuartas partes de estas endocarditis no existió dicho antecedente, debiendo estar estos casos relacionados con bacteriemias “espontáneas” desde la cavidad oral (procedimientos diarios, enfermedad periodontal...).
7. Existe una gran variabilidad en el seguimiento de las recomendaciones sobre la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa entre los profesionales sanitarios más implicados en este procedimiento, lo que puede reflejar en parte la confusión generada por los cambios experimentados en dichas recomendaciones por parte de las guías de práctica clínica en la última década.
8. En general, se observa una tendencia a la sobreprescripción de profilaxis antibiótica en situaciones no recomendadas en la actualidad por las guías de práctica clínica (pacientes de moderado, bajo o nulo riesgo de desarrollar endocarditis tras procedimientos dentales), siendo los odontólogos los que mejor conocen los procedimientos de riesgo. La conducta de los odontólogos ante las recomendaciones de profilaxis de endocarditis ha sido homogénea y similar en las dos provincias estudiadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gross LFC. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. Arch Intern Med. 1936;58:620-640.
2. Pruitt RD. William Osler and his Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis. Mayo Clin Proc 1982;57:4-9.
3. Osler W. The Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis. Br Med J. 1885;1:577-579.
4. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. Emerg Infect Dis. 2004;10:1110-1116.
5. Korzeniowski O, Sande MA and the national Collaborative Endocarditis Study Group. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts. Ann Intern Med 1982;97:496-503.
6. Loewe L, Rossemblat P, Greene LI, Russel M. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis: report of seven consecutive successfully treated patients. JAMA 1944;124:144-149.
7. Lowes JA, Willians G, Tabaqchali S. Ten years of infective endocarditis at St Bartholomew's hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. Lancet 1980;1:133-136.
8. Hufnagel CA, Harvey Wp, Rabil Pj. Surgical correction of aortic insufficiency. Surgery. 1954;35:673-683.
9. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain. A population-based study (2003 to 2014). J Am Coll Cardiol 2017;70:2795-2804.
10. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. J Am Coll Cardiol 2015;65:2070-2076.
11. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. N Engl J Med. 1991;324:795-800.
12. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European. Eur Heart J. 2009;30:2369-2413.
13. Flachskampf F, Wouters PF, Edvardsen T, Evangelista A, Habib G, Hoffman P, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:353-365.
14. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. J Am Coll Cardiol. 2009;53:436-444.

15. Saby L, Laas H, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-FDG uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2374-2382 .
16. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012-3021.
17. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-473.
18. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36:175-222.
19. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287-1297.
20. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:225-232.
21. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010;31:1890-1897.
22. Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J*. 1992;13:872-877.
23. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J*. 1995;16:394-401.
24. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002;162:90-94.
25. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M et al. Changing epidemiology of native valve infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:594-598.
26. Saed H, Mohsin SF, Talif A, Haider I, Baloch GA. Disseminated strongyloidiasis in an immunocompetent male: a case report. *J Pak Med Assoc* 2019;69:761-763.
27. Samarasekara K, Munsasinghe J. Denghe shock syndrome complicated with acute liver failure and kidney injury, infective endocarditis an deep vein thrombosis: a case report, *J Med Case Re* 2018;12:320-323.
28. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche c et al. Clinical presentation, aetiology, and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-3233.

29. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, Carrasco F, Ruiz M, Delgado M et al. Left sided native valve infective endocarditis: influence of age and the presence of underlying heart disease. *Med Clin (Barc)* 2016;147:475-480.
30. Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:106-114.
31. Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E. Native Valve Endocarditis Due to Coagulase-Negative Staphylococci: Report of 99 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1527-1530.
32. De Hondt G, Ieven M, Vandermersch C. Destructive endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 1997;52:27-30.
33. Yumoto H, Hirota K, Hirao K, Ninomiya M, Murakami K, Fujii H et al. The pathogenic factors from oral streptococci for systemic diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:4571-4591.
34. Olmos C, Vilacosta I, Sarriá C, et al. *Streptococcus bovis* endocarditis: Update from a multicenter registry. *Am Heart J.* 2016;171:7-13.
35. Siles JR, Anguita M, Castillo JC, Ramírez A, Pavlovic D, Bergillos F et al. Síndrome de Austrian (endocarditis, meningitis y neumonía por *Streptococcus pneumoniae*). A propósito de un caso poco frecuente. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:10006-1008.
36. Chirouze C, Athan E, Alla F. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:1140-1147.
37. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, García-País J, Falces C, Rabuñal R et al. Relationship Between *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:451-458.
38. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, de la Torre J, Plata A, Reguera JM et al. Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:571-579.
39. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829-835.
40. Antolín J, Gutierrez A, Segoviano R, Lopez R, Ciguenza R. Endocarditis due to *Listeria*: description of two cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2008;19:295-296.
41. Segura J, Anguita M, Vivancos R, Franco M, Romo E, Suarez de Lezo J et al. *Listeria monocytogenes* endocarditis in a patient with mitral prosthesis, left auricular thrombus and adenocarcinoma of the colon. *Rev Esp Cardiol* 1992;45:483-485.
42. Noreña I, Cabrera-Marante O, Fernández-Ruiz M. Endocarditis por *Lactobacillus rhamnosus* en un paciente con válvula aórtica bicúspide: ¿implicación potencial del consumo de probióticos? *Med Clin (Barc).* 2017;149:181-182.
43. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern*

- Med. 2007;147:829-835.
44. Goldberg MH, Katz J. Infective endocarditis caused by fastidious oro-pharyngeal HACEK microorganisms. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:969-971.
 45. Jeurissen A, Stroy JP, Wielenga RP, Andriessse GI. Severe infective endocarditis due to *Neisseria sicca*: case report and review of literature. *Acta Clin Belg.* 2006;61:256-258.
 46. Nastro LJ, Finegold SM. Endocarditis due to anaerobic gram-negative bacilli. *Am J Med.* 1973;54:482-496
 47. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23:122-128.
 48. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:518-553.
 49. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier P, Bernot E et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1.383 infections. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:109-123.
 50. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl B:19-23.
 51. Anguita M, Castillo JC, Torres F, Vallés F. Q fever endocarditis. Torpid long-term outcome. *Med Clin (Barc).* 2000;114:478.
 52. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport c et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med.* 1993;153:642-648.
 53. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177-207.
 54. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1823-1834.
 55. Ramírez A, Anguita M, Castillo JC, Siles JR, Torres F, Vallés F. Fungal endocarditis in non drug-addict patients. 10-year experience. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:507-510.
 56. Mehta G. *Aspergillus* endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect.* 1990;15:245-253.
 57. Johnston BL, Schlech WF, Marrie TJ. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis following cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 1994;28:103-112.
 58. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis.* 2001;32:50-62.
 59. Von Reyn Cf, Levy Bs, Arbeit RD, Fridland G, Crumpacker CS. Infective Endocarditis: An Analysis Based on Strict Case Definitions. *Ann Intern Med.* 1981;94:505-518.
 60. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization

- of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-209.
61. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-638.
 62. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:2023-2029.
 63. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004;90:1020-1024.
 64. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007;154:923-928.
 65. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F. Whole body [(18) F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:836-844.
 66. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X et al. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:586-594.
 67. Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabout G, Arnoult F et al. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. *Ann Intern Med.* 2010;152:497-504.
 68. Sarrazin F, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1616-1625.
 69. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, Giorfi R, Casalta JP, Milandre L et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007;28:1155-1161.
 70. Cooper HA, Thompson EC, Laurenco R, Fuisz A, Marck AS, Lin M et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (embolism) pilot study. *Circulation.* 2009;120:585-591.
 71. Gahide G, Bommart S, Demaria R, Sportouch C, Dambia H, Albat B et al. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *Am J Roentgenol.* 2010;194:574-578.
 72. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol.* 2012;22:2407-2414.
 73. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sillini M, Doria R, de Tommasi S et al. Added Value of 99mTc-

- HMPAO-Labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med.* 2012;53:1235-1243.
74. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2374-2382.
 75. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23-30.
 76. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernot E, Rovey C et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5238-5242.
 77. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51:131-140.
 78. Moter A, Musci M, Schmiedel D. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:244-252.
 79. Rodicio M, Mendoza M. Identification of bacteria through 16S rRNA sequencing: principles, methods and applications in clinical microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:238-245.
 80. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis--a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:673-680.
 81. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35:624-632.
 82. Habib G, Badano L, Tribouilloy C. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:202-219.
 83. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka H, Mihara H, Gurudevan SV et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: A real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:149-154.
 84. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, Li WT, Lin LJ, Chen JH et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43:318-323.
 85. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:327-336.
 86. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve

- endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55:1980-1985.
87. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, Hernández M, Rodríguez E, SanRomán A et al. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol.* 2014;114:278-283.
 88. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an “Endocarditis Team”. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:621-629.
 89. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinski Y, Lev B, Samra Z et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1581-1586.
 90. Apellaniz G, Valdés M, Pérez R, Martín-Luengo F, García A, Soría F et al. Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991;9:208-210.
 91. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009;48:713-721.
 92. Dahl A, Rasmussen R V, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK et al. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation.* 2013;127:1810-1817.
 93. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Cranck CW et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2921-2926.
 94. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, García de la Maria G et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4511-4515.
 95. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53:158-163.
 96. Anguera I, Del Río A, Miró JM, Martínez-Lacsa X, Marco F, Gumá JR et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart.* 2005;91:e10.
 97. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis.* 2005;9:335-339.
 98. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, Woods XW, Park L, Rybak MJ et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis.* 2009;200:1355-1366.
99. Howden BP, Johnson PDR, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3039-3047.
- 100 Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1562-1569.
- 101 Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2012;54:51-58.
- 102 Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-665.
- 103 Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimaraes AC, Skoutelis A et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6213-6222.
- 104 Tattevin P, Boutolle D, Vitrat V, Van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M et al. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2010-2013.
- 105 Vouillamoz J, Entenza JM, Féger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1789-1795.
- 106 Francioli P, Etienne J, Hoigné R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA.* 1992;267:264-267.
- 107 Francioli P, Ruch W, Stamboulia D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1406-1410.
- 108 Friedland IR, McCracken GH, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1994;331:377-382.
- 109 Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL et al. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med.* 2002;162:2450-2456.
- 110 Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F et al. Case series of infective

- endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis*. 2015;31:56-58.
- 111 Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A et al. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018-1032.
- 112 Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia dela Maria C, Almela M et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1075-1083.
- 113 Gavaldà J, Len O, Miró JM, Miñoz P, Monyejo M, Alarcón A et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007;146:574-579.
- 114 Miro JM, Pericas JM, del Rio A, Hospital Clinic Endocarditis Study Group. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*. 2013;127:1763-1766.
- 115 Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Ann Rev Med*. 1997;48:25-33.
- 116 Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:290-294.
- 117 Smego RA, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:237-249.
- 118 Kalokhe AS, Rouphael N, El Chami MF, Workowshi KA, Ganesh G, Jacob JT. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e1040-7.
- 119 Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf DH et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91:571-575.
- 120 Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290:3207-3214.
- 121 Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kpurany W, Chou V et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364-372.
- 122 Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsnjo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933-1940.
- 123 Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart*. 2010;96:892-897.
- 124 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler LJ, Tleyjeh OM, Rybak MJ et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.

- 125 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC focused updated of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2017;135:e1159-e1195.
- 126 Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? *Circulation*. 2010;121:1141-1152.
- 127 Habib G, Avierinos J-F, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:77-83.
- 128 Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32:2027-2033.
- 129 Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Songh RK et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:406-409.
- 130 Fedoruk LM, Jamieson WRE, Ling H, Macnab JS, Germann E, Karim SS et al. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:326-333.
- 131 Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522-30.
- 132 Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49.
- 133 Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H et al. Projection of diabetes burden through 2050. Impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001;24:1936-1940.
- 134 Wiener JM, Tilly J. Population ageing in the United States of America: implications for public programmes. *Int J Epidemiol* 2002;31:776-781
- 135 Benito N, Miró JM, De Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J et al. Health-care associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586-594.
- 136 Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
- 137 Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart*. 2006;92:1694-1700.
- 138 Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Che VH, Couper DJ et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011;342:2392.

- 139 Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis.* 2011;11:48-54.
- 140 Goulet V, Etienne J, Fleurette J, Netter R. Infectious endocarditis in France. *Epidemiological characteristics.* *Presse Med.* 1986;15:1855-1858.
- 141 Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:422-426.
- 142 Werdan K, Dietz S, Loffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nar Rev Cardiol* 2014;11:35-50.
- 143 Ziegler E. Ueber den Bau und die Entstehung der endocarditis chen Efflorescenzen. *Ver Kong Inn Med.* 1888;7:339-343.
- 144 Gross L FC. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Clasification and general description. *Arch Intern Med.* 1936;58:620-640.
- 145 Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol.* 1982;39:95-98.
- 146 Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1974;291:832-837.
- 147 Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1974;291:1122-1126.
- 148 Durante-Mangoni E, Iossa D, Nappi F, Utili R. Inherited hyper-homocysteinemia as a cause of nonbacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2011;20:232-233.
- 149 Dokuni K, Matsumoto K, Tanaka H, Okita Y, Hirata K. A case of non-infective endocarditis accompanied by multiple cerebral infarctions and severe mitral regurgitation as initial presentation of primary antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:572.
- 150 Sharma S, Mayberry JC, Deloughery TG, Mullins RJ. Fatal cerebroembolism from nonbacterial thrombotic endocarditis in a trauma patient: case report and review. *Mil Med.* 2000;165:83-85.
- 151 Mac Donald RA, Robbins SI. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med.* 1957;46:255-273.
- 152 Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, McBane RD, Zehr KJ. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1204-1212.
- 153 Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, López-Rios F, Castelbón-Fernández FJ, Chimeno_García J. Endocarditis trombótica no bacteriana: estudio clínico-patológico de una serie necrópsica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:493-500.

