

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Relevancia de la fibrilación auricular en la
endocarditis infecciosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Ferrera Durán

DIRECTORES

**Carlos Macaya Miguel
Isidre Vilacosta**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**RELEVANCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA
ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Ferrera Durán

Madrid, 2015

D. CARLOS MACAYA MIGUEL, Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos

D. ISIDRE VILACOSTA, Doctor en Medicina, profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICAN:

Que Don Carlos Ferrera Durán, licenciado en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada “Relevancia de la fibrilación auricular en la endocarditis infecciosa”.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid a 1 de Septiembre de dos mil quince.

Dr. CARLOS MACAYA MIGUEL

Dr. ISIDRE VILACOSTA

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Isidre Vilacosta, por ejercer la labor de mentor. Por constituir un ejemplo a seguir en lo personal y en lo profesional, por transmitirme a lo largo de estos años su ilusión, su entusiasmo, su dedicación y su exquisitez en el ejercicio de la profesión de médico e investigador.

Al Doctor Macaya, por mantener la excelencia dentro del Servicio. Por su confianza, por guiarnos, exigirnos y empujarnos a ser mejores cardiólogos.

A mi familia, a mis padres, hermanos, tíos y abuelos. Por su paciencia, por su apoyo incondicional, por ser partícipes de cada éxito, por no cesar su entrega en cada tropiezo, por su dedicación plena.

A mis profesores, en especial al Prof. Luis Álvarez-Sala, por ser capaz de imprimir el amor a esta profesión. Por compartir su experiencia y fomentar mi afán por el conocimiento.

A mis amigos David, Álvaro, Javier, Juan, Fernando, Víctor, Rodrigo y Carlos por su apoyo, por su tiempo, por ser fuente constante de alegría.

A todos los miembros del Grupo para el estudio de la endocarditis de los tres centros, sin los cuales este trabajo no habría sido posible. En especial a la Dra. Carmen Olmos, tutora, compañera y amiga con la que he trabajado tan estrechamente durante estos años, al Dr. David Vivas y la Dra. Cristina Sánchez, por su entusiasmo, su apoyo y su ayuda. A la Dra. Cristina Fernández, por su inestimable ayuda y su paciencia.

A Virginia, por todo. Por su admiración, por su entrega. Por mantener el equilibrio necesario e impulsarme en todos los proyectos, por seguirme en cada paso.

*Vivir no es solo existir, sino existir y crear,
saber gozar y sufrir, y no dormir sin soñar.
Descansar, es empezar a morir.*

Dr. Gregorio Marañón, médico y escritor español (1887-1960)

**RELEVANCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA
ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

Índice

ÍNDICE

ABREVIATURAS	p. 9
ENDOCARDITIS INFECCIOSA. Introducción	p. 11
1. Definición	p. 12
2. Epidemiología	p. 12
3. Perfil microbiológico	p. 15
4. Fisiopatología de la endocarditis	p. 18
5. Anatomía patológica de las lesiones de la endocarditis	p. 22
6. Cuadro clínico de la endocarditis infecciosa	p. 24
7. Diagnóstico de la endocarditis	p. 30
8. Tratamiento de la endocarditis	p. 34
9. Pronóstico de la endocarditis	p. 42
FIBRILACIÓN AURICULAR. Introducción	p. 45
1. Concepto de fibrilación auricular. Tipos	p. 46
2. Epidemiología de la fibrilación auricular	p. 48
3. La fibrilación auricular como complicación de otros procesos	p. 49
MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS	p. 52
HIPÓTESIS	p. 55
OBJETIVOS	p. 57
PACIENTES Y MÉTODOS	p. 59
1. Selección de la población de estudio	p. 60
2. Definición de términos	p. 62
3. Consideraciones éticas	p. 70
4. Análisis estadístico	p. 71

RESULTADOS	p. 72
1. Características epidemiológicas y clínicas	p. 73
2. Perfil microbiológico	p. 76
3. Hallazgos ecocardiográficos	p. 76
4. Evolución intrahospitalaria	p. 77
5. Análisis multivariable para insuficiencia cardíaca	p. 80
6. Análisis multivariable para mortalidad	p. 80
DISCUSIÓN	p. 83
1. Importancia de las variables demográficas y la presencia de comorbilidades en el desarrollo de fibrilación auricular	p.84
2. Papel de la sepsis y la inflamación en la génesis de la fibrilación auricular	p. 86
3. Repercusión de la fibrilación auricular en el riesgo de embolias en el contexto de la endocarditis	p. 88
4. Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en la endocarditis infecciosa	p. 90
5. Impacto de la fibrilación auricular en el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con endocarditis infecciosa	p. 93
6. Limitaciones del estudio	p. 94
CONCLUSIONES	p. 95
SUMMARY	p. 97
BIBLIOGRAFÍA	p. 108
ANEXOS	p. 126

Abreviaturas

ABREVIATURAS

ECG	Electrocardiograma
EI	Endocarditis infecciosa
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE	Ecocardiograma transesofágico
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FA	Fibrilación auricular
FAN	Fibrilación auricular de nueva aparición
FAP	Fibrilación auricular previa
IC	Intervalo de confianza
OR	Odds ratio
RS	Ritmo sinusal
UCI	Unidad de cuidados intensivos

ENDOCARDITIS

INFECCIOSA

Introducción

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Definición

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana que afecta a la superficie endotelial del corazón y al material protésico intracardiaco. Las estructuras afectadas con mayor frecuencia son las válvulas cardiacas, sin embargo puede asentar sobre otras localizaciones como las cuerdas tendinosas, defectos del tabique o el propio endocardio mural. Las infecciones localizadas sobre comunicaciones arteriovenosas o la coartación de aorta se comportan como una EI, aunque son endarteritis en sentido estricto.

Epidemiología

Desde su primera descripción en el año 1554 de manos del matemático y astrónomo Jean François Fernel en su libro *Medicina* (1), y su posterior caracterización anatomopatológica por Sir William Osler en 1885 (2) la epidemiología de la EI ha estado sometida a una constante evolución.

Clásicamente, la EI se consideró una enfermedad de varones jóvenes, afectos de valvulopatía reumática (2,3), sin embargo, son varias las razones que explican el cambio en el perfil epidemiológico de la enfermedad durante el pasado siglo XX. La generalización en el empleo de la penicilina condicionó la disminución de la incidencia de fiebre reumática en EE.UU. y Europa. Este aspecto trajo consigo una notable reducción en la incidencia de EI estreptocócica que pasó de ser la causa principal, 39-76% de los casos, en la era preantibiótica a una minoría de casos en la actualidad (4). Por otra parte, la sistematización de la cirugía cardiaca, y en concreto la cirugía de sustitución valvular trajo consigo la mejoría en el pronóstico de las enfermedades valvulares y también de la EI. Lamentablemente, supuso la aparición de una nueva forma de EI que asienta sobre las prótesis valvulares y supone hasta un 13-22% de los casos de EI en la actualidad (5,6). La endocarditis nosocomial no solo es consecuencia de la adquisición de la infección durante el acto

quirúrgico sino que, con la extensión en el uso de procedimientos invasivos hospitalarios, tales como el empleo de catéteres para diferentes propósitos así como sondajes urinarios, el porcentaje de pacientes que adquieren la infección en relación con bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios es cada vez mayor **(7,8)**.