- 154 Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol* 2000. 2000;23:127-135.
- 155 Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-407.
- 156 Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:317-325.
- 157 Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpää J, Garsin DA, Hook M, Erdlansend SL et al. Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest* 2006;116:2799-2807.
- 158 Nallapareddy SR, Singh KV, Murray BE. Contribution of the collagen adhesin Acm to pathogenesis of *Enterococcus faecium* in experimental endocarditis. *Infect Immun*.2008;76:4120-4128.
- 159 Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Barón G, DelahayeF, Gohlke-Barwolf et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro Heart Survey. *Heart*.2005;91:571-575.
- 160 Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, Limongelli G, Della Corte A et al. A Roadmap to Investigate the Genetic Basis of Bicuspid Aortic Valve and its Complications. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:832-839.
- 161 Kiyota Y, Della Corte A, Montiero Vieira V, Habchi K, Huang CC, Della Ratta EE et al. Risk and outcomes of aortic valve endocarditis among patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. *Open Heart* 2017;4:e000545.
- 162 López J, Revilla A, Vilacosta I, Vilacorta E, González-Juanatey C, Gómez I et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760-765.
- 163 Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2004;147:582-586.
- 164 Zhan C, Baine WB, Sedrakyan A, Steiner C. Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23 Suppl 1(S1):13-19.
- 165 Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, Castillo JC, Delgado M, Mesa D et al. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987-2013). *Europace* 2015;18:836-841.
- 166 Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458-477.
- 167 Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-

- 1868.
- 168 Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, Lacassin V, Goulet J, Etienne J, et al. Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77:1134-1137.
- 169 Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Mesa D, Franco M, González E et al. Comparison of features of active infective endocarditis involving native cardiac valves in nonintravenous drug users with and without predisposing cardiac disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1266-1269.
- 170 Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968-1976.
- 171 Sun BJ, Choi S-W, Park K-H, Jang JY, Kim DH, Song JM et al. Infective endocarditis involving apparently structurally normal valves in patients without previously recognized predisposing heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:307-309.
- 172 Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Mesa D, Suarez de Lezo J. Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:445-448.
- 173 Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jimenez-Mena M, Moya JL et al. Nosocomial Endocarditis in a Tertiary Hospital. *Chest* 2005;128:772-779.
- 174 Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586-594.
- 175 Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Galvez J, Ruiz J et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1683-1690.
- 176 Ruiz M, Anguita-Sánchez M, Domínguez JC, Ojeda S, Romo E, Mesa MD et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *J Heart Valve Dis* 2005;14:11-14.
- 177 Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Vilacorta E, Sariá C et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation* 2010;121:892-897.
- 178 Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2095-2103.
- 179 Killian M, Chapple IL, Hanning M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM et al. The oral microbiome. An update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016;221:657-666.
- 180 Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F et al. Oral microbiome: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell* 2018;9:488-500.

- 181 Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. Oral microbial flora in health. *World J Dent* 2013;4:262-266.
- 182 Dewhirst FH, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002-5017.
- 183 Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep* 2017;7:11773.
- 184 Whiley RA, Beighton D. Current classification of the oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol* 1998;13:195-216.
- 185 Krysiak W, Pluskwa KK, Jurzak A, Kolscielniak D. The pathogenicity of the streptococcus genus. *Eur J Clin Microbiol* 2013;32: 1361-1376.
- 186 Frandsen EV, Pedrazzoli V, Kilian M. Ecology of viridans streptococci in the oral cavity and pharynx. *Oral Microbiol Immunol* 1991;6:129-133.
- 187 Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Ckkraborty B, Wen ZT et al. Biology of oral streptococci. *Microbiol Spectr* 2018;6:10.1128/microbiolspect.GPP3-0042-2018.
- 188 Smith EG, Spatafora GA. Gene regulation in *S. mutans*: complex control in a complex environment. *J Dent res* 2012;91:133-141.
- 189 Fisher LE, Russell RR. The isolation and characterization of milleri group streptococci from dental periapical abscesses. *J Dent Res* 1993;72:1191-1193.
- 190 Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:133-144.
- 191 Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, Tag JR, Thompson WM, Hale JD et al. Influence of the probiotic streptococcus salivarius strain m18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med microbial* 2013;62:875-884.
- 192 Nobbs AH, Jenkinson HF, Everett DB. Generic determinants of streptococcus colonization and infection. *Infect Genet Evol* 2015;33:361-370.
- 193 Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:29-42.
- 194 Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. Streptococcus adherence and colonization. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009;73:407-450.
- 195 Brady LJ, Maddocks SE, Larson MR, Forsgren N, Persson K, Deivanayagam CC et al. The changing faces of streptococcus antigen I/II polypeptide family adhesions. *Mol Microbiol* 2010;77:276-286.
- 196 Aviles-Reyes A, Miller JH, Lemos JA, Abranches J. Collagen-binding proteins of streptococcus mutans and related streptococci. *Mol Oral Microbiol* 2017;32:89-106.

- 197 Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:623-633.
- 198 Li YH, Lau PC, Lee JH, Ellen RP, Cvitkovitch DG. Natural genetic transformation of streptococcus mutans growing in biofilms. *J Bacteriol* 2001;183:897-908.
- 199 Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, Wada K, Kudo C, Nomura R et al. The collagen-binding protein of streptococcus mutans is involved in haemorrhagic stroke. *Nat Commun* 2011;2:485-492.
- 200 Mitayani F, Kuriyama N, Watanabe I, Nomura R, Nakano K, Matsui D et al. Relationship between CNM-positive streptococcus mutans and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis* 2015;21:886-893.
- 201 Kojima A, Nakano K, Wasa K, Takahashi H, Katayama K, Yoneda M et al. Infection of specific strains of streptococcus mutans, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Sci Rep* 2012;2:332-337.
- 202 Misaki T, Naka S, Hatakeyama R, Fukunaga, Nomura R, Isozaki T et al. Presence of streptococcus mutans strains harbouring the CNM gene correlates with dental caries status and IgA nephropathy conditions. *Sci Rep* 2016;6:36455.
- 203 Tsuneyama K, Harada K, Kono N, Hiramatsu K, Sen Y, Sudo Y et al. Scavenger cells with gran-positive bacterial with lipoteichoic acid infiltrated around the damaged interlobular bile ductus of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:156-163.
- 204 Haruta O, Kikucho K, Hashimoto E, Nakamura M, Moyakawa H, Hirota K et al. Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive colangitis associated with multiphocal epithelial inflammation. *Lab Invest* 2010;90:577-588.
- 205 Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:38-44.
- 206 Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Infect Dis* 1990;161:281-285.
- 207 Malinverni R, Overholser CD, Bille J, Glauser MP. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988;77:182-187.
- 208 Malinverni R, Francioli PB, Glauser MP. Comparison of single and multiple doses of prophylactic antibiotics in experimental streptococcal endocarditis. *Circulation* 1987;76:376-382.
- 209 Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983;147:568-575.
- 210 Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91(6):715-718.
- 211 Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougept FK. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation* 2008;117:3118-3125.

- 212 Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P et al. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;79:2006-2011.
- 213 Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-769.
- 214 Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968-1974.
- 215 Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandembroucke JP, Valckenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135-139.
- 216 Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102-7.
- 217 Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1172-1173.
- 218 Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD003813.
- 219 Wilson W, Taubert K, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
- 220 Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force for prevention of infective endocarditis of the ESA. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
- 221 Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Mae 2008.
- 222 Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1495-1504.
- 223 Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;41:406-409.
- 224 Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011;170:1111-1127.
- 225 Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur*

- Heart J 2010;31:2915-2957.
- 226 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-3197.
- 227 Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Abel RM, McEnany MT, Akins C et al. Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:470-479.
- 228 Bode LG, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Bogaers D, Vandenbroucke CM, Roosendaal R et al. Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.
- 229 Van Rijen MML, Bode LGM, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One*. 2012;7:e43065.
- 230 de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SAD, Varejao T, Ulipê D, Pedrosa AA et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:29-34.
- 231 Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219-1228.
- 232 Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin T, Obadia JF, Le MV et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guidelines modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968-1976.
- 233 Desimone DC, Tleyjeh OM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridians group streptococci before and after publication of the 2007 AHA antibiotic prophylaxis guideline. *Circulation* 2012;126:60-64.
- 234 Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 AHA antibiotic prophylaxis guidelines. *Am Heart J* 2012;163:894-899.
- 235 Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians attitudes. *QJM* 2013;106:237-243.
- 236 Torres F, Renilla A, Florez JP, Secades S, Benito M, de las Heras JM. Knowledge of infective endocarditis and prophylaxis among Spanish dentists. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:1134-1135.
- 237 Zeng BS, Lin SY, Tu YK, Wu YC, Stubbs B, Liang CS et al. Prevention of postdental procedure bacteremia: a network meta-analysis. *J Dent Res* 2019;98:1204-1210.

- 238 Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B et al. Guidelines on prophylaxis to prevent infective endocarditis. *Br Dental J* 2016;220:51-56.
- 239 Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B et al. A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dental J* 2016;221:112-114.
- 240 Shaw D, Conway DI. Pascal's Wager, infective endocarditis and the no-lose philosophy in medicine. *Heart* 2010;96:15-18.

8.APENDICES

8.1. Apéndice I: comunicaciones a congresos

CARDIOCORE. 2018;53(Espec Congr):90



Cardiocre



323/84 - ¿SIGUEN LOS ODONTÓLOGOS EN NUESTRO MEDIO DE FORMA CORRECTA LAS PAUTAS RECOMENDADAS DE PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA?

M. Anguita Sánchez¹, P. Anguita², J.C. Castillo¹, P. Gámez², R. Roldán³, V. Bonilla⁴, M. Pan Álvarez-Ossorio¹ y M. Herrera⁴

¹Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ²Instituto Cardiodental. Córdoba. ³Colegio Oficial de Dentistas. Córdoba. ⁴Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: En los últimos años, las guías de práctica clínica sobre endocarditis infecciosa (EI) han modificado las recomendaciones sobre su profilaxis, aunque no se conoce si estas recomendaciones se siguen en nuestro entorno. Nuestro objetivo es analizar las conductas de los dentistas en nuestro medio en relación con las pautas de profilaxis de EI, así como el grado de homogeneidad de su cumplimiento.

Material y métodos: Se realizó una encuesta a dentistas de Córdoba y Sevilla, a través del Colegio de Dentistas (Córdoba) y de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), con 16 ítems sobre el tema. Contestaron 162 dentistas (80 en Córdoba, 62 en Sevilla).

Resultados: No hubo diferencias entre las dos provincias en relación a la edad, género ni tiempo de ejercicio profesional. El 87,3% creen que la profilaxis es efectiva, y el 97% la realizan. En general, se indica profilaxis en las situaciones de riesgo claramente recomendadas por las guías (> 95% de los encuestados), pero también en una alta proporción de casos sin riesgo de EI (incluyendo fibrilación auricular sin cardiopatía, stents o bypass coronarios), (16 a 68% según los procedimientos, sin diferencias entre Córdoba y Sevilla). Solo el 54,4% de los dentistas en Córdoba y el 69,4% en Sevilla usan la pauta antibiótica recomendada.

Conclusiones: El seguimiento de las recomendaciones de profilaxis de endocarditis por los dentistas en nuestro medio no se adecua a las recomendaciones de las guías, observándose una tendencia a una "sobreindicación" de profilaxis en pacientes que no la requieren.

© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



Cardiocre



323/91 - INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EXPERIENCIA PROFESIONAL SOBRE EL SEGUIMIENTO POR LOS ODONTÓLOGOS DE LAS PAUTAS DE PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA RECOMENDADAS POR LAS GUÍAS

M. Anguita Sánchez¹, P. Anguita², P. Gámez², J.C. Castillo¹, M. Pan¹, V. Bonilla³ y M. Herrera³

¹Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ²Instituto Cardiodental. Córdoba. ³Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: En los últimos años, las guías de práctica clínica sobre endocarditis infecciosa (EI) han modificado las recomendaciones sobre su profilaxis. Nuestro objetivo es analizar la influencia del tiempo de experiencia profesional sobre la adecuación de las conductas de los dentistas en relación a este tema.

Material y métodos: Se realizó una encuesta a dentistas en las provincias de Córdoba y Sevilla, con 16 ítems sobre el tema. Contestaron 162 dentistas, analizándose las diferencias en relación al tiempo de experiencia profesional.

Resultados: El 29% llevaba trabajando < 10 años, el 21% entre 10 y 20, y el 50% > 20 años. La proporción de mujeres fue mayor a menor tiempo de trabajo (78,7, 73,5 y 69,3%, $p < 0,001$). No hubo diferencias entre los 3 grupos en relación a la indicación de profilaxis en las situaciones de riesgo claramente recomendadas por las guías (que realizaban > 95% de los encuestados), pero los dentistas con menos tiempo de vida profesional realizaban profilaxis con mayor frecuencia en cardiopatías sin riesgo de EI (stents coronarios: 78,7 vs 64,7 y 51,6%, $p = 0,034$; bypass coronarios: 82,9 vs 70,6 y 67,7%, $p = 0,049$, marcapasos: 61,7 vs 38,2 y 24,2%, $p = 0,001$), y aquellos con más tiempo de profesión lo hacían en las lesiones valvulares mitrales y aórticas en una alta y mayor proporción ($p = 0,026$).

Conclusiones: Se observa una tendencia entre los dentistas en nuestro medio a una "sobreindicación" de profilaxis en pacientes que no la requieren, lo que es más marcado entre los dentistas más jóvenes, con menor tiempo de ejercicio profesional.

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

54.º Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología Congreso Andaluz de las Enfermedades Cardiovasculares

Sevilla, 16-18 de mayo de 2019

54.º Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología
Congreso Andaluz de las Enfermedades Cardiovasculares

25

ner cardiopatía isquémica previa predijeron mejor la mortalidad al año.

420/13. ICTUS Y HEMORRAGIAS MAYORES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ANTICOAGULADOS CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K: ¿SE PRODUCEN SOLO CON INR FUERA DE RANGO?

M. Anguita Sánchez¹, M. Anguita², J. Castillo¹, J. Pérez-Villacastín¹, D. Vivas² y M. Ruiz²

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La fibrilación auricular (FA) se asocia con un mal pronóstico, principalmente debido al desarrollo de ictus. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) se controla mediante el INR. Nuestro objetivo fue investigar los valores de INR durante los episodios de ictus y hemorragia grave en pacientes con FA tratados con AVK.

Métodos: Nuestro estudio incluyó pacientes con FA tratados con AVK durante al menos 6 meses antes de la inclusión que ingresaran por un ictus o hemorragia mayor, y registramos y analizamos los valores de INR obtenidos en cada episodio.

Resultados: Se incluyeron 1.944 pacientes (edad 73,8 ± 9,4 años, mujeres 43,8%). De ellos, 80,6% tenían hipertensión, 30,1% diabetes, 15,7% ictus previo, 21,1% insuficiencia renal y 3,1% hemorragias previas. El CHA2DS2-VASc fue de 3,7 ± 1,6 y el HAS-BLED 2,0 ± 1,0. La tasa de ictus fue de 1,07 pacientes/año (n = 40) y la de hemorragia grave 3,28 pacientes/año (n = 120). El valor medio de INR durante los episodios de ictus fue de 2,33 ± 0,59 (valor mediano de 2,40) y durante el sangrado severo de 3,17 ± 1,48 (valor medio de 2,80). El 57% de los pacientes tenían un INR de entre 2 y 3 durante los accidentes cerebrovasculares y el 48% durante las hemorragias.

Conclusiones: La mitad de los ictus y hemorragias graves se producen con valores INR "adecuados" (de 2 a 3). Cambios en la estrategia de anticoagulación, incluido el uso de anticoagulantes orales directos, pueden ser necesarios para disminuir esta elevada tasa de eventos.

420/14. ESCASA RELACIÓN ENTRE EL ANTECEDENTE DE MANIPULACIONES DENTALES Y EL DESARROLLO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL

M. Anguita Sánchez¹, M. Anguita², J. Castillo¹, M. Ruiz¹, J. Perea¹, A. Piserra¹, J. Rodríguez¹, V. Bonilla¹ y M. Herrera¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ³Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla.

Introducción: No existen estudios recientes que hayan evaluado la relación epidemiológica entre las manipulaciones dentales y la etiología de EI por microorganismos orales, básicamente Streptococcus viridans. Nuestro objetivo es analizar la relación existente entre estas variables y sus posibles implicaciones.

Métodos: Hemos analizado una serie prospectiva unicéntrica de EI (1987-2017). Se recogió en todos los casos el antecedente de visita al dentista en los 6 meses previos al diagnóstico. Se excluyeron, por su distinta patogenia, los casos de EI protésica precoces.

Resultados: Entre 1987 y 2017 se diagnosticaron 403 casos de EI nativas y protésicas tardías. De los 403 casos, 91 fueron producidos por S. viridans (22,6%). Aunque existió antecedente de manipulaciones dentales en mayor proporción en los casos de

El por S. viridans (24% frente a 6,5%, p < 0,001), en la gran mayoría (76%) de los casos por S. viridans no hubo manipulación dental previa, mientras que en un 6,5% de las EI por otros microorganismos sí la hubo. Así pues, el antecedente de una visita al dentista tuvo una sensibilidad del 24%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo del 52% y valor predictivo negativo del 19% para identificar casos de EI por S. viridans.

Conclusiones: Aunque el antecedente de una visita al dentista en los 6 meses previos es más frecuente en casos de EI por S. viridans, las tres cuartas partes de dichas EI no tienen dicho antecedente, pudiendo ser debida la infección a las manipulaciones habituales diarias de la boca (cepillado, seda dental) o a la enfermedad periodontal.

420/15. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL

M. Anguita Sánchez¹, M. Anguita², J. Castillo¹, M. Herrera¹, J. Perea¹, M. Ruiz¹, V. Bonilla¹, A. Piserra¹ y J. Rodríguez¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ³Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla.

Introducción: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad muy grave. Nuestro objetivo es analizar el pronóstico de un subtipo clásico de EI, la causada por microorganismos de la flora oral (predominantemente Streptococcus viridans).

Métodos: Hemos analizado una serie prospectiva de EI seguida entre 1987 y 2017. Se excluyeron, por su distinta etiopatogenia (S. viridans muy poco frecuente), las EI protésicas precoces. Se compararon los casos producidos por S. viridans con los causados por otros microorganismos.

Resultados: Entre 1987 y 2017 se diagnosticaron 403 casos de EI nativas y protésicas tardías. De los 403, 91 fueron producidos por S. viridans (22,6%) y 312 (77,4%) por otras bacterias. No hubo diferencias entre las EI por S. viridans y por otros microorganismos en la edad, sexo o localización. Las EI por S. viridans tenían en menor proporción antecedentes de procedimientos relacionados con la atención sanitaria (16 frente a 34%, p < 0,05) y más de lesión cardíaca predisponente (78 frente a 59%, p = 0,006). La tasa de complicaciones severas fue menor en las EI por S. viridans (67 frente a 77%, p = 0,032), al igual que la mortalidad (14 frente a 29%, p = 0,004). La tasa de cirugía urgente fue menor (11 frente a 18%) y la de cirugía electiva mayor (44 frente a 35%) en las EI por S. viridans (p = 0,04).

Conclusiones: Las EI por microorganismos de la flora oral parecen constituir un subgrupo más "benigno" dentro de esta enfermedad, con una menor tasa de complicaciones graves y una mortalidad precoz significativamente más baja que la de las EI causadas por otros microorganismos.

420/16. CAPACIDAD PREDICTIVA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE LA ESCALA 2-MACE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

A. Pérez Cabeza¹, R. Bravo Marqués¹, P. Chinchurreta Capote¹, C. Martín Domínguez¹, S. López Tejero¹, A. Valle Alberca¹, F. Mesa Prado¹, J. González Correa¹, J. Román Padilla¹ y F. Ruiz Mateas¹

¹Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga. ³Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

54.º Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología Congreso Andaluz de las Enfermedades Cardiovasculares

Sevilla, 16-18 de mayo de 2019

54.º Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología
Congreso Andaluz de las Enfermedades Cardiovasculares

25

ner cardiopatía isquémica previa predijeron mejor la mortalidad al año.

420/13. ICTUS Y HEMORRAGIAS MAYORES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ANTICOAGULADOS CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K: ¿SE PRODUCEN SOLO CON INR FUERA DE RANGO?

M. Anguita Sánchez¹, M. Anguita², J. Castillo¹, J. Pérez-Villacastín², D. Vivas² y M. Ruiz¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La fibrilación auricular (FA) se asocia con un mal pronóstico, principalmente debido al desarrollo de ictus. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) se controla mediante el INR. Nuestro objetivo fue investigar los valores de INR durante los episodios de ictus y hemorragia grave en pacientes con FA tratados con AVK.

Métodos: Nuestro estudio incluyó pacientes con FA tratados con AVK durante al menos 6 meses antes de la inclusión que ingresaran por un ictus o hemorragia mayor, y registramos y analizamos los valores de INR obtenidos en cada episodio.

Resultados: Se incluyeron 1.944 pacientes (edad 73,8 ± 9,4 años, mujeres 43,8%). De ellos, 80,6% tenían hipertensión, 30,1% diabetes, 15,7% ictus previo, 21,1% insuficiencia renal y 3,1% hemorragias previas. El CHA2DS2-VASc fue de 3,7 ± 1,6 y el HAS-BLED 2,0 ± 1,0. La tasa de ictus fue de 1,07 pacientes/año (n = 40) y la de hemorragia grave 3,28 pacientes/año (n = 120). El valor medio de INR durante los episodios de ictus fue de 2,33 ± 0,59 (valor mediano de 2,40) y durante el sangrado severo de 3,17 ± 1,48 (valor medio de 2,80). El 57% de los pacientes tenían un INR de entre 2 y 3 durante los accidentes cerebrovasculares y el 48% durante las hemorragias.

Conclusiones: La mitad de los ictus y hemorragias graves se producen con valores INR "adecuados" (de 2 a 3). Cambios en la estrategia de anticoagulación, incluido el uso de anticoagulantes orales directos, pueden ser necesarios para disminuir esta elevada tasa de eventos.

420/14. ESCASA RELACIÓN ENTRE EL ANTECEDENTE DE MANIPULACIONES DENTALES Y EL DESARROLLO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL

M. Anguita Sánchez¹, M. Anguita², J. Castillo¹, M. Ruiz¹, J. Perea¹, A. Piserra¹, J. Rodríguez¹, V. Bonilla¹ y M. Herrera¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ³Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla.

Introducción: No existen estudios recientes que hayan evaluado la relación epidemiológica entre las manipulaciones dentales y la etiología de EI por microorganismos orales, básicamente Streptococcus viridans. Nuestro objetivo es analizar la relación existente entre estas variables y sus posibles implicaciones.

Métodos: Hemos analizado una serie prospectiva unicéntrica de EI (1987-2017). Se recogió en todos los casos el antecedente de visita al dentista en los 6 meses previos al diagnóstico. Se excluyeron, por su distinta patogenia, los casos de EI protésica precoces.

Resultados: Entre 1987 y 2017 se diagnosticaron 403 casos de EI nativas y protésicas tardías. De los 403 casos, 91 fueron producidos por S. viridans (22,6%). Aunque existió antecedente de manipulaciones dentales en mayor proporción en los casos de

EI por S. viridans (24% frente a 6,5%, p < 0,001), en la gran mayoría (76%) de los casos por S. viridans no hubo manipulación dental previa, mientras que en un 6,5% de las EI por otros microorganismos sí la hubo. Así pues, el antecedente de una visita al dentista tuvo una sensibilidad del 24%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo del 52% y valor predictivo negativo del 19% para identificar casos de EI por S. viridans.

Conclusiones: Aunque el antecedente de una visita al dentista en los 6 meses previos es más frecuente en casos de EI por S. viridans, las tres cuartas partes de dichas EI no tienen dicho antecedente, pudiendo ser debida a la infección a las manipulaciones habituales diarias de la boca (cepillado, seda dental) o a la enfermedad periodontal.

420/15. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL

M. Anguita Sánchez¹, M. Anguita², J. Castillo¹, M. Herrera³, J. Perea¹, M. Ruiz¹, V. Bonilla¹, A. Piserra¹ y J. Rodríguez¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ³Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla.

Introducción: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad muy grave. Nuestro objetivo es analizar el pronóstico de un subtipo clásico de EI, la causada por microorganismos de la flora oral (predominantemente Streptococcus viridans).

Métodos: Hemos analizado una serie prospectiva de EI seguida entre 1987 y 2017. Se excluyeron, por su distinta etiopatogenia (S. viridans muy poco frecuente), las EI protésicas precoces. Se compararon los casos producidos por S. viridans con los causados por otros microorganismos.

Resultados: Entre 1987 y 2017 se diagnosticaron 403 casos de EI nativas y protésicas tardías. De los 403, 91 fueron producidos por S. viridans (22,6%) y 312 (77,4%) por otras bacterias. No hubo diferencias entre las EI por S. viridans y por otros microorganismos en la edad, sexo o localización. Las EI por S. viridans tenían en menor proporción antecedentes de procedimientos relacionados con la atención sanitaria (16 frente a 34%, p < 0,05) y más de lesión cardíaca predisponente (78 frente a 59%, p = 0,006). La tasa de complicaciones severas fue menor en las EI por S. viridans (67 frente a 77%, p = 0,032), al igual que la mortalidad (14 frente a 29%, p = 0,004). La tasa de cirugía urgente fue menor (11 frente a 18%) y la de cirugía electiva mayor (44 frente a 35%) en las EI por S. viridans (p = 0,04).

Conclusiones: Las EI por microorganismos de la flora oral parecen constituir un subgrupo más "benigno" dentro de esta enfermedad, con una menor tasa de complicaciones graves y una mortalidad precoz significativamente más baja que la de las EI causadas por otros microorganismos.

420/16. CAPACIDAD PREDICTIVA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE LA ESCALA 2-MACE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

A. Pérez Cabeza¹, R. Bravo Marqués¹, P. Chinchurreta Capote¹, C. Martín Domínguez¹, S. López Tejero¹, A. Valle Alberca¹, F. Mesa Prado¹, J. González Correa², J. Román Padilla³ y F. Ruiz Mateas¹

¹Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga. ³Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.



6047-644 - ¿SIGUEN LOS ODONTÓLOGOS EN NUESTRO MEDIO DE FORMA CORRECTA LAS PAUTAS RECOMENDADAS DE PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA?