Dos aspectos poblacionales han jugado un papel importante en la epidemiología de la EI en los países desarrollados. Durante la década de los 80 en España, el creciente número de adictos a drogas por vía parenteral condicionó un notable incremento de los episodios de endocarditis, fundamentalmente derechas, con asiento sobre la válvula tricúspide en su mayoría **(9)**, cuyo pronóstico y características clínicas difieren de las de la EI izquierda. Finalmente, el incremento en la esperanza de vida ha provocado un aumento del número de pacientes afectados de valvulopatías degenerativas que han desplazado a la reumática como causa fundamental de la degeneración valvular. La incidencia de la EI se incrementa con la edad **(10)**, posiblemente como consecuencia de la elevada prevalencia de enfermedad valvular degenerativa, y prótesis valvulares, así como del uso cada vez más frecuente de procedimientos invasivos en pacientes de edad avanzada.

Un aspecto destacable de la EI es que, pese a los cambios en su perfil epidemiológico, las cifras de mortalidad en relación con esta enfermedad han permanecido estables en las últimas décadas. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con EI se sitúa entre el 20-30% según las distintas series **(13,10,11)**

La incidencia de la EI se estima entre 3,1 y 7,9 casos por 100.000 habitantes y año **(10,12)**. No existen en la actualidad estudios poblacionales sobre EI en España, por lo que no es posible conocer la incidencia exacta de esta enfermedad en nuestro medio. La incidencia es mayor en varones en una proporción 1,5-3:1, que se mantiene en las franjas de mayor edad **(3, 5)**.

Es difícil obtener una aproximación global de la epidemiología de la EI, fundamentalmente debido a la escasez de estudios poblacionales, la mayoría de los cuales se centran además en áreas concretas con características diferenciales **(5,10)**. A esto se le une la ausencia de uniformidad en el abordaje

terapéutico de los pacientes con EI. Con el propósito de obtener una imagen general del perfil epidemiológico, clínico y microbiológico de la EI se llevó a cabo, durante los años 2000 a 2005, un estudio prospectivo multinacional (ICE-PCS). Se incluyeron un total de 2781 episodios de EI procedentes de 58 centros en 25 países de todo el mundo (3). De los resultados de este estudio se desprende que en la actualidad, la mayoría de los episodios de EI continúan asentando sobre válvulas nativas (72% de los episodios), siendo el principal factor predisponente la valvulopatía de origen degenerativo. La valvulopatía de origen reumático estuvo presente tan sólo en el 3% de los episodios. Se registraron algunas diferencias en cuanto a las comorbilidades y factores predisponentes entre los países participantes. La diabetes fue la enfermedad subyacente más prevalente (16%), aunque el porcentaje de diabéticos fue significativamente superior en Norteamérica en comparación con otras regiones. Entre el 25-30% de los pacientes habían sido sometidos a algún procedimiento invasivo en los 60 días previos al episodio de EI. El uso de catéteres intravenosos de forma crónica fue frecuente en la población de estudio, fundamentalmente en Norteamérica, donde estuvo presente en un 25% de los episodios, en comparación con el 5% en el resto de regiones.

Uno de los principales cambios en el abordaje de la endocarditis infecciosa durante la última década, con potencial efecto en la epidemiología de la enfermedad, se sitúa en la profilaxis de la infección, concretamente en la administración de antibióticos previamente a la realización de determinados procedimientos. Existe gran variabilidad en la incidencia de bacteriemia asociada a los procedimientos dentales (13). Por otro lado, se han documentado episodios frecuentes de bacteriemia asociados a actividades de la vida diaria (cepillado dental, mascar chicle, etc.) (14), que hacen posible que muchos casos de EI puedan estar en relación con estos episodios de bacteriemia asociados a actividades diarias. La evidencia científica a favor del uso de profilaxis antibiótica en la prevención de la EI asociada a procedimientos dentales es escasa y con resultados contradictorios (15,16). Además, dada la baja incidencia de la enfermedad en relación al número de procedimientos sería necesario administrar profilaxis antibiótica a un elevado número de pacientes para prevenir un reducido número de casos (17). Las

actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (18), sólo recomiendan la administración de profilaxis antibiótica en pacientes de riesgo (portadores de prótesis cardíacas, episodio de EI previa, cardiopatías congénitas complejas) para los procedimientos dentales que impliquen perforación de la mucosa oral o manipulación de encías. Se eliminó la indicación en otros procedimientos respiratorios, genitourinarios o gastrointestinales, así como la destinada a aquellos pacientes con valvulopatías degenerativas. Las guías NICE, redactadas en el Reino Unido (19) avanzaron aún más en este sentido y no recomiendan el empleo de profilaxis antibiótica en ningún caso. A pesar de los cambios en las recomendaciones para la profilaxis antibiótica no se ha registrado un incremento en la incidencia de EI por estreptococos orales (20).

Existe un grupo poblacional que merece mención especial, se trata de la EI en pacientes ancianos. La importancia radica en la incidencia creciente como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población y en la dificultad que entraña en este grupo el diagnóstico de la enfermedad y la toma de decisiones terapéuticas (21). No existe consenso en cuanto a si la edad es un factor independiente de mayor mortalidad en la EI. Los estudios al respecto son escasos y los resultados discrepantes. En un estudio multinacional se observó que la edad superior a 65 años constituyó un factor independiente de mortalidad (22), sin embargo en un estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo encontramos que, pese a que existía una tendencia hacia un incremento de la mortalidad en pacientes ancianos, estas diferencias se debían fundamentalmente al grupo de pacientes que recibían cirugía. La mortalidad en pacientes que no precisaron cirugía fue similar en los diferentes grupos de edad (23).

Perfil microbiológico

La EI puede estar producida por una extensa variedad de microorganismos. Sin embargo, el 70-80% de los casos de EI están en relación con tres grandes grupos bacterianos, con la cualidad común de su elevada adherencia a la superficie endocárdica y a los trombos fibrinoplaquetarios:

estreptococos, estafilococos y enterococos (3). En la actualidad *S. aureus* constituye el microorganismo más frecuentemente aislado en los episodios de EI, seguido por los estreptococos del grupo viridans y los estafilococos coagulasa negativos (3, 24).

A continuación, se analizan brevemente las características diferenciales de los principales microorganismos implicados en la etiología de la EI.

Estafilococos

En la actualidad los estafilococos constituyen el grupo microbiológico más frecuente en la etiología de la EI (3,7,18).

Dentro de este grupo *S. aureus* constituye el microorganismo más importante, responsable de hasta un 30% de los casos de EI (3,7). Más de una cuarta parte de los mismos están en relación con la infección asociada a cuidados sanitarios (7). Los episodios de EI por *S. aureus* asociada a cuidados sanitarios muestran además un peor pronóstico y mayor mortalidad, con menores tasas de cirugía. Este hecho se debe probablemente a que se trata de pacientes de edad mayor, con mayor porcentaje de comorbilidades y complicaciones asociadas a la EI (3).

Un grupo creciente dentro de los *S. aureus* son las cepas resistentes a meticilina, la mayoría de las cuales son de origen nosocomial (3). Los episodios de EI causados por cepas resistentes a la meticilina se asocian con mayores tasas de infección persistente y peor pronóstico.

La EI por *S. aureus* cursa habitualmente con importante destrucción valvular, formación de abscesos y embolias sépticas. Gracias a la expresión en su superficie de proteínas adherentes, *S. aureus* es capaz de afectar a válvulas anatómicamente normales, donde el curso es habitualmente agudo, con mayor incidencia de shock séptico y mayor mortalidad (25).