Paula Anguita Gámez¹, Manuel Anguita Sánchez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez¹, Paula Gámez Melero¹, Manuel Pan Álvarez-Osorio¹, José López Aguilera¹, Victoria Bonilla² y Manuela Herrera², del ¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba y ²Universidad de Sevilla, Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: En los últimos años, las guías de práctica clínica sobre endocarditis infecciosa (EI) han modificado las recomendaciones sobre su profilaxis, aunque no se conoce si estas recomendaciones se siguen en nuestro entorno. Nuestro objetivo es analizar las conductas de los dentistas en nuestro medio en relación con las pautas de profilaxis de EI, así como el grado de homogeneidad de su cumplimiento.

Métodos: Se realizó una encuesta a dentistas de Córdoba y Sevilla, a través del Colegio de Dentistas (Córdoba) y de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), con 16 ítems sobre el tema. Contestaron 162 dentistas (80 en Córdoba, 62 en Sevilla).

Resultados: No hubo diferencias entre las 2 provincias en relación a la edad, sexo ni tiempo de ejercicio profesional. El 87,3% creen que la profilaxis es efectiva, y el 97% la realizan. En general, se indica profilaxis en las situaciones de riesgo claramente recomendadas por las guías (portadores de prótesis valvulares, endocarditis previa, cardiopatías congénitas complejas) (> 95% de los encuestados), pero también en una alta proporción de casos sin riesgo de EI: fibrilación auricular sin cardiopatía, 16,1 frente a 36,7%; *stents* coronarios: 56,5 frente a 67,1%; o *bypass* coronarios: 67,7 frente a 69,6% (Sevilla frente a Córdoba, sin diferencias entre ambas provincias). Solo el 54,4% de los dentistas en Córdoba y el 69,4% en Sevilla usan la pauta antibiótica recomendada.

Conclusiones: El seguimiento de las recomendaciones de profilaxis de endocarditis por los dentistas en nuestro medio no se adecua a las recomendaciones de las guías, observándose una tendencia a una «sobreindicación» de profilaxis en pacientes que no la requieren.



6009-119 - ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN RELACIÓN AL TIEMPO DE EJERCICIO PROFESIONAL EN EL SEGUIMIENTO DE LAS PAUTAS DE PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS POR LOS DENTISTAS EN NUESTRO MEDIO?

Paula Anguita Gámez¹, Manuel Anguita Sánchez², Paula Anguita Gámez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez¹, Paula Gámez Melero¹, Manuel Pan Álvarez-Osorio¹, Rafael Roldán¹, Victoria Bonilla² y Manuela Herrera², del ¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba y ²Universidad de Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: En los últimos años, las guías de práctica clínica sobre endocarditis infecciosa (EI) han modificado las recomendaciones sobre su profilaxis, aunque no se conoce si estas recomendaciones se siguen en nuestro entorno. Nuestro objetivo es analizar las conductas de los dentistas en nuestro medio en relación con las pautas de profilaxis de EI, así como las diferencias en función de los años de experiencia profesional.

Métodos: Se realizó una encuesta sobre conductas antes la profilaxis de endocarditis infecciosa a dentistas de nuestro medio, con 16 ítems sobre el tema. Contestaron a la encuesta 162 dentistas. Se compararon los resultados en relación al tiempo de experiencia profesional (< 10, entre 10 y 20 y > 20 años).

Resultados: La proporción de mujeres fue mayor en el grupo con menos tiempo de ejercicio profesional (78,7%, 73,5% y 69,3%, respectivamente, $p < 0,001$). No hubo diferencias entre los 3 grupos en relación a los procedimientos dentales ante los que realizar profilaxis de EI. En general, se indica profilaxis en una muy alta proporción de situaciones con o sin indicación de realizarla. No se observaron diferencias en las patologías con indicación de profilaxis (prótesis valvulares, EI previa, cardiopatías congénitas complejas), pero los dentistas con menor tiempo de ejercicio indicaban profilaxis en mayor proporción ante patologías cardiacas sin indicación actual de profilaxis: *stents* coronarios (78,7%, 64,7% y 51,6% $p = 0,034$), revascularización aortocoronaria (82,9%, 70,6% y 67,7%, $p = 0,049$) y marcapasos/DAI (61,7%, 38,2%, 24,2%, $p = 0,001$). Solo el 62,4% de los dentistas usan la pauta antibiótica recomendada, y menos los más jóvenes (55,3%, 76,5% y 62,9%, $p = 0,045$).

Conclusiones: El seguimiento de las recomendaciones de profilaxis de endocarditis por los dentistas en nuestro medio no se adecua a las recomendaciones de las guías, observándose una tendencia a una «sobreindicación» de profilaxis en pacientes que no la requieren. Este mal seguimiento de las guías es mayor en los dentistas con menos años de experiencia profesional.

See front matter © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados



5003-8 - ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL: ¿UNA ENTIDAD MÁS «BENIGNA»?

Paula Anguita Gámez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez¹, Martín Ruiz Ortiz¹, Cristina Pericet Rodríguez¹, Ana Fernández Ruiz¹, Rafael González Manzanares¹, Manuel Pan Álvarez-Osorio¹, Victoria Bonilla², Manuela Herrera² y Manuel Anguita Sánchez¹, del ¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba y ²Universidad de Sevilla, Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad poco frecuente, aunque muy grave, con unas tasas de mortalidad precoz en torno al 30-40% en la fase activa. El tipo de microorganismo causal era un factor pronóstico en las series clásicas, aunque los cambios epidemiológicos ocurridos en las últimas décadas en la patogenia de la EI pueden haber modificado este concepto. El objetivo de nuestro estudio es analizar la incidencia de complicaciones y la mortalidad de un subtipo clásico de EI, la causada por microorganismos de la flora oral (predominantemente *Streptococcus viridans*) y compararla con las de otros tipos de microorganismos.

Métodos: Para ello, hemos analizado una serie prospectiva unicéntrica de EI recogida y seguida entre 1987 y 2017. Para evitar sesgos, se excluyeron, por su mayor mortalidad y distinta etiopatogenia (*S. viridans* muy poco frecuente), los casos de EI protésica precoz. Se compararon los casos producidos por *S. viridans* con los causados por otros microorganismos.

Resultados: Entre 1987 y 2017 se diagnosticaron y siguieron en nuestro centro 403 casos de EI nativas y protésicas tardías. De los 403 casos, 91 fueron producidos por *S. viridans* (22,6%) y 312 (77,4%) por otras bacterias. El porcentaje de casos de *S. viridans* se ha mantenido constante a lo largo de los 30 años (24,8% de los casos de 1987-1997, 25% de los de 1998-2007 y 19,1% de 2008-2017). No hubo diferencias entre los grupos de EI por *S. viridans* y otros microorganismos en la edad (54 ± 18 frente a 54 ± 20 años, $p = 0,97$) y sexo (mujeres 30 frente a 35%, $p = 0,44$). Las EI por *S. viridans* tenían en mayor proporción antecedentes de manipulación dental en los 6 meses previos (24 frente a 6,5%, $p < 0,001$). La tasa de complicaciones graves fue menor en las EI por *S. viridans* (67 frente a 77%, $p = 0,032$), al igual que la mortalidad precoz (14 frente a 29%, $p = 0,004$). Aunque se realizó cirugía durante la fase activa de la EI en una proporción similar en ambos grupos (56 frente a 53%, $p = 0,13$), la tasa de cirugía urgente fue menor 11 frente a 18%) y la de cirugía electiva mayor (44 frente a 35%) en las EI por *S. viridans* ($p = 0,04$).

Conclusiones: Las EI por microorganismos de la flora oral parecen constituir un subgrupo más «benigno» dentro de esta enfermedad, con una tasa menor de complicaciones graves y una mortalidad precoz significativamente más baja que la de las EI causadas por otros microorganismos.

Sin embargo, requieren cirugía en la misma y elevada proporción.

See front matter © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados



5008-2 - ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL Y PUERTA DE ENTRADA EN PROCEDIMIENTOS ORODENTALES: ¿EXISTE RELACIÓN?

Paula Anguita Gámez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez¹, Cristina Pericet Rodríguez¹, Rafael González Manzanares¹, Ana Fernández Ruiz¹, Manuel Pan Álvarez-Osorio¹, Martín Ruiz Ortiz¹, Victoria Bonilla², Manuela Herrera² y Manuel Anguita Sánchez², del ¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba y ²Universidad de Sevilla, Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: La patogenia clásica de la endocarditis infecciosa (EI) se basa en la infección de una lesión cardíaca previa por microorganismos provenientes de una bacteriemia por una puerta de entrada, siendo el ejemplo típico el paso de bacterias de la flora oral durante los procedimientos y manipulaciones dentales. Esta es la base de la recomendación de profilaxis de endocarditis. No existen estudios recientes que hayan evaluado la relación epidemiológica entre las visitas al dentista y la etiología de EI por estos microorganismos. Nuestro objetivo es analizar la relación existente entre estas variables y las posibles implicaciones terapéuticas.

Métodos: Para ello, hemos analizado una serie prospectiva unicéntrica de EI seguida entre 1987 y 2017. Se recogió de forma prospectiva en todos los casos el antecedente de una visita a la consulta dental, con realización de procedimientos orodentales, en los 6 meses previos al diagnóstico de EI, y se correlacionó esta variable con el microorganismo causal.

Resultados: Entre 1987 y 2017 se diagnosticaron y siguieron en nuestro centro 403 casos de EI nativas y protésicas tardías. De los 403 casos, 91 fueron producidos por *S. viridans* (22,6%). El porcentaje de este microorganismo se ha mantenido constante a lo largo de los 30 años (24,8% de los casos de 1987-1997, 25% de los de 1998-2007 y 19,1% de 2008-2017, NS). Aunque existió antecedente de visita al dentista y manipulación oral en mayor proporción en los casos de EI por *S. viridans* (24% frente a 6,5%, $p < 0,001$), en la gran mayoría (76%) de los casos por *S. viridans* no hubo manipulación dental previa, mientras que hasta en un 6,5% de las EI por otros microorganismos sí la hubo. Así pues, el antecedente de una visita al dentista tuvo una sensibilidad del 24%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 52% y un valor predictivo negativo del 19% para identificar casos de EI por *S. viridans*.

Conclusiones: Las tres cuartas partes de las EI por *S. viridans* no tienen antecedente de manipulación dental, pudiendo ser debida la infección a las manipulaciones habituales diarias de la boca (cepillado, seda dental) o a la enfermedad periodontal. Dada esta baja sensibilidad, no puede descartarse que la EI sea causada por este microorganismo en ausencia de antecedente de visita al dentista, con las implicaciones para el tratamiento antibiótico empírico que ello conlleva.
See front matter © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados



6010-101 - ¿HA CAMBIADO EL PERFIL CLÍNICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR MICROORGANISMOS DE LA FLORA ORAL EN LAS ÚLTIMAS 3 DÉCADAS EN NUESTRO MEDIO?

Paula Anguita Gámez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez², Manuel Pan Álvarez-Osorio², José López Aguilera², María del Carmen Durán Torralba², Jorge Perea Armijo², Jesús Rodríguez Nieto², Alberto Piserra López-Fernández de Heredia², Manuela Herrera¹ y Manuel Anguita Sánchez², de la ¹Universidad de Sevilla, Sevilla y ²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad muy grave, causada por diversos microorganismos. Un tipo clásico de EI es el causado por microorganismos de la flora oral, básicamente *Streptococcus viridans*. Los cambios epidemiológicos y sanitarios ocurridos en las últimas décadas pueden haber cambiado la magnitud y características de este tipo de EI. Nuestro objetivo es analizar los cambios en el perfil clínico y pronóstico de las EI producidas por *S. viridans* en las últimas 3 décadas en nuestro medio.

Métodos: Para ello, hemos analizado una serie prospectiva de EI seguida en nuestro centro entre 1987 y 2018, analizando los casos producidos por este microorganismo y comparando 3 periodos de tiempo: 1987-1997, 1998-2007 y 2008-2018.

Resultados: Entre 1987 y 2018 se diagnosticaron y siguieron 552 casos de EI en nuestro centro. De ellos, 94 fueron producidos por *S. viridans* (17%). No hubo cambios en la incidencia de EI por *S. viridans* en los 3 periodos de tiempo analizados: 20% en 1987-97, 17% en 1998-2007 y 15% en 2008-2018 (NS). La edad de los pacientes fue similar en los 3 periodos (49 ± 19 , 56 ± 15 y 54 ± 18 años, NS), al igual que el porcentaje de mujeres (33%, 36% y 19%, respectivamente). No hubo diferencias en la proporción de EI nativas (74%, 82% y 84%, NS) ni en la localización mitral (37, 63 y 48%) o aórtica (63, 34 y 45%) (NS). La etiología de la cardiopatía de base sí fue distinta, con una reducción de las lesiones reumáticas (del 44% de 1987-97 al 13% de 2008-18) y un aumento de las EI sin lesión subyacente (del 7 al 32%, $p = 0,04$). La incidencia de complicaciones graves fue similar en los 3 periodos (70, 58 y 74%, NS), incluyendo la insuficiencia cardiaca (48, 44 y 45%), complicaciones neurológicas (11, 15 y 19%) y embolias sistémicas (22, 6 y 23%). La tasa de cirugía en la fase activa fue también similar (56, 52 y 60% de los casos, respectivamente), con una tendencia a más cirugía electiva (del 37% de 1987-97 al 53% de 2008-18) y menos urgente (del 18 al 7%, $p = 0,08$). No hubo cambios en la mortalidad precoz en los 3 periodos (15, 15 y 13%).