Los estafilococos coagulasa negativos son una casusa frecuente de EI sobre válvula protésica, fundamentalmente durante el primer año tras la intervención (6). Sin embargo, algunos estudios han señalado a este grupo microbiológico como una causa emergente de EI sobre válvula nativa (26, 27).

S. epidermidis es el estafilococo coagulasa-negativo más frecuentemente aislado, pero también se han descrito casos de EI por muchas otras especies: *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. lugdunensis*, etc. Este último suele cursar de forma más virulenta.

Estreptococos

Los estreptococos orales del grupo *viridans* forman un grupo complejo de microorganismos entre los que se incluyen especies como *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, y *Gemella morbillorum*, como los más frecuentes. Suelen ser sensibles a la penicilina, aunque son cada vez más comunes los gérmenes con sensibilidad intermedia, o resistentes a penicilina.

Streptococcus bovis es una especie comensal en el tracto gastrointestinal de los seres humanos. Los episodios de EI causados por *S. bovis* se han relacionado con enfermedades del aparato digestivo, fundamentalmente cáncer de colon (28).

S. agalactiae forma parte de la flora normal de la orofaringe, vagina y uretra en el 10% de la población. En la actualidad se asocia a EI en pacientes ancianos con comorbilidades (principalmente diabetes, neoplasias y hepatopatías) y valvulopatía izquierda (29).

Los enterococos forman parte de los estreptococos del grupo D y son causa de un 10% de los episodios de EI (3). El enterococo que con mayor frecuencia causa EI es *E. faecalis*, y el más virulento, *E. faecium*. La EI por enterococos ocurre principalmente en pacientes de edad avanzada y en relación con patología gastrointestinal o manipulación del aparato urinario (30). La elevada mortalidad asociada a los episodios de EI por *E. faecium* se justifica en parte por la dificultad en el tratamiento, pues es resistente a muchos antibióticos.

Otros microorganismos menos frecuentes

Los bacilos gramnegativos son causantes de aproximadamente el 2% de los episodios de EI. Son factores de riesgo para su adquisición el uso de drogas por vía parenteral y los cuidados sanitarios. Son en general infecciones

graves y de difícil tratamiento antibiótico, y requieren la ayuda de la cirugía para su curación.

Las bacterias anaerobias se aíslan con escasa frecuencia en los episodios de EI. En la mayoría de los casos se trata de EI polimicrobianas. La EI causada por hongos es infrecuente, y suele ocurrir en pacientes adictos a drogas por vía parenteral, en postquirúrgicos y en pacientes inmunodeprimidos. Se asocian con un peor pronóstico por las voluminosas vegetaciones que producen, la elevada frecuencia de embolias y la baja penetración de los antifúngicos en la vegetación.

Endocarditis con hemocultivos negativos

Los casos de EI con hemocultivos negativos suponen entre un 2,5% y un 31% del total de episodios de EI según las distintas series (**10, 11, 31**). Tres son las razones principales que justifican la existencia de hemocultivos negativos en los pacientes con EI izquierda: cuando el microorganismo responsable tiene un crecimiento lento (*Propionibacterium acnes*, etc.) o requiere medios especiales de cultivo (*Coxiella*, *Bartonella*, *Tropheryma whipplei*, etc.), la endocarditis por hongos (*Aspergillus*, etc.) y la administración de antibióticos en los días previos a la extracción de los hemocultivos. Para muchos autores, esta última es la causa más importante de EI con hemocultivos negativos (**10, 32, 33**). Sin embargo en una serie de pacientes de nuestro grupo (**11**) no hubo diferencias en la administración previa de antibióticos entre el grupo de EI con hemocultivos negativos y los casos con hemocultivos positivos (34,3% frente a 30%, $p=0,812$).

Fisiopatología de la endocarditis

La superficie endotelial normal muestra elevada resistencia a la infección. Tradicionalmente se sostenía que el inicio de la endocarditis estaba marcado por la aparición de vegetaciones trombóticas no bacterianas, generadas por acumulación de plaquetas y fibrina sobre el endocardio dañado. Sin embargo, el desarrollo de EI sobre válvulas aparentemente sanas (**25**)

sugiere que existen ciertos microorganismos capaces de generar infección sobre superficies endoteliales intactas.

La capacidad de un microorganismo para adherirse a las superficies determina en gran medida su patogenicidad. Los estreptococos del grupo *viridans* y los estafilococos, frecuentes causantes de EI, muestran propiedades adhesivas gracias a la expresión en su superficie de exopolisacáridos que permiten la formación de biocapas (34). Las biocapas son una forma frecuente de crecimiento bacteriano cuya formación se desarrolla en tres fases. En la etapa más precoz, sólo existen microorganismos sobre la superficie endotelial. En las etapas siguientes, intermedia y de maduración, aparece el material extracelular, que se incrementa de forma progresiva hasta cubrir por completo las colonias. Esta forma de crecimiento permite la supervivencia de las bacterias en un medio hostil (34). Son muchas las infecciones en las que se identifican estas estructuras, entre ellas cabe destacar las asociadas a catéteres intravasculares y las EI sobre prótesis valvulares (34).

Otro de los factores clave en la génesis de la infección endotelial asienta en la adhesión de las bacterias a los componentes subendoteliales. Así, tras la lesión en el endotelio se exponen en la superficie una serie de proteínas subendoteliales (colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina) que pueden servir como receptores de anclaje de los microorganismos. Algunos pacientes sin embargo, no muestran cardiopatía predisponente. En este grupo, la adherencia podría ocurrir directamente entre los microorganismos y las células cardíacas. Son varios los mecanismos descritos para la unión microorganismo-célula. Los estafilococos por ejemplo, pueden adherirse a las células endoteliales a través de la interacción ligando-receptor. También las proteínas plasmáticas pueden actuar como enlace entre las bacterias y la superficie endotelial. El fibrinógeno parece jugar un papel fundamental en la patogenia de la EI por *S. aureus* al actuar como puente entre el microorganismo y la superficie valvular (35).

El desarrollo de la endocarditis es, en muchos casos, el resultado de la combinación de un daño endotelial previo (cardiopatía predisponente), un estado de hipercoagulabilidad, la alteración del sistema inmune del paciente,

los factores de virulencia de los microorganismos (proteínas de superficie y toxinas) y el foco de sepsis que ha causado la bacteriemia. Clásicamente, las vegetaciones suelen asentar en los lugares donde se produce una lesión anatómica secundaria al flujo turbulento transvalvular, sobre todo a nivel de la cara auricular de las válvulas aurículo-ventriculares, y en el lado ventricular de las válvulas semilunares (36). En estas localizaciones, la elevada velocidad de la sangre y la baja presión lateral favorecen el depósito de fibrina y plaquetas, y el contacto continuo de las bacterias con el endotelio (**Figura 1**). Es posible que este concepto se mantenga en las fases más precoces de la enfermedad, sin embargo en el momento del diagnóstico por ecocardiografía y en el material obtenido en cirugía, lo más frecuente es encontrar vegetaciones a ambos lados de los velos valvulares.