Conclusiones: La EI por microorganismos de la flora oral no ha cambiado en las 3 últimas décadas, presentando una incidencia, características clínicas y mortalidad muy estables.

1579-2242 © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados



6013-143 - INFLUENCIA DEL ANTECEDENTE DE UNA MANIPULACIÓN DENTAL PREVIA SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA SOBRE VÁLVULA NATIVA

Paula Anguita Gámez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez², Manuel Pan Álvarez-Osorio², José López Aguilera², María del Carmen Durán Torralba², Jorge Perea Armijo², Jesús Rodríguez Nieto², Alberto Piserra López-Fernández de Heredia², Manuela Herrera¹ y Manuel Anguita Sánchez², de la ¹Universidad de Sevilla, Sevilla y ²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad muy grave, aunque poco frecuente. Entre sus factores patogénicos clásicos se halla la bacteriemia producida tras manipulaciones dentales, habitualmente considerada una forma menos grave, sobre todo en los casos de EI sobre válvula nativa (EISVN). Nuestro objetivo es analizar las diferencias en las características clínicas y en el pronóstico de la EISVN con o sin antecedentes de manipulación dental en una amplia serie en las últimas 3 décadas en nuestro medio.

Métodos: Para ello, hemos analizado una serie prospectiva de EISVN seguida en nuestro centro entre 1987 y 2018, comparando los casos con o sin antecedentes de visita al dentista y manipulación dental en los 6 meses previos al diagnóstico de la EI.

Resultados: Entre 1987 y 2018 se diagnosticaron y siguieron 308 casos de EISVN en nuestro centro. De ellos, en 36 (11,7%) existía el antecedente de manipulación dental en los 6 meses previos. En comparación al grupo de EISVN sin este antecedente, no hubo diferencias en la edad (49 ± 19 frente a 53 ± 19 años), proporción de mujeres (28 frente a 33%), tipo de lesión cardíaca subyacente, o localización mitral (57 frente a 46%) o aórtica (40 frente a 43%). *Streptococcus viridans* fue el microorganismo causal más frecuente en los casos con antecedentes de manipulación dental (57 frente a 20%, $p < 0,001$), aunque hubo una proporción no despreciable de casos ocasionados por estafilococos (20%) y enterococos (6%) en el primer grupo. La incidencia de complicaciones graves fue similar (78 frente a 76%), incluyendo la insuficiencia cardíaca (61 frente a 52%), complicaciones neurológicas (19 frente a 20%) y embolias sistémicas (22 frente a 23%). La tasa de cirugía en la fase activa fue también similar (54 frente a 55%). La mortalidad fue significativamente menor en los casos de EISVN con antecedentes de manipulación dental (8 frente a 27%, $p = 0,015$).

Conclusiones: En nuestro estudio, aunque no se aprecian diferencias significativas en las características clínicas de las EIVN con o sin antecedentes de manipulación dental, la mortalidad es 3 veces inferior, quizás en relación con una alta proporción de casos originados por *Streptococcus viridans*. Sin embargo, aunque este es el microorganismo más frecuente, casi la mitad de los casos con dicho antecedentes son causados por otras bacterias.

1579-2242 © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados



Revista Española de Cardiología

<http://www.revespcardiol.org>



6010-82 - CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA CON POSIBLE ORIGEN EN MANIPULACIONES DENTALES. ¿ES REALMENTE UNA ENTIDAD DISTINTA?

Paula Anguita Gámez¹, Juan Carlos Castillo Domínguez², Manuel Pan Álvarez-Osorio², José López Aguilera², María del Carmen Durán Torralba², Jorge Perea Armijo², Jesús Rodríguez Nieto², Alberto Piserra López-Fernández de Heredia², Manuela Herrera¹ y Manuel Anguita Sánchez², de la ¹Universidad de Sevilla, Sevilla y ²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad muy grave, aunque poco frecuente. Entre sus factores patogénicos clásicos se halla la bacteriemia producida tras manipulaciones dentales, habitualmente considerada una forma menos «maligna». Sin embargo, no sabemos si los cambios acontecidos en los últimos años en la epidemiología de la EI han modificado esta idea. Nuestro objetivo es analizar las diferencias en las características clínicas y en el pronóstico de la EI con o sin antecedentes de manipulación dental en una amplia serie en las últimas 3 décadas en nuestro medio.

Métodos: Para ello, hemos analizado una serie prospectiva de EI seguida en nuestro centro entre 1987 y 2018, comparando los casos con o sin antecedentes de visita al dentista y manipulación dental en los 6 meses previos al diagnóstico de la EI. Por su distinta patogenia y pronóstico se han excluido los casos de EI protésica precoz y de EI en adictos a drogas por vía parenteral.

Resultados: Entre 1987 y 2018 se diagnosticaron y siguieron 552 casos de EI en nuestro centro, de los que 417 fueron EI nativas y protésicas tardías. De ellos, en 43 (10%) existía el antecedente de manipulación dental en los 6 meses previos. En comparación al grupo de EI sin este antecedente, no hubo diferencias en la edad (52 ± 19 frente a 54 ± 19 años), % de mujeres (33% en ambos), EI protésica (14 frente a 19%), EI sobre dispositivos (2 frente a 7%) o localización mitral (55 frente a 42%) o aórtica (41 frente a 43%). *Streptococcus viridans* fue el microorganismo más frecuente en los casos con antecedentes de manipulación dental (52 frente a 19%, $p < 0,001$), aunque hubo una proporción no despreciable de casos ocasionados por estafilococos (19%) y enterococos (7%) en el primer grupo. La incidencia de complicaciones fue similar (79 frente a 74%), incluyendo la insuficiencia cardíaca (56 frente a 47%), complicaciones neurológicas (21 frente a 17%) y embolias (23 frente a 21%). La tasa de cirugía en la fase activa fue también similar (48 frente a 54%). La mortalidad fue menor en los casos de EI con antecedentes de manipulación dental, aunque sin diferencias significativas (14 frente a 26%, $p = 0,09$).

Conclusiones: En nuestro estudio no se aprecian diferencias significativas en las características clínicas de las EI con o sin antecedentes de manipulación dental. Aunque *S. viridans* es el

microorganismo más frecuente, casi la mitad de los casos con dicho antecedentes son causados por otras bacterias.

1579-2242 © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

8.2. Apéndice II: publicaciones

1.- Castillo F, Castillo JC, Anguita P, Roldán R, Gámez P, Anguita M. ¿Se siguen en nuestro medio las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa? Diferencias entre los profesionales sanitarios implicados. *Atención Primaria* 2017;49:198-200.

Tabla 1 Valores de la escala visual analógica según el dolor de las distintas técnicas

Técnica	Escala visual analógica
Dos tiempos con cachete	24,4 ± 21,94
Bayoneta sin cachete	15,6 ± 23,20
Bayoneta con cachete	8,7 ± 16,71

Se obtienen 483 muestras, con una media edad de 55,7 años (rango: 18-90; mediana: 56), 64% mujeres. La mayoría de los profesionales utilizan la técnica en 2 tiempos (75,50%) no aplicando previamente cachete (53%). Los medicamentos que producían más dolor fueron los neurólépticos (EVA = 32,1), seguidos de metamizol (EVA = 18,5), corticoides, (EVA = 15,8), AINE (EVA = 14,7) y difenhidramina (EVA = 6,4). La media fue de 15,8 puntos (rango: 0-100), mediana: 10, percentil 75: 30), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p > 0,05$).

Analizamos por separado y en conjunto las variables de administración (tabla 1).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) según se aplica la técnica bayoneta (EVA: 13,4 ± 21,48) frente a la aplicación en 2 tiempos (EVA: 24,2 ± 21,94), estas diferencias no se aprecian si se aplica o no, el cachete.

En conclusión, podemos decir que no existió diferencias significativas entre la percepción del dolor de los distintos grupos de medicamentos y que la técnica menos dolorosa para los pacientes fue la aplicación en bayoneta, precedida del cachete, con respecto a la inyección en 2 tiempos.

Bibliografía

1. Nicoll LH, Hesby A. Intramuscular injection: An integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002;15:149-62.

2. Altun I, Nursan Cinar D, Canpolat O. Best practice techniques for administration of injections: Impact of lecture based interactive workshop on training nurses. *Pak J Med Sci.* 2010;26:152-7.
3. Davidson KM, Rourke L. Teaching best-evidence: Deltoid intramuscular injection technique. *J Nurs Educ Pract.* 2013;3:120-8.
4. González González J, Berrocoso Martínez A, de Arriba Muñoz L, Rico García G, Izaguirre Zapatera A, Alfonso Izquierdo M. El arte de curar: estudio sobre vías de administración. Diferencias entre medio rural y urbano. *Rev Clin Med Fam (on line).* 2009;2:340-3.
5. Ağaç E, Güneş UY. Effect on pain of changing the needle prior to administering medicine intramuscularly: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2011;67:563-8.

Jaime Gonzalez Gonzalez^{a,b,*}, Juan Jose Criado-Alvarez^{b,c},
Fernanda Alcocer Lanza^d
y Javier Sanchez Holgado^a

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Santa Olalla, Santa Olalla, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM), Toledo, España

^b Departamento Ciencias Médicas, Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería, Universidad Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina, Toledo, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de La Pueblanueva, Consultorio Médico de San Bartolomé de las Abiertas, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM), Toledo, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud La Algodonera, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM), Toledo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaimeg@sescam.jccm.es (J. Gonzalez Gonzalez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.12.006>
0212-6567/

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

¿Se siguen en nuestro medio las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa? Diferencias entre los profesionales sanitarios implicados



Do we follow recommendations on infective endocarditis prophylaxis? Differences between the health professionals involved

Sr. Editor:

Las recientes guías de práctica clínica sobre endocarditis infecciosa (EI) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) han mantenido sin cambios, respecto a las previas de 2009, las recomendaciones sobre profilaxis de EI¹. Solo se indica

realizar profilaxis antibiótica ante algunos procedimientos orodentales en pacientes con prótesis valvulares, El previa y cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protésico¹. Esto contrasta con lo especificado por las guías NICE británicas de 2008, que recomendaban no hacer profilaxis en ninguna situación de riesgo². Un reciente estudio realizado en Inglaterra ha cuestionado estas recomendaciones, al demostrar un aumento de incidencia de EI tras la publicación y seguimiento de dichas guías³. La percepción en nuestro entorno es que no se están siguiendo las recomendaciones de las guías, como ya demostraban algunos estudios publicados hace algunos años en nuestro país^{4,5}.

Con el objetivo de analizar las pautas de profilaxis de EI seguidas en la actualidad en nuestro medio, y si existen diferencias entre los distintos profesionales implicados, cardiólogos, médicos de atención primaria (MAP) y dentistas, hemos realizado una encuesta en la provincia de Córdoba, mediante un cuestionario *online*. Se seleccionaron de forma aleatoria, mediante los listados de socios de los

Tabla 1 ¿En qué enfermedades cardiacas se indica profilaxis de EI ante un procedimiento dental de riesgo?

	Total (%)	Cardiólogos (%)	Dentistas (%)	MAP (%)	Valor de p
<i>Situaciones indicadas por las guías de la ESC 2009 y 2015 (alto riesgo de EI)</i>					
Portadores de prótesis valvular	96,9	100	94,9	98,5	NS
Endocarditis previa	97,5	100	100	93,9	NS
Cardiopatías congénitas cianógenas o con defectos residuales	88,3	100	86,1	87,9	NS
<i>Situaciones con indicación de profilaxis en guías antiguas, pero no en las actuales (moderado riesgo de EI)</i>					
Valvulopatía aórtica significativa	84	66,7	84,4	87,9	p = 0,09
Valvulopatía mitral significativa	86,5	66,7	84,4	93,9	p = 0,009
<i>Situaciones sin indicación de profilaxis (bajo riesgo de EI)</i>					
Cardiopatías congénitas no cianógenas con corrección completa	73,6	66,7	72,2	77,3	NS
CIA, CIV, ductus cerrados sin defectos residuales	60	33,3	67,1	59,1	p = 0,030
Portador de marcapasos o DAI	33,7	50	40,5	21,2	p = 0,015
Prolapso mitral leve	49,7	22,2	58,2	47	p = 0,019
<i>Situaciones sin indicación de profilaxis (no riesgo de EI)</i>					
Fibrilación auricular sin cardiopatía estructural	30,1	5,6	36,7	28,8	p = 0,033
Portador de <i>stent</i> coronario	49,7	5,6	67,1	40,9	p < 0,001
<i>Bypass</i> aortocoronario	56,4	0	69,6	56,1	p < 0,001

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; EI: endocarditis infecciosa; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; MAP: médicos de atención primaria; NS: no significativo.

colegios oficiales de dentistas y de médicos de Córdoba, 20 cardiólogos, 80 dentistas y 80 MAP, contestando al cuestionario 173 profesionales (18 cardiólogos, 76 MAP y 79 dentistas). Un 88,3% afirmó que la profilaxis de EI es efectiva, y un 90,8% la realiza en su práctica clínica. Para el total de los encuestados, y en relación con las cardiopatías con riesgo de EI, se observó un alto índice de indicación de profilaxis en los casos recomendados por las guías ESC (prótesis valvulares: 96,9%; endocarditis previa: 97,5%, y cardiopatías congénitas complejas: 88,3%), pero también en las situaciones claramente sin riesgo de EI (*stents* coronarios: 49,7%; *bypass* aorto-coronario: 56,4%; prolapso mitral leve: 49,7%, y fibrilación auricular aislada: 30,1%).