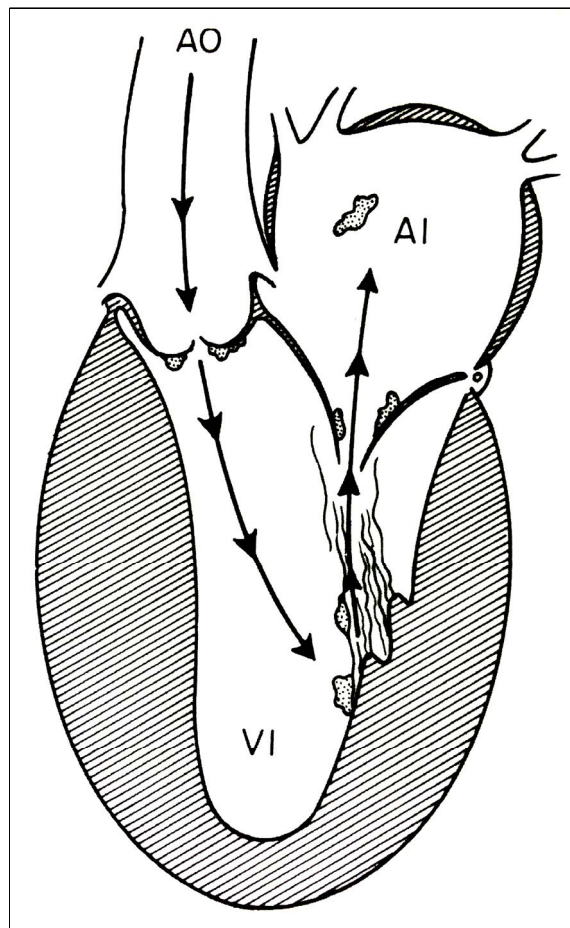


Figura 1. Esquema de la distribución clásica de las vegetaciones según factores hemodinámicos. Las flechas indican la dirección anormal del flujo sanguíneo en la insuficiencia aórtica y mitral. AI: aurícula izquierda; AO: aorta; VI: ventrículo izquierdo. Tomado de Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, editores. Endocarditis infecciosa. Barcelona: Prous Science; 2002, con permiso.

Dentro de los mecanismos centrales implicados en la fisiopatología de la EI, la interacción de los microorganismos con las plaquetas y las modificaciones plaquetarias que resultan de esta unión se ha propuesto como un proceso esencial. Esta interacción parece desarrollarse en cuatro fases: contacto, cambio de forma, agregación precoz y agregación irreversible (37).

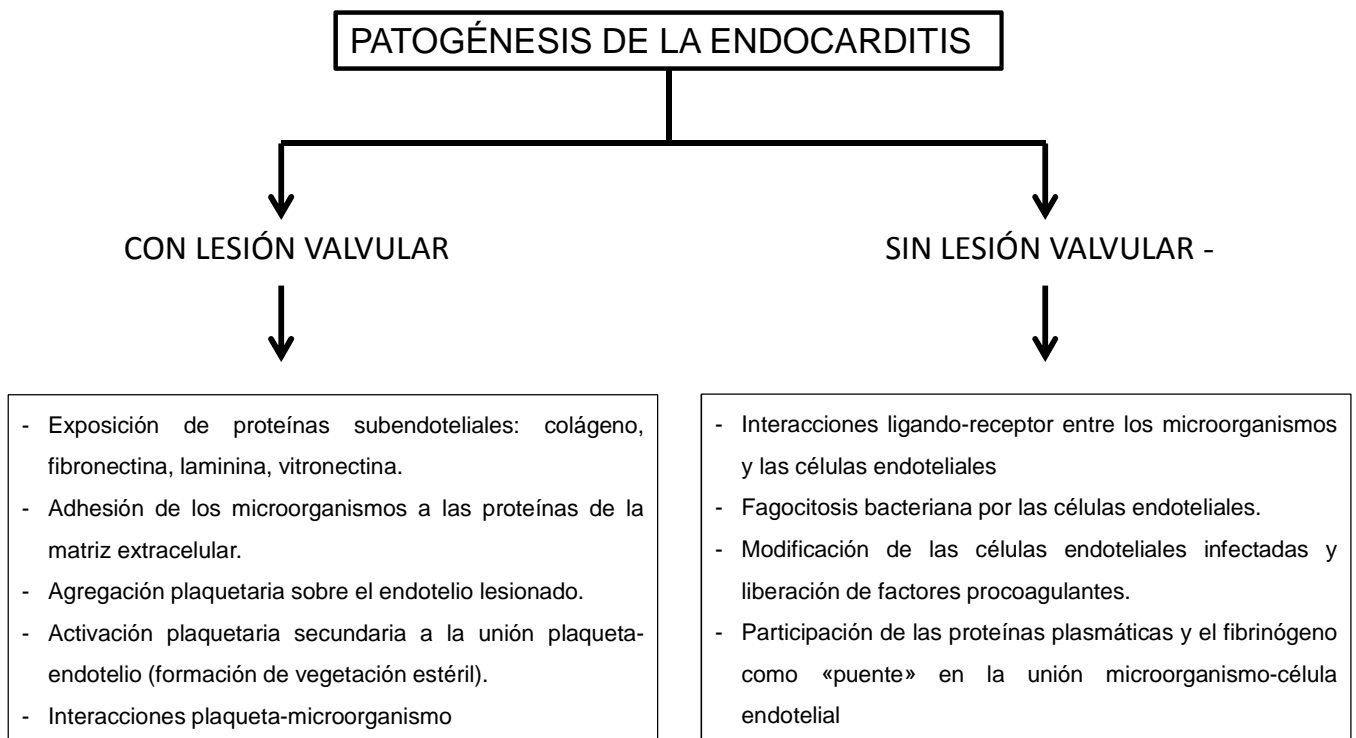


Figura 2. Esquema de la patogenia de la endocarditis sobre estructuras valvulares con y sin lesión endotelial.

La capacidad de ciertas bacterias para ocasionar EI está ligada con su capacidad de interacción con las plaquetas. En esta línea, los cocos grampositivos, como *S.aureus* tienen gran capacidad de estimulación plaquetaria (37), mientras que otros agentes menos comunes en la EI muestran menor capacidad para interactuar con las plaquetas (35). Son diversos los mecanismos de interacción entre plaquetas y microorganismos, entre los que se incluyen la interacción mediada por inmunoglobulinas séricas, la interacción directa entre los componentes de la pared bacteriana y la superficie plaquetaria, así como la unión indirecta en la que intervienen elementos

“puente” como el fibrinógeno, la fibronectina y la laminina, para los cuales las plaquetas activadas muestran receptores de superficie **(35, 38) (Figura 2)**.

El ciclo de adherencia, crecimiento del microorganismo, y depósito de plaquetas y fibrina se repite de forma indefinida, a medida que crece la vegetación, perpetuando la infección.

Anatomía patológica de las lesiones en la endocarditis

La comprensión adecuada de una enfermedad parte del conocimiento de las lesiones que la caracterizan. La vegetación constituye la lesión anatómica fundamental de la EI **(Figura 3)**. Desde el punto de vista anatomopatológico se compone esencialmente de acumulaciones de fibrina y plaquetas además de microorganismos y células inflamatorias. En la fase aguda de la vegetación los microorganismos son más fácilmente visibles en las preparaciones histológicas, y en el infiltrado inflamatorio predominan los polimorfonucleares. Sin embargo, la vegetación es una estructura dinámica, y a medida que se cronifica los microorganismos son más escasos, los linfocitos son las células inflamatorias predominantes y pueden aparecer otros elementos como capilares y fibroblastos **(39,40)**.

La afectación endocárdica de las válvulas cardiacas puede ocasionar necrosis, destrucción e incluso rotura de los velos. Las perforaciones a nivel de los velos **(Figura 4)** son lesiones muy sugerentes de endocarditis presente o pasada. Los pseudoaneurismas valvulares son también resultado de la infección y necrosis valvular. Las complicaciones perianulares, abscesos y pseudoaneurismas, son hallazgos característicos en el curso de la EI, que ocurren con una frecuencia que oscila entre el 29 y 55% de los episodios en las EI sobre válvula nativa y protésica, respectivamente **(41, 42)**. Es frecuente que las complicaciones perianulares asienten sobre zonas de tejido con mayor debilidad, tal es el caso de la continuidad mitroaórtica, adyacente a la región del seno coronario izquierdo. El absceso se define como una zona de necrosis con contenido purulento rodeado por una cápsula fibrosa, sin comunicación con la luz vascular. Los pseudoaneurismas, por el contrario, son

cavidades abiertas, en contacto con la sangre. Por tanto, el drenaje espontáneo de un absceso puede conducir a la formación de un pseudoaneurisma, aunque estos pueden constituirse directamente como resultado de la infección por disección de las paredes que limitan las cavidades cardiacas, sobre todo a nivel de la pared aórtica (43,44).

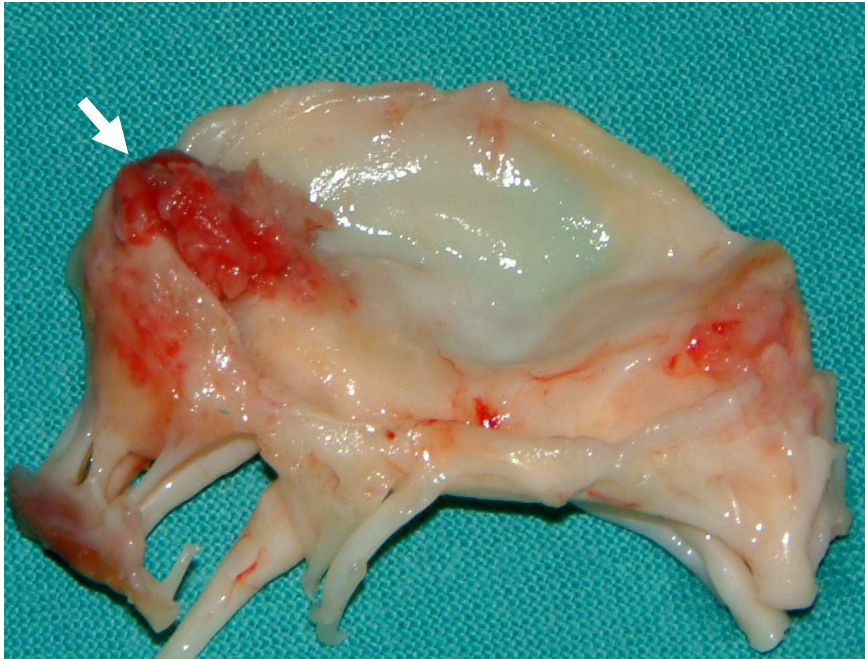


Figura 3. Pieza quirúrgica en la que se muestra una vegetación (flecha) sobre el velo anterior mitral de una válvula reumática

En el caso particular de las endocarditis protésicas, la infección de prótesis mecánicas suele afectar al anillo protésico en forma de perianulitis, conduciendo en muchos casos a la aparición de complicaciones perianulares y a dehiscencia de la prótesis (45). Por el contrario, en las EI sobre prótesis biológicas la infección afecta tanto a los velos (valvulitis) como al anillo (anulitis). A menudo se producen lesiones valvulares por desgarramiento, perforación y hasta destrucción completa de los velos de la prótesis, provocando insuficiencias valvulares (**Figura 5**).

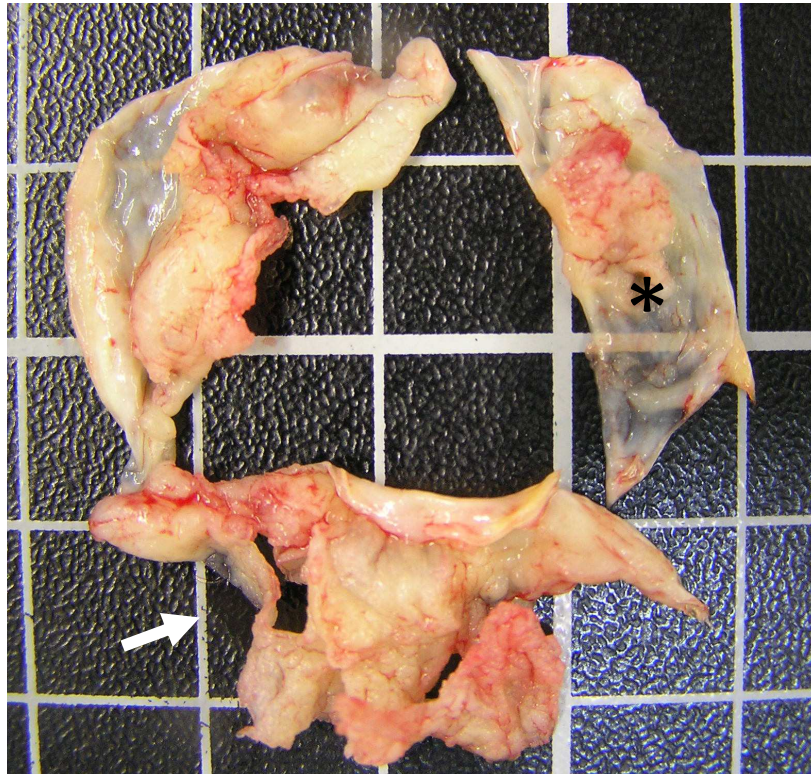


Figura 4. Pieza quirúrgica en la que se muestra la perforación (flecha) de un velo valvular aórtico ocasionada por endocarditis, así como múltiples vegetaciones (asterisco)

Cuadro clínico de la endocarditis infecciosa

Una característica principal de la EI es la gran variabilidad de manifestaciones clínicas y formas de presentación de la enfermedad. Si bien la presencia de fiebre unida a un soplo cardiaco de nueva aparición y la existencia de otras manifestaciones clínicas es muy sugerente de EI, en muchos otros casos los pacientes presentan un síndrome incompleto o una complicación precoz que puede enmascarar y retrasar el diagnóstico de la enfermedad. Existen además otras entidades clínicas como las vasculitis, las colagenopatías y las infecciones de otras localizaciones que se pueden presentar con un cuadro clínico similar y plantear dificultades en el diagnóstico.

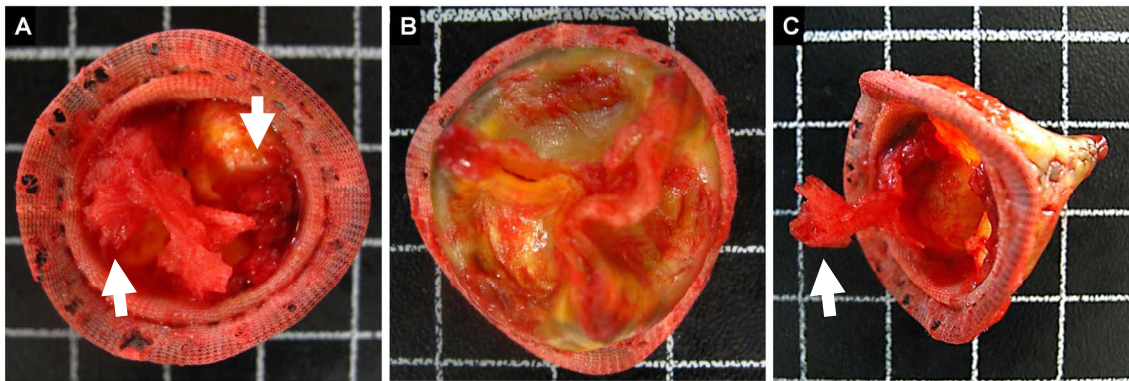


Figura 5. Prótesis biológica aórtica con afectación endocárdica. A. Pieza anatómica correspondiente a una prótesis biológica aórtica vista desde la cara aórtica en la que es posible observar importante afectación de los tres velos valvulares con presencia de inflamación, y vegetaciones de distintos tamaños (flechas). B. Cara ventricular de la prótesis biológica en la que se muestra la afectación de los tres velos valvulares con degeneración y deformación de los mismos con algunas porciones sanas dentro del velo. C. Vista de perfil en la que se muestra una vegetación de gran tamaño adherida a uno de los velos valvulares, de aspecto pediculado.