En la tabla 1 se detallan los resultados por cada tipo de profesional sanitario. Se observa que en las indicaciones de profilaxis actualmente establecidas, el 100% de los cardiólogos indican profilaxis, y casi el 90-100% de los MAP y dentistas. En situaciones con indicación antigua, pero no recogida en las actuales guías ESC, como las valvulopatías mitral y aórtica significativas, los MAP y los dentistas indican profilaxis en casi el 90% de los casos, proporción significativamente superior a la de los cardiólogos. En los casos de bajo riesgo de EI, que nunca han tenido una indicación de profilaxis, la proporción de profesionales que indican profilaxis es también elevada, incluso entre los cardiólogos (tabla 1). Y por último, para los pacientes sin riesgo de EI, como los portadores de *stents* coronarios, *bypass* o aquellos que tienen fibrilación auricular sin cardiopatía estructural, entre un 30-70% de los MAP y los dentistas indican profilaxis de EI, por cifras inferiores al 5% entre los cardiólogos (tabla 1).

Los resultados de esta encuesta indican una tendencia a una «sobreindicación» de profilaxis de EI en pacientes no recogidos en las guías de práctica clínica, incluso entre

los cardiólogos. Esto indica una falta de seguimiento de las guías, posiblemente basada en la consideración de que la falta de recomendaciones se debe a la falta de evidencias, y no a la existencia de evidencias en contra del valor de la profilaxis. Pero incluso para pacientes sin ningún riesgo de EI (*stents*, *bypass* coronarios, fibrilación auricular aislada), el porcentaje de los MAP y los dentistas que la indican es elevado, lo que sugiere, además, un desconocimiento de la patogenia de esta enfermedad. Parece necesario mejorar el nivel de conocimiento sobre estos temas de todos los profesionales implicados.

Bibliografía

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128.
- Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336:770-1.
- Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385:1219-28.
- Torres F, Renilla A, Flórez JP, Secades S, Benito EM, de la Hera JM. Grado de conocimiento de la profilaxis de endocarditis infecciosa entre los dentistas españoles. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1134-5.
- González de Molina M, Fernández-Guerrero JC, Azpitarte J. Endocarditis infecciosa. Grado de discordancia entre lo recomendado por las guías clínicas y lo realizado en la práctica. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:793-880.

Francisco Castillo^a, Juan C. Castillo^a, Paula Anguita^{b,c}, Rafael Roldán^d, Paula Gámez^{c,d} y Manuel Anguita^{a,c,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Departamento de Cirugía, Clínica iDental, Madrid, España

^c Clínica cardiológica y dental, Instituto Cardio Dental, Córdoba, España

^d Colegio Oficial de Odontólogos de Córdoba, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.p.anguita.sspa@juntadeandalucia.es (M. Anguita).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.02.009>
0212-6567/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2.- Anguita P, Castillo JC, Herrera M, Anguita M. Análisis de la situación de la profilaxis de endocarditis infecciosa en odontología tras casi una década de guías de práctica clínica: respuesta. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:96.

Document downloaded from <http://www.revcardiol.org/>, day 28/02/2020. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

96

Cartas al Editor / *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):95-98

Análisis de la situación de la profilaxis de la endocarditis infecciosa en odontología tras casi una década de guías de práctica clínica. Respuesta



Paula Anguita^{a,b}, Juan C. Castillo^a, Manuela Herrera^c y Manuel Anguita^{a,b,*}

Prophylaxis of Infective Endocarditis in Dentistry: Analysis of the Situation After Almost a Decade of Clinical Practice Guidelines. Response

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bInstituto Cardiodental, Córdoba, España

^cFacultad de Odontología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Sr. Editor:

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: manuelanguita@secardiologia.es (M. Anguita).

On-line el 3 de septiembre de 2018

Agradecemos el interés y los comentarios de Silva Conde et al. sobre nuestro artículo¹. Efectivamente, dichos autores publicaron en 2012 un artículo en *Revista Española de Cardiología* sobre el seguimiento de las recomendaciones de profilaxis de endocarditis infecciosa (EI) por los odontólogos², con resultado similar al nuestro, realizado 6 años después¹. De hecho, citamos este trabajo en un estudio previo en el que comparábamos las conductas ante la profilaxis de EI de distintos profesionales sanitarios (dentistas, médicos de atención primaria y cardiólogos) en Córdoba³.

Es importante evitar indicaciones de profilaxis para pacientes sin ninguna indicación para ella (fibrilación auricular, *stents*, *bypass* aortocoronario). Sin embargo, con respecto a otras situaciones como las lesiones valvulares nativas o el prolapso mitral, pensamos que hay que ser más cautos, pues varios estudios muy recientes^{4,5} señalan que el riesgo de EI en estas situaciones es alto. En un estudio español⁵, la incidencia de EI por *Streptococcus viridans* fue mayor en pacientes con válvula aórtica bicúspide y prolapso mitral que en aquellos con afecciones de alto o moderado riesgo. Otro estudio incluso indica que la incidencia de EI tras procedimientos invasivos (transfusiones, cirugía coronaria, broncoscopia, diálisis) es alta⁴, lo que contrasta con las recomendaciones actuales de las guías.

Por lo tanto, hay que evitar el abuso de antibióticos en situaciones claramente sin riesgo, pero hay que ser cautos ante la nueva evidencia de que el riesgo de contraer EI en enfermedades cardíacas con riesgo moderado (fundamentalmente lesiones valvulares y cardiopatías congénitas) puede ser más alto de lo hasta ahora conocido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita P, Anguita M, Castillo JC, Gámez P, Bonilla V, Herrera M. Are dentists in our environment correctly following recommended guidelines for prophylaxis of infective endocarditis? *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:86-88.
2. Torres F, Renilla A, Flórez JP, Secades S, Benito EM, de la Hera JM. Knowledge of infective endocarditis prophylaxis among Spanish dentists. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1134-1135.
3. Castillo F, Castillo JC, Anguita P, Roldán R, Gámez P, Anguita M. Do we follow recommendations on infective endocarditis prophylaxis? Differences between health professionals involved. *Aten Primaria*. 2017;49:198-200.
4. Janzky I, Gemes K, Ahnve S, Asgerisson H, Moller J. Invasive procedures associated with development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.532>
5. Zefri-Reiriz I, deAlarcon A, Muñoz P, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2731-2740.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.07.005>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.07.012>
0300-8932/

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

3.- Anguita P, Anguita M, Castillo JC, Gámez P, Bonilla V, Herrera M. ¿Los odontólogos de nuestro medio siguen correctamente las pautas de profilaxis de endocarditis infecciosa recomendadas? Rev Esp Cardiol 2019;72:86-88.

Document downloaded from <http://www.revvespcardiol.org/>, day 26/02/2020. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

86

Carta científica / Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):79-94

especialidades. Una vez producida la cardiotoxicidad, el 27% de los participantes indicaron que a todos los pacientes los evalúa el equipo de cardio-oncología o se los remite a las consultas de cardiología. Sin embargo, el 60% afirmó que remitía al cardiólogo solo a pacientes seleccionados (tabla).

Nuestros resultados reflejan una notable concienciación respecto a las repercusiones negativas de la cardiotoxicidad en la evolución de los pacientes oncológicos. Esto es coherente con lo indicado en encuestas previas, en las que la mayoría de los participantes afirmaron conocer la toxicidad CV derivada de los tratamientos oncológicos^{3,4}. No obstante, el porcentaje de centros en nuestro país que disponen de una unidad de cardio-oncología establecida (12%) es muy inferior al descrito en los hospitales de Estados Unidos (27%)⁵. Dado que en nuestro entorno quienes realizan la evaluación inicial del riesgo de cardiotoxicidad generalmente son especialistas no cardiólogos, es imprescindible el desarrollo de protocolos locales de seguimiento para mejorar la asistencia CV. Nuestra encuesta subraya la necesidad de una estrecha colaboración entre especialistas en procesos neoplásicos y cardiólogos, de una formación más específica y de disponer de más recursos para hacer posible la existencia de una estructura organizada de cardio-oncología.

El porcentaje de respuesta y la distribución heterogénea de los encuestados entre las especialidades fueron las principales limitaciones de nuestro estudio.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los miembros de la Comisión de Trabajo Nacional de Cardio-Oncología de España: Dr. Pascual Marco Vera, Dr. Juan José González Ferrer, Dr. Ángel Montero Luis, Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu, Dr. Sebastia Sabater y Dr. Andrés Iñiguez Romo.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.reeesp.2017.10.051>

Ana Martín-García^{a,b,c,*}, Cristina Mitroi^{a,c}, Ramón García Sanz^{a,d}, Ana Santaballa Bertrán^{a,c}, Meritxell Arenas^{a,f} y Teresa López-Fernández^{a,g} Comisión de Trabajo Nacional de Cardio-Oncología

^aComisión de Trabajo Nacional de Cardio-Oncología Sociedad Española de Cardiología-Sociedad Española de Oncología Médica-Sociedad Española de Oncología Radioterápica-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, España

^bServicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Facultad de Medicina-Universidad de Salamanca, CIBER-CV, Salamanca, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^dServicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto Universitario de Biología Molecular y Celular del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^eServicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario y Politécnico La Fe, Grupo de Investigación Traslacional en Cáncer del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

^fServicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario San Juan de Dios, Universidad Rovira i Virgili (URV), Instituto de Investigación Sanitaria (IISPV), Reus, Tarragona, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, CIBER-CV, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: anamartin.amg@gmail.com (A. Martín-García).

On-line el 23 de febrero de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, et al. Cardio-Oncology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-486.
2. Wang SY, Long JB, Hurria A, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146:411-419.
3. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2739-2746.
4. Sulpher J, Mathur S, Lenihan D, et al. An International Survey of Health Care Providers Involved in the Management of Cancer Patients Exposed to Cardiotoxic Therapy. *J Oncol*. 2015;2015:391848.

<https://doi.org/10.1016/j.reeesp.2017.10.051>
0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

¿Los odontólogos de nuestro medio siguen correctamente las pautas de profilaxis de endocarditis infecciosa recomendadas?



Are Dentists in Our Environment Correctly Following the Recommended Guidelines for Prophylaxis of Infective Endocarditis?

Sr. Editor:

La endocarditis infecciosa (EI) es una grave enfermedad, con tasas de mortalidad muy altas. Por ello, su prevención es fundamental. Hasta la publicación de las guías de práctica clínica (GPC) norteamericana de 2007¹ y europea de 2009², se recomendaba profilaxis de la EI para los pacientes con cardiopatías de alto y moderado riesgo. En las citadas GPC se restringieron las indicaciones a los casos de alto riesgo de EI (EI previa, prótesis valvulares, cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protésico) y solo en determinadas manipulaciones o procedimientos orales^{1,2}. La guía de los NICE británicos de 2008 recomendaron no hacer profilaxis de EI en ninguna

situación³. La última GPC europea de 2015 mantiene las recomendaciones de 2009⁴. Estos cambios pueden producir dudas sobre qué conducta seguir ante el paciente con posible riesgo de EI, lo que ya apuntaba algún estudio previo realizado en España⁵. Nuestro objetivo es describir las conductas actuales de los odontólogos ante estas recomendaciones y analizar si las posturas son homogéneas en 2 provincias españolas.

Se invitó a contestar a un cuestionario sobre profilaxis de EI a 100 dentistas de Córdoba y Sevilla a través del Colegio Oficial de Dentistas de Córdoba y de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. Contestaron de forma completa a la encuesta 142 odontólogos, 62 en Sevilla y 80 en Córdoba (el 71% del total; el 62% en Sevilla y el 80% en Córdoba). Para las comparaciones entre grupos, se utilizó el test de la χ^2 . Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. No hubo diferencias entre ambas provincias en cuanto a la edad (44 ± 9 en Sevilla frente a 45 ± 10 años en Córdoba), los años de profesión (16 ± 5 frente a 17 ± 5 en Córdoba) o el sexo (el 61,3% en Sevilla y el 51,2% en Córdoba eran mujeres; diferencia no significativa). El 95,2% de los encuestados en Sevilla y el 98,8% en Córdoba utilizan profilaxis en su práctica diaria. En la tabla 1A se señalan los procedimientos

Tabla 1

Procedimientos y manipulaciones orodentales para los que se indica o no profilaxis de la endocarditis en un paciente en riesgo con enfermedades cardiacas para las que está indicada o no la profilaxis de la endocarditis cuando se somete al paciente a un procedimiento orodental con riesgo de endocarditis

A. Procedimientos y manipulaciones orodentales	Sevilla	Córdoba	p
<i>Con indicación en las GPC</i>			
Cirugía oral/gingival	96,8%	98,7%	0,410
Implantes dentales	96,8%	100%	0,104
Limpiezas dentales	69,4%	70,9%	0,770
Endodoncias	66,1%	59,5%	0,401
Extracciones piezas dentarias	96,8%	100%	0,104
<i>Sin indicación en las GPC</i>			
Toma de impresiones para prótesis fija o sobre implantes	14,5%	8,9%	0,269
Toma de impresiones para prótesis removible	6,5%	3,8%	0,450
Colocación/ajuste de prótesis removible	8,1%	1,3%	0,054
Colocación brackets de ortodoncia	3,2%	3,8%	0,877
Obturaciones	8,1%	10,1%	0,709
Anestesia local	14,5%	22,8%	0,104
Radiografías intraorales	3,2%	1,3%	0,410
B. Enfermedades cardiacas	Sevilla	Córdoba	p
<i>Actualmente indicadas en las GPC</i>			
Portador de prótesis valvular	96,8%	94,9%	0,613
Endocarditis previa	96,8%	100%	0,104
Cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protésico	90,3%	86,1%	0,185
<i>No indicadas en las actuales GPC, pero con indicación anterior</i>			
Válvulopatía aórtica significativa	87,1%	84,4%	0,598
Válvulopatía mitral significativa	88,7%	84,4%	0,416
Portador de marcapasos o DAI	38,7%	40,5%	0,806
Cardiopatías congénitas con corrección completa	82,3%	72,2%	0,185
<i>Nunca indicadas</i>			
Stent coronario	56,5%	67,1%	0,160
Bypass aortocoronario	67,7%	69,6%	0,736
Prolapso mitral leve	48,4%	58,2%	0,318
CIA, CIV, ductus cerrados sin defectos residuales	66,1%	67,1%	0,823
Fibrilación auricular sin cardiopatía estructural	16,1%	36,7%	0,055

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; GPC: guías de práctica clínica europeas o norteamericanas.

orodentales para los que se indica profilaxis de la EI en un paciente en riesgo. En la mayoría de las situaciones con clara indicación (cirugía, implantes, extracciones, endodoncias) o sin indicación (radiografías, anestesia, retirada de suturas, toma de impresiones para prótesis, colocación de prótesis removible y brackets de ortodoncia), se observa un alto cumplimiento de las recomendaciones, salvo para las endodoncias y limpiezas dentales, infrarecomendadas, y para la anestesia local, sobre-recomendada (tabla 1A).