Clasificación temporal de la EI

La clasificación de las EI en agudas, subagudas y crónicas tiene interés clínico y orienta al origen del cuadro (46). En general, las EI agudas presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad, sobre todo fiebre, tiritona e insuficiencia cardiaca, desde unos días hasta dos a tres semanas previas al ingreso. En el caso de las EI sobre válvula nativa, esta forma de presentación aguda se suele asociar con microorganismos de elevada virulencia, sobre todo *S. aureus*. En el caso de la EI con presentación subaguda, el inicio de los síntomas ocurre con anterioridad a las 2 semanas previas al ingreso. En general el cuadro clínico es más larvado y se suele caracterizar por febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso y soplos. En este caso los microorganismos más habituales son los estreptococos del grupo *viridans*, los estafilococos coagulasa negativos así como algunos patógenos de virulencia intermedia como *S. milleri* o los enterococos. No es infrecuente que los pacientes con EI subaguda hayan recibido tratamiento antibiótico extrahospitalario y los hemocultivos resulten negativos (11). Finalmente, en algunos pacientes las manifestaciones clínicas se inician varios meses antes del diagnóstico de la enfermedad (EI crónica). Algunos estafilococos coagulasa negativo, *Propionibacterium acnes* y otros microorganismos se pueden aislar en estos casos.

Mecanismos fisiopatológicos de la EI

Son cuatro los mecanismos fisiopatológicos que explican las manifestaciones clínicas de la EI (**46**): 1) la bacteriemia persistente en relación con las vegetaciones se asocia a síntomas constitucionales como la fiebre, la tiritona, y el síndrome constitucional; 2) la destrucción tisular local y las complicaciones perianulares son a menudo las responsables de las manifestaciones cardiológicas, fundamentalmente insuficiencia cardiaca y la aparición de insuficiencia valvular y nuevos soplos; 3) los desprendimientos de fragmentos de las vegetaciones son los causantes principales de las embolias en la EI, con afectación de distintos órganos y su diferente grado de repercusión clínica. Algunas son embolias silentes, como ocurre con las esplénicas, mientras que otras, como las cerebrales, se asocian con muy mal pronóstico y elevada morbimortalidad; 4) la estimulación crónica del sistema inmune en los casos de EI de curso crónico conduce a la formación de inmunocomplejos, implicados en algunas de las manifestaciones cutáneas y reumáticas de la enfermedad (artritis, lumbalgias, etc), vasculitis y glomerulonefritis.

A continuación se describen brevemente las principales manifestaciones y formas clínicas de presentación de la EI.

Manifestaciones cardiacas

Tras la fiebre, la presentación cardiaca, y en concreto la insuficiencia cardiaca, es la más frecuente en la EI (**18, 47-51**). Es muy común que se ausculten soplos, hasta en el 85% de los casos, siendo este porcentaje menor al comienzo de la EI aguda o en la afectación tricuspídea de las EI en usuarios de drogas por vía parenteral.

La insuficiencia cardiaca ocurre con mayor frecuencia en las EI sobre válvula aórtica (**32, 52**). Puede aparecer tanto en las EI de curso agudo, como en las subagudas y crónicas, habitualmente como consecuencia de insuficiencia valvular por dehiscencia protésica, perforación, rotura de un velo valvular, rotura del aparato subvalvular mitral, o menos frecuentemente por obstrucción y estenosis valvular por la presencia de grandes vegetaciones o

fístulas aorto-camerales (46). Las situaciones clínicas son variadas, desde cuadros leves de congestión pulmonar a situaciones graves de edema agudo de pulmón y shock cardiogénico.

Otras posibles afectaciones cardíacas de la EI son la aparición de pericarditis por extensión de la infección desde el anillo valvular y la aparición de un síndrome coronario agudo. En este último caso, la isquemia puede ser secundaria a una embolia coronaria, a la compresión coronaria por complicaciones perianulares aórticas, obstrucción de los ostia coronarios por una vegetación aórtica de gran tamaño, o inestabilización de placas ateroscleróticas previas en el marco de la infección (53).

Manifestaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas aparecen hasta en un 20-40% de los pacientes durante el curso clínico de la EI (54,55). La embolización de fragmentos de vegetación hacia los vasos cerebrales es el principal mecanismo patogénico. Las lesiones isquémicas son las más frecuentes (55). Aunque las embolias pueden afectar a cualquier territorio, el destino más frecuente es la arteria cerebral media (56). La afectación de la válvula mitral, el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico y el tamaño de las vegetaciones constituyen tres de los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas. Sin embargo, el principal factor de riesgo para la aparición de complicaciones neurológicas durante el curso clínico de la EI es la infección por *S. aureus* (55). La importancia pronóstica de las complicaciones neurológicas de la EI viene determinada por el tipo de evento (Figura 6). Las lesiones isquémicas de gran tamaño (definida como la afectación de >30% de un lóbulo cerebral), las embolias múltiples y las lesiones hemorrágicas se asocian con un peor pronóstico y mayor mortalidad (55). Las hemorragias cerebrales en la EI pueden ser subaracnoideas o intraparenquimatosas (Figura 7). Son tres los principales mecanismos implicados en su aparición: 1) la vasculitis cerebral séptica que conduce a la rotura del vaso tras el daño en su pared a consecuencia de la impactación de un émbolo; 2) la rotura de aneurismas micóticos, 3) la transformación hemorrágica de un ictus isquémico.