En la tabla 1B se señalan las enfermedades cardiacas ante las que se haría profilaxis de EI o no en caso de manipulaciones orodentales de riesgo. Destaca que en las 3 indicaciones actualmente establecidas por las GPC norteamericana y europea (prótesis valvulares, EI previas, cardiopatías congénitas cianógenas o reparadas con material protésico), los dentistas en ambas provincias la realizan en muy alta proporción (tabla 1B). En el caso de indicaciones antes admitidas pero ahora desaconsejadas, como las valvulopatías mitral o aórtica significativas, se sigue haciendo en muy alta proporción, como se ve en la tabla 1B. Pero incluso en situaciones sin riesgo o con riesgo muy bajo de EI (bypass aortocoronario, stents, fibrilación auricular aislada, prolapso mitral leve, comunicaciones interventricular e interauricular o ductus cerrados sin defectos) para las que nunca ha habido recomendación de profilaxis de la EI, se realiza en un 50-70% de los casos (tabla 1B) y sin diferencias entre ambas provincias.

En la tabla 2 se señalan las pautas antibióticas utilizadas para la profilaxis de la endocarditis. El 35% de los dentistas en Sevilla y el

36,7% en Córdoba usan una pauta distinta de la recomendada (amoxicilina 2 g 1 h antes en dosis única). Cuando se preguntó acerca de qué microorganismos se esperaba eliminar con la

Tabla 2

Pautas de profilaxis antibióticas utilizadas en pacientes sin alergia o alérgicos a los betalactámicos

	Sevilla	Córdoba	p
<i>Antibiótico de primera opción para no alérgicos a los betalactámicos</i>			
Amoxicilina	71,0%	77,2%	0,396
Amoxicilina-clavulánico	24,2%	22,8%	
Otros (cefalosporinas, clindamicina)	4,8%	0	
<i>Antibiótico de primera opción para alérgicos a los betalactámicos</i>			
Clindamicina	82,3%	67,1%	0,218
Cefalosporinas	4,8%	8,9%	
Otros (amoxicilina, metronidazol)	18,9%	23,0%	
<i>Pauta de dosis de antibiótico</i>			
Dosis única 1 h antes	69,4%	54,4%	0,264
Dos dosis, 1 h antes y 6 h después	16,1%	30,4%	
Otras	14,5%	15,2%	
<i>Dosis de amoxicilina en dosis única</i>			
2 g	64,5%	63,3%	0,229
1 g	24,2%	27,8%	
Otras dosis	11,3%	8,9%	

profilaxis de la EI, solo el 9,7% de los dentistas de Sevilla y el 18,0% de los de Córdoba indicaron que solamente *Streptococcus viridans*, mientras que el 92,3 y el 88%, respectivamente, pensaban que así se eliminaban otros microorganismos, como enterococos, estafilococos y bacilos gramnegativos.

La principal conclusión de nuestro estudio es que hay una notable falta de seguimiento y conocimiento de las recomendaciones actuales sobre profilaxis de la EI entre los odontólogos de nuestro medio, con una sobreutilización en pacientes sin recomendación actual de realizarla y, sobre todo, en situaciones sin riesgo de endocarditis tras manipulaciones dentales (portadores de *stents* coronarios, *bypass* aortocoronarios, prolapso mitral leve o incluso fibrilación auricular sin cardiopatía estructural). Es lo que podría definirse como la ya descrita filosofía del *«por si acaso»*⁶. Con las limitaciones de este estudio, que son las propias de una encuesta de cumplimentación voluntaria, parece que hay un notable desconocimiento entre los dentistas de nuestro medio sobre aspectos importantes de las pautas recomendadas de profilaxis de la EI, que se traducen en un uso excesivo de profilaxis antibióticas en pacientes sin riesgo de endocarditis. Este desconocimiento es similar y homogéneo en las 2 provincias estudiadas. Parece, pues, necesario elaborar estrategias de formación en esta enfermedad para todos los colectivos profesionales implicados, y para ello son imprescindibles la coordinación y la colaboración de todas las sociedades científicas implicadas.

Paula Anguita^{a,b}, Manuel Anguita^{b,c,e}, Juan C. Castillo^c,
Paula Gámez^b, Victoria Bonilla^a y Manuela Herrera^a

^aFacultad de Odontología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^bInstituto Cardiodental, Córdoba, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: manuelanguita@secardiologia.es (M. Anguita).

On-line el 9 de mayo de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. The Task Force for the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of the ESC. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-2413.
3. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336:770-771.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. Task Force for the Management of infective endocarditis of the ESC. 2015 Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075-3128.
5. González de Molina M, Fernández-Guerrero JC, Azpitarte J. Infectious Endocarditis: Degree of Discordance Between Clinical Guidelines Recommendations and Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:793-780.
6. Shaw D, Conway DJ, Pascal's Wager, infective endocarditis and the "no-lose" philosophy in medicine. *Heart*. 2010;96:15-18.

<https://doi.org/10.1016/j.vesp.2018.04.015>

0300-8932/

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.LU. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Implante transaxilar del dispositivo de asistencia circulatoria Impella CP como puente al trasplante cardiaco. Primera experiencia en España



Transaxillary Implantation of the Impella CP Mechanical Circulatory Support Device as a Bridge to Heart Transplant. First Experience in Spain

Sr. Editor:

El número de pacientes que llegan al trasplante cardiaco (TxC) en situación urgente y con dispositivos de asistencia circulatoria ha ido incrementándose con los años¹.

El dispositivo de asistencia ventricular izquierda de corta duración Impella CP (Abiomed; Danvers, Massachusetts, Estados Unidos) es una bomba axial de flujo continuo que, atravesando la válvula aórtica, impulsa la sangre directamente del ventrículo izquierdo hacia la aorta ascendente². El implante convencional es por acceso femoral a través de un catéter de 14 Fr y proporciona un flujo máximo teórico de 4 l/min, aunque *in vivo* no se suele superar los 3,5 l/min. En la ficha técnica el tiempo de asistencia recomendado es < 7 días. Este dispositivo ya se ha empleado con éxito en nuestro país como puente al TxC³. Según el registro de la Organización Nacional de Trasplantes, el 73% de los pacientes en urgencia 0 de TxC esperan al trasplante 10 días o menos⁴; sin embargo, el tiempo en espera de TxC de cada paciente es impredecible y ha ido en aumento los últimos años¹. El acceso femoral obliga a inmovilizar al paciente durante la espera previa al TxC, lo que dificulta la rehabilitación y aumenta el riesgo de complicaciones tras el TxC.

Abiomed ha diseñado un *kit* para el implante transaxilar de los dispositivos Impella 2.5, Impella CP e Impella 5.0. Los estudios en humanos avalan el empleo del Impella 5.0 y el Impella CP para el tratamiento del *shock* cardiogénico⁵, si bien el Impella 5.0 requiere catéteres de mayor calibre (21 Fr), con un potencial riesgo de complicaciones vasculares.

Se presentan 4 casos de pacientes que recibieron un Impella CP como puente al TxC mediante abordaje transaxilar entre marzo y diciembre de 2016, a los que se siguió hasta el 31 de mayo de 2017. Se analizaron la supervivencia, el tiempo de ventilación mecánica después del TxC, los días de estancia en UCI y los eventos adversos como hemorragia o infección. El implante del Impella CP se realizó en quirófano a través de una incisión infraclavicular derecha para exposición de la arteria axilar. Después se realizaba la anastomosis terminolateral de un injerto de dacrón (10 mm) a la arteria, previa heparinización del paciente. A través del injerto, se introdujo el introductor del dispositivo, que se aseguró con el *graft lock*, y se progresó la guía rígida hasta el ventrículo izquierdo. El dispositivo se montó sobre la guía (sistema monorraíl) y se avanzó hasta su correcto posicionamiento, con control por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica (figura A).

Las características de los pacientes y las variables del estudio se muestran en la *tabla*. Se extubó a todos los pacientes después del implante del Impella CP y comenzaron el programa de rehabilitación precoz (cinesiterapia, fisioterapia respiratoria y movimientos activos) durante la asistencia con el dispositivo. La mediana de tiempo de asistencia fue de 13,5 [intervalo intercuartílico, 11,25-15,5] días. La anticoagulación se realizó con una solución de dextrosa al 5% y heparina en concentración de 50 UI/ml. El TxC se realizó con éxito, se dio el alta a los 4 pacientes con una media de estancia en UCI tras el TxC de 7,5 [5,5-9,75] días y una mediana al alta hospitalaria tras el TxC de 29,5 [26-33,5] días. Las principales complicaciones tras el TxC fueron 1 caso de taponamiento cardiaco a los 9 días tras el TxC y 1 ictus isquémico (1 paciente con estenosis carotídea bilateral significativa, que se recuperó sin secuelas). Tras una mediana de seguimiento de 363 días, todos los pacientes estaban vivos y en clase funcional I.

Hasta donde sabemos, se trata de la primera experiencia presentada en España del implante del Impella CP con acceso transaxilar como puente al TxC. Aunque la media de tiempo de asistencia fue superior al recomendado, no se observó disfunción del dispositivo y solo 1 paciente (número 3) presentó al décimo día de asistencia una hemólisis sin repercusión clínica, evidenciada por

4.- Anguita P, Castillo JC, Herrera M, Anguita M. Grado de conocimiento de los ACO y los antiagregantes entre los odontólogos de España: necesidad de mejora. REC_CardioClinics 2019;54:277-279.

REC CARDIOCLINICS. 2019;54(4):277-279

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Cartas al Editor

Grado de conocimiento de los ACO y los antiagregantes entre los odontólogos de España: necesidad de mejora



Level of knowledge of OAC and antiplatelet drugs among dentists in Spain: Need for improvement

Sr. Editor:

Hemos leído con atención el artículo de Bayón et al.¹ publicado recientemente en REC: CardioClinics sobre el grado de conocimiento de los odontólogos en España acerca de los anticoagulantes orales y la fibrilación auricular. Queríamos, en primer lugar, felicitar a los autores por haber tratado este tema, de tanto interés para tantos profesionales y pacientes. El aumento de la complejidad de los procedimientos y tratamientos cardiológicos y la mayor atención prestada por la población a la salud dental han hecho que los odontólogos y los cardiólogos compartan muchos pacientes en la actualidad, y que los odontólogos deban tener notables conocimientos sobre diversos aspectos de la patogenia y de los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades cardíacas. En nuestro entorno se ha realizado un estudio de diseño parecido al de Bayón et al. para evaluar el grado de conocimiento y la conducta de los odontólogos ante la prevención de la endocarditis infecciosa², y concluye que los odontólogos sobreindican la profilaxis antibiótica de endocarditis en situaciones en las que las guías de práctica clínica no la recomiendan. Nosotros hemos realizado recientemente en nuestro medio, en las provincias de Sevilla y Córdoba, una encuesta a 103 odontólogos a los que se envió un cuestionario sobre actuaciones prácticas en pacientes que toman anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios. Bayón et al. concluyen que menos del 60-70% de los odontólogos encuestados conocen los nuevos anticoagulantes orales directos y que existe una gran variabilidad interprofesional en cuanto al uso periprocedimiento de estos fármacos en la atención dental¹. En nuestro estudio, más del 90% de los odontólogos identifican correctamente los fármacos por los que se pregunta cómo anticoagulantes o

antiagregantes, aunque no diferencian tan bien el tipo de cardiopatía en el que se utilizan unos y otros. Por ejemplo, solo el 23% de los encuestados piensa que los antiagregantes se usan básicamente para la enfermedad coronaria (por un 22% que cree que también están indicados en pacientes con fibrilación auricular y prótesis valvulares, y un 55% para ambas situaciones), mientras que, para los anticoagulantes, el 53% considera que se utilizan para la fibrilación auricular y prótesis valvulares, pero el 47% restante piensa que se usan también para la enfermedad coronaria.

Con relación al riesgo de hemorragias de los procedimientos dentales y la suspensión o no del anticoagulante, los odontólogos sobreestiman el riesgo hemorrágico en la mayoría de las situaciones ya que, según el reciente documento de consenso sobre el riesgo hemorrágico del tratamiento antitrombótico realizado conjuntamente por diversas sociedades científicas y publicado por Vivas et al.³, casi ningún tratamiento dental tienen un riesgo hemorrágico alto y, sin embargo, en nuestra encuesta el 95% de los odontólogos considera que el riesgo hemorrágico es alto en casos de cirugía gingival, el 89% en casos de implantes dentales y el 67% en extracciones de piezas dentarias, y que suspenderían el anticoagulante o realizarían tratamiento puente con heparina en estos casos. En cambio, una elevada proporción (por encima del 85-90% de las respuestas) sí conoce los problemas cardiológicos con riesgo tromboembólico alto en caso de suspender el anticoagulante.

Los resultados de nuestra encuesta parecen sugerir un mejor conocimiento de los odontólogos en nuestro medio de los fármacos anticoagulantes, sin embargo, la percepción sobre el riesgo hemorrágico de los procedimientos dentales en pacientes que reciben anticoagulantes orales está

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2018.12.003>.

sobreestimada, lo que puede llevar a un exceso de suspensiones de la medicación en casos en que esto no es necesario. Por ello, estamos de acuerdo con Bayón et al.¹ en que existe un notable margen de mejora en estos temas y que es fundamental el desarrollo conjunto de protocolos y actividades de formación, lideradas por las sociedades científicas correspondientes, que involucren a todos los profesionales implicados. Asimismo, la repetición de estudios como el de Bayón et al.¹ y el nuestro son fundamentales para conocer el grado de mejora y la necesidad de nuevas medidas educacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayón J, Gordo V, Santrás-Alvarez V, Lozano I, Ríos-Vázquez R, González-Juanatey C. Grado de conocimiento de los anticoagulantes orales y la fibrilación auricular entre los odontólogos de España. *REC: CardioClinics*. 2019;54:133-135.
2. Anguita P, Castillo F, Gámez P, et al. Behavior of health professionals concerning the recommendations for prophylaxis for infectious endocarditis in our setting: Are the guidelines followed? *Rev Clin Esp*. 2017;217:79-86.
3. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553-564.

Paula Anguita^{a,b}, Juan C. Castillo^c, Manuela Herrera^b y Manuel Anguita^{c,*}

^a Servicio de Odontología, Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid, España

^b Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

manuel.p.anguita.sspa@juntadeandalucia.es (M. Anguita).
2605-1532/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.06.003>

Grado de conocimiento de los ACO y los antiagregantes entre los odontólogos de España: necesidad de mejora. Respuesta



Level of knowledge of OAC and antiplatelet drugs among dentists in Spain: Need for improvement. Response

Sr. Editor:

Agradecemos el comentario de Anguita et al. a nuestro artículo recientemente publicado en *REC: CardioClinics*¹.

En nuestro estudio, de los 150 odontólogos encuestados en España, el 73% tenían conocimiento sobre los anticoagulantes orales de acción directa, aunque menos del 40% de ellos tenían conocimiento sobre los nombres comerciales de los mismos¹. Estos datos están en la línea de lo publicado por Anguita et al.² en su estudio realizado en el área de Sevilla y Córdoba, donde más del 90% de los odontólogos encuestados identifican correctamente estos fármacos. Un estudio publicado hace años en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA* por Lozano et al., sobre el conocimiento del tratamiento antiagregante en pacientes portadores de stents coronarios por parte de odontólogos españoles, demostró que el clopidogrel era conocido por solo el 21% de los encuestados, una marca comercial por el 60% y la otra por el 45% de ellos³.

Aunque han pasado más de 10 años desde la comercialización del primer anticoagulante oral de acción directa en

España, algunos siguen siendo nuevos, ya que, por ejemplo, solamente han pasado 3 años desde la comercialización de edoxabán. Por otro lado, la baja tasa de uso en nuestro país, con relación a países de nuestro entorno europeo, así como la heterogeneidad en la necesidad de visado y la mayor tasa de autofinanciación en varias comunidades autónomas, podrían ser aspectos que contribuyesen a la diferencia en el grado de conocimiento entre los 2 estudios, al ser el realizado por Anguita et al. en un área restringida de 2 provincias españolas.

En ambos estudios los datos comunicados coinciden en cuanto a la heterogeneidad en el conocimiento de las medidas de manejo del tratamiento anticoagulante en estos pacientes. Esto nos indica que medidas formativas son imprescindibles para implementar las recomendaciones del consenso publicadas en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*⁴, contribuyendo a una mayor reducción de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, así como las derivadas de los propios procedimientos dentales.

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.06.003>.

Available online at www.sciencerepository.org

Science Repository



Research Article

Infective Endocarditis Caused by Oral Microorganisms and Entrance Door and Previous Dental Procedures: Does a Relationship Exists?

Paula Anguita^{1,2}, Juan C. Castillo¹, Martín Ruiz¹, Manuela Herrera², Victoria Bonilla² and Manuel Anguita^{1*}

¹Department of Cardiology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

²Department of Odontology, University of Sevilla, Sevilla, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 4 May, 2020

Accepted: 18 May, 2020

Published: NA

Keywords:

Infective endocarditis
streptococcus viridans
dental procedures

ABSTRACT

There are no recent studies that have evaluated the epidemiological relationship between dental manipulations the etiology of IE by these microorganisms, basically *Streptococcus viridans*. Our objective is to analyse the relationship between these variables and the possible therapeutic implications. For this, we have analysed a prospective single-center series of IE in patients not addicted to parenteral drugs collected and followed between 1987 and 2018. 403 cases of native and late prosthetic IE were diagnosed and followed up in our center. Of them, 91 were produced by oral streptococci (22.6%). The percentage of this microorganism has remained constant throughout the 30 years (24.8% of the cases from 1987-1997, 25% of those from 1998-2007 and 19.1% from 2008-2018. Although there was a history of dental manipulation in a greater proportion in cases of IE due to *Streptococcus viridans* (24% vs. 6.5%, $p < 0.001$), in most cases due to *Streptococcus viridans* (76% of them) there was no previous dental manipulation. In these cases, the infection may be due to the usual daily manipulations of the mouth (brushing, dental floss) or periodontal disease. Given this low sensitivity, it cannot be ruled out that IE is caused by this microorganism in the absence of a history of visiting the dentist, with the implications for empirical antibiotic treatment that this entails.

© 2020 Manuel Anguita. Hosting by Science Repository. All rights reserved.

Introduction

The classic pathogenesis of infective endocarditis (IE) is based on the infection of a previous cardiac lesion by microorganisms originating from bacteremia produced through an entrance door from outside the bloodstream, the typical example being the passage of bacteria from the microoral flora produced during dental procedures and manipulations [1]. This is the basis of the recommendation for endocarditis prophylaxis [2]. However, there are no recent studies that have evaluated the epidemiological relationship between dental manipulations and visits to the dentist and the etiology of IE by these microorganisms, basically *Streptococcus viridans*. Our objective is to analyse the relationship between these variables and the possible therapeutic implications.

For this, we have analysed a prospective single-center series of IE in patients not addicted to parenteral drugs collected and followed between 1987 and 2018. The diagnostic criteria of Von Reyn, Durack and the European Society of Cardiology were used, depending on the time [2, 3]. A history of a visit to the dental office, with orodental procedures, in the 6 months prior to the diagnosis of IE, was prospectively collected in all cases of IE, and this variable was correlated with the causative microorganism. Due to their different pathogenesis, early cases of prosthetic IE were excluded.

Between 1987 and 2018, 403 cases of native and late prosthetic IE were diagnosed and followed up in our center (in addition, there were 59 early prosthetic IE). Of the 403 cases, 91 were produced by *S. Viridans* (22.6%). The percentage of this microorganism has remained constant

*Correspondence to: Manuel Anguita, Department of Cardiology, Hospital Universitario Reina Sofía, C/Damasco. 2. 2º 9. 14004, Córdoba, Spain; Tel: 669635412; E-mail: manuel.p.anguita.sspa@juntadeandalucia.es

throughout the 30 years (24.8% of the cases from 1987-1997, 25% of those from 1998-2007 and 19.1% from 2008-2018, NS) (Figure 1).

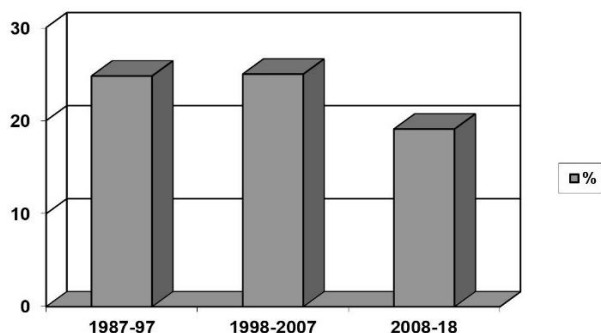


Figure 1: Proportion of endocarditis caused by *Streptococcus viridans* in our hospital during the study period.

Although there was a history of visiting the dentist and oral manipulation in a greater proportion in cases of IE due to *S. viridans* (24% vs. 6.5%, $p < 0.001$), in the vast majority (76%) of cases due to *S. Viridans* there was no previous dental manipulation, while up to 6.5% of IE due to other microorganisms did. Furthermore, 3 cases of early prosthetic IE were caused by *S. viridans*, with no history of visiting the dentist (5.1% of all early prosthetic IE). Thus, the history of a visit to the dentist had a sensitivity of 24%, a specificity of 93%, a positive predictive value of 52% and a negative predictive value of 19% to identify cases of IE due to *S. viridans*. There were no differences between the clinical characteristics, treatment or prognosis of *S. viridans* IE cases with or without a history of visits to the dentist (Table 1).

Table 1: Characteristics of infective endocarditis due to *Streptococcus viridans* with or without history of a visit to dental clinic within previous 6 months in our series.

	Yes (n=22)	No (n= 69)	p
Age (years)	53,63±18,73	53,34 ± (18,62)	0,167
Sex (male)	14 (63,6%)	50 (72,4%)	0,216
Prior endocarditis	1 (4,5%)	0	0,975
Location of infection			0,124
Mitral	10 (45,4%)	35 (50,7%)	
Aortic	12 (54,6%)	34 (49,3%)	
Vegetations in transthoracic echocardiogram	13 (59,1%)	60 (76,8%)	0,681
Vegetations in transoesophageal echocardiogram	80 (98,8)	105 (86,9%)	0,346
Vegetation diameter (mm)	11,13±4,35	11,60 ± (4,23)	0,725
Epidemiological features			
Entrance door			
Dental	22 (100%)	0	<0,001
Respiratory	0	0	0,968
Digestive	1 (4,5%)	2 (2,9%)	0,788
Urinary	1 (4,5%)	1 (1,4%)	0,835
Intravascular catheter	0	0	0,968
Unknown	0	66 (95,6%)	<0,001
Underlying cardiac lesion			0,351
Rheumatic	6 (27,3%)	18 (14,5%)	
Congenital	5 (22,7%)	16 (23,2%3)	
Degenerative	7 (31,8%)	19 (27,5%)	
No cardiac lesion	4 (18,2%)	16 (23,2%)	
Permanent vesical caterer	3 (2,8)	0 (0,0)	0,266
Endocarditis related to sanitary assistance	38 (36,1)	13 (9,6)	<0,001
Nosocomial	10 (9,5)	1 (0,7)	0,042
Nosohusial	28 (26,6)	12 (8,8)	0,035
Complications, mortality and surgery			
Severe complications (overall)	87 (83,6)	103 (76,3)	0,143
Type of complications			
Herat failure/Valvular dysfunction	66 (63,4)	74 (54,4)	0,159
Embolisms	21 (20,2)	34 (25,0)	0,380
Central nervous system	25 (24)	25 (18,4)	0,285
Uncontrolled infection	24(23,1)	21 (15,4)	0,133
Acute renal failure	10 (9,6)	8 (5,9)	0,277
Intracardiac abscess	18 (17,5)	22 (16,2)	0,790
Cardiac surgery during active phase of endocarditis			
Urgent/Emergent	20 (19,2)	29 (21,3)	0,714

Elective	43 (41,3)	53 (39,0)	0,697
Overall	63 (60,5)	82 (60,3)	0,985
Early in-hospital mortality	32 (30,8)	30 (22,1)	0,172

From our results it is possible to conclude that although the antecedent of a visit to the dentist in the previous 6 months is more frequent in cases of IE due to *S. viridans*, three-quarters of these IE did not have such antecedent, the infection may be due to the usual daily manipulations of the mouth (brushing, dental floss) or periodontal disease [4, 5]. Given this low sensitivity, it cannot be ruled out that IE is caused by this microorganism in the absence of a history of visiting the dentist, with the implications for empirical antibiotic treatment that this entails [3].

Disclosure

None.

REFERENCES

- Castillo JC, Anguita M, Ruiz M, Peña L, Santisteban M et al. (2011) Changing epidemiology of native valve infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 64: 594-598. [[Crossref](#)]
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 96: 200-209. [[Crossref](#)]
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP et al. (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36: 3075-3128. [[Crossref](#)]
- Dhotre SV, Davane MS, Nagoba BS (2017) Periodontitis, Bacteremia and Infective Endocarditis: A Review Study. *Arch Pediatr Infect Dis* 5: e41067.
- Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J et al. (2009) Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 140: 1238-1244. [[Crossref](#)]