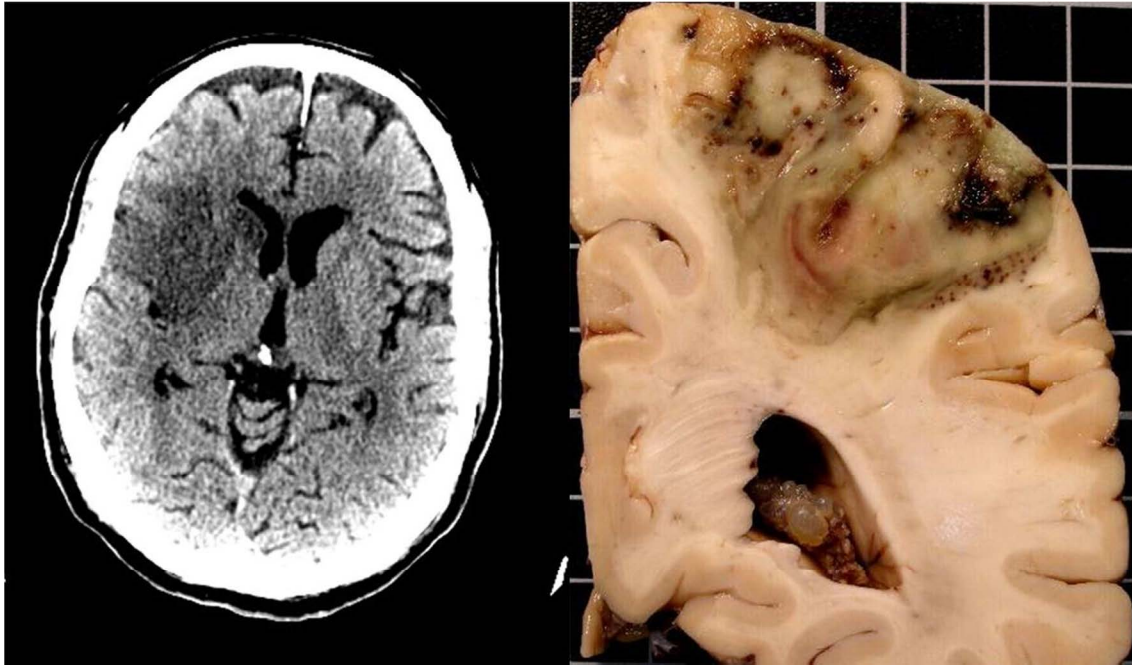


Figura 6. Lesiones isquémicas cerebrales en la endocarditis infecciosa. Izquierda: imagen de tomografía computerizada en la que se muestra un área hipodensa córtico-subcortical con borramiento de los surcos a nivel frontal derecho en relación con lesión isquémica aguda en evolución. Derecha: pieza anatómica en visión macroscópica en la que se muestra infarto cerebral embólico secundario a endocarditis infecciosa. Llama la atención la distribución triangular característica así como la presencia de inflamación y microhemorragias en el interior de la región isquémica.

Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes en pacientes con El son: meningitis, abscesos cerebrales, encefalopatía y crisis comiciales.

Manifestaciones constitucionales

La fiebre es el síntoma más frecuente de la EI, está presente hasta en un 90% de los casos. Existen, sin embargo, otras manifestaciones clínicas más larvadas como la astenia, anorexia o la pérdida de peso, habituales en las endocarditis subagudas y crónicas, que también nos deben hacer sospechar la posibilidad de estar ante un paciente con EI. El diagnóstico diferencial con otras enfermedades sistémicas, fundamentalmente neoplasias, puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de la infección.

Manifestaciones embólicas

Las embolias aparecen en un 20-50% de los episodios de EI (46), aunque su frecuencia puede estar infraestimada dado el elevado número de embolias silentes. Aunque pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso clínico de la enfermedad, el riesgo es máximo antes del inicio del tratamiento antibiótico o durante los primeros 15 días del mismo. Las embolias más frecuentes y graves son las cerebrales (52-65%), seguidas de las esplénicas, renales y de miembros inferiores (Figura 8).

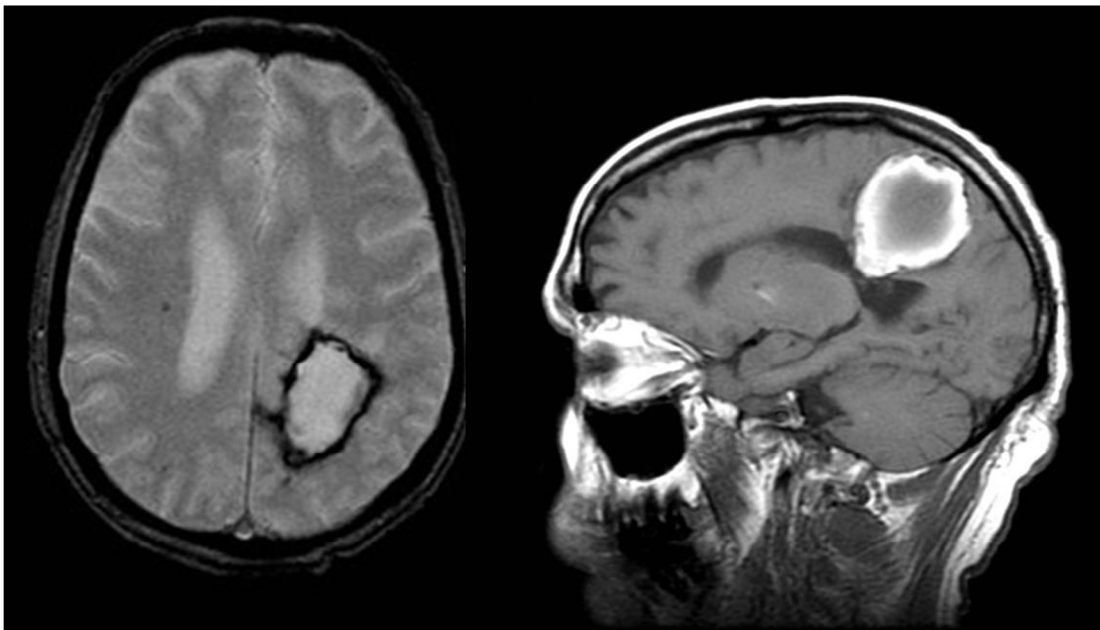


Figura 7. Hemorragia cerebral secundaria a endocarditis infecciosa. Izquierda: imagen de resonancia magnética en la que se muestra un corte axial con una lesión hiperintensa en la sustancia blanca parieto-occipital izquierda con un halo hipointenso que corresponde a hemosiderina en relación con infarto hemorrágico. Derecha: corte sagital en estudio de resonancia magnética con secuencia T1 en la que se muestra la misma lesión hiperintensa en región fronto-parieto-occipital con halo hipointenso en relación con infarto hemorrágico en fase subaguda.

Son factores de riesgo de embolia la infección por *S. aureus* y hongos, el tamaño de las vegetaciones y la válvula infectada (57,58). Tan sólo un estudio ha tenido en cuenta la presencia de fibrilación auricular como factor predictor de embolias (57).

Otras manifestaciones de la endocarditis

Al tratarse de una infección con bacteriemia continua y repercusión sistémica, la EI puede cursar con afectación de múltiples aparatos y sistemas e incluso evolucionar hacia una situación de shock séptico y fracaso multiorgánico (46). En la actualidad, la afectación renal más frecuente es secundaria a la aparición de infartos renales por embolias. Las clásicas glomerulonefritis han disminuido notablemente en la era post-antibiótica. Las manifestaciones oculares son también consecuencia de embolias de EI izquierdas en la mayoría de los casos, y su repercusión es variable desde microembolias visibles en el fondo de ojo, hasta oclusión de la arteria central de la retina o la aparición de cuadros graves de endoftalmitis. Las complicaciones pulmonares por embolias sépticas son típicas de las EI derechas (tricuspídeas, pulmonares o de la válvula de Eustaquio, o en pacientes con electroestimuladores).

Las manifestaciones cutáneas se observan sobre todo en las endocarditis izquierdas. Hay diferentes tipos de lesiones cutáneas y no es infrecuente que coincidan varias en un mismo paciente. Además de las clásicas lesiones de Janeway y los nódulos de Osler, también pueden aparecer petequias en piel y mucosas, y hemorragias en astilla en las regiones subungueales, ninguna de las cuales es específica de la EI.

Diagnóstico de la endocarditis

Como se ha señalado con anterioridad, el espectro clínico de la EI se compone de una amplia variedad de manifestaciones clínicas y formas de presentación. Un elevado índice de sospecha, una minuciosa anamnesis y exploración física, así como una adecuada selección de las pruebas complementarias a realizar serán de extrema importancia para alcanzar el diagnóstico correcto y minimizar las probabilidades de aparición de complicaciones.

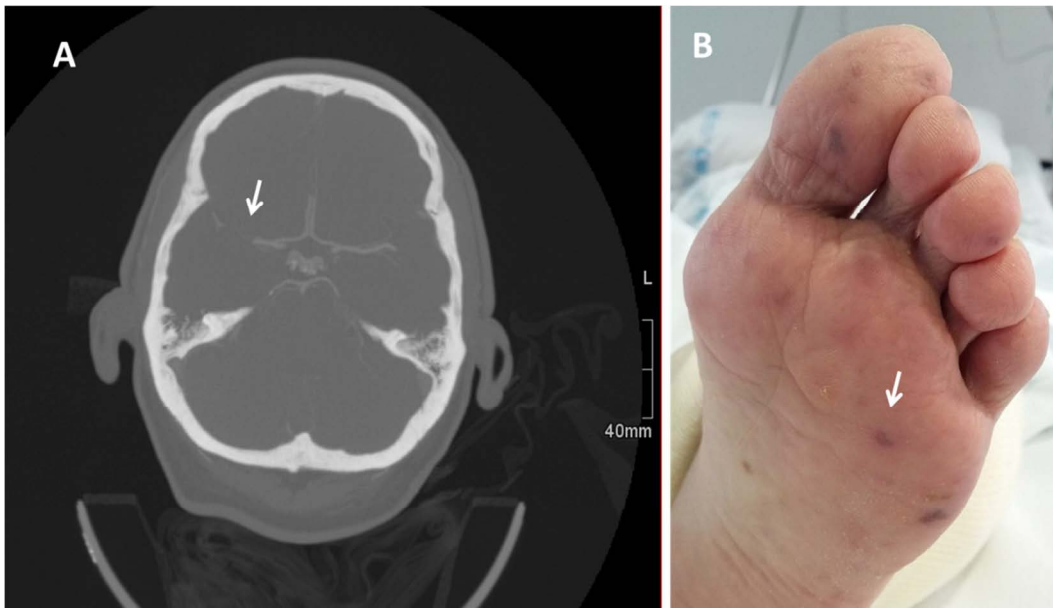


Figura 8. A) Imagen de angio-TC en el que se muestra una oclusión en la arteria cerebral media (flecha) como consecuencia de una embolia por endocarditis. B) Imagen de embolias múltiples en el pie izquierdo de un paciente con endocarditis (flecha)

Por todo ello, el diagnóstico de endocarditis viene determinado por la conjunción de diversas manifestaciones clínicas, parámetros analíticos y hallazgos en las técnicas de imagen que se han agrupado en una serie de criterios diagnósticos.

Los primeros criterios para el diagnóstico de EI fueron propuestos por Pelletier y Pertersdorf en 1977 (59). Posteriormente, en 1981, von Reyn y cols. (60) propusieron unos nuevos criterios en base a los hallazgos clínicos, microbiológicos e histológicos. Sin embargo, con la llegada de la ecocardiografía, los hallazgos ecocardiográficos se transformaron en fundamentales para el diagnóstico de la EI. Por ello y teniendo en cuenta las limitaciones de los anteriores criterios, Durack y cols. (61), de la Universidad de Duke, elaboraron unos criterios para el diagnóstico de la EI, con incorporación de criterios ecográficos y microbiológicos. Estos “criterios de Duke” iniciales, contaban con algunas deficiencias, que implicaban fundamentalmente a la categoría de EI “posible”. En los “criterios de Duke” iniciales se clasificaba como “posible” a aquellos episodios que no cumplían los criterios de EI “definitiva” ni “rechazada”, lo cual englobaba demasiados pacientes y generaba

inexactitud. Como respuesta a estas deficiencias y con el objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad de los criterios diagnósticos de EI, Li y cols (62), también del grupo de la Universidad de Duke, propusieron una modificación de los anteriores criterios, que es la vigente en la actualidad. En las **tablas 1 y 2** se recogen los “criterios de Duke modificados” así como la clasificación diagnóstica de la EI en base a los mismos.

Los mencionados “criterios de Duke” clasifican a los pacientes con sospecha de EI en tres categorías: definitiva, posible y rechazada. Los criterios incluidos en esta clasificación se dividen en mayores y menores según su importancia diagnóstica.

Criterios mayores para el diagnóstico de EI

Dos son los criterios considerados como mayores para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, el criterio microbiológico y el criterio ecocardiográfico. El criterio microbiológico se basa en el resultado de los hemocultivos. En este sentido hay dos aspectos que tienen especial importancia en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (63): el aislamiento de un microorganismo típico y la bacteriemia continua.

Son microorganismos típicos aquellos cuyo aislamiento en sangre implica un elevado valor predictivo positivo para el diagnóstico de EI. Estos microorganismos son los estreptococos del grupo *viridans*, *Streptococcus bovis*, enterococos, los bacilos gramnegativos del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), y *Staphylococcus aureus*.

La bacteriemia continua se define como la presencia de dos o más hemocultivos positivos para el mismo microorganismo separados por al menos 12 horas, o tres de tres, o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos para el mismo microorganismo con al menos una hora de diferencia entre el primero y el último (63).

Tabla 1. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

Criterios mayores
<p>Hemocultivos positivos</p> <p>a) Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estreptococos del grupo <i>viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo <i>HACEK</i>, <i>S. aureus</i>, o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de otro foco primario. <p>b) Bacteriemia continua por microorganismos típicos de endocarditis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dos o más hemocultivos positivos separados por un periodo de más de 12 horas. - Tres de tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos con una diferencia de una hora o más entre el primero y el último. <p>c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG antifase I $\geq 1:800$.</p> <p>Evidencia de afectación endocárdica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecocardiograma positivo para endocarditis (se recomienda ETE en pacientes con prótesis valvulares, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de endocarditis posible) definido como: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de una masa cardíaca oscilante (vegetación) en los velos valvulares, zonas de material protésico o de impacto de chorros regurgitantes, en ausencia de alternativas anatómicas. - Evidencia de abscesos o pseudoaneurismas. - Dehiscencia protésica de nueva aparición. - Insuficiencia valvular de nueva aparición
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cardíaca predisponente o uso de drogas por vía intravenosa. - Fiebre: $T^a \geq 38^\circ\text{C}$. - Fenómenos vasculares: embolias, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway. - Fenómenos inmunológicos: factor reumatoide, glomerulonefritis, nódulos de Osler y manchas de Roth. - Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no constituyan un criterio mayor.

El segundo criterio mayor para el diagnóstico de EI se basa en la visualización de lesiones características de endocarditis mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) o transesofágico (ETE). El criterio ecocardiográfico cobra especial importancia en aquellos casos con sospecha clínica elevada en los que por diferentes motivos los hemocultivos y el estudio serológico resultaron negativos. En todos los pacientes con sospecha clínica de EI se debe realizar un estudio con ETT. Además, debe realizarse un ETE en los pacientes portadores de prótesis, en los casos con ETT negativo o mala ventana en los que exista elevada sospecha clínica, ante la sospecha de complicaciones perianulares o en pacientes en los que el curso clínico sea desfavorable. En nuestro grupo se realiza un ETE a todos los pacientes con sospecha elevada de EI aunque el ETT sea diagnóstico, con el objetivo de caracterizar mejor las lesiones y planificar de forma adecuada una eventual intervención quirúrgica. Los criterios ecocardiográficos de EI se recogen en la **tabla 1 (63)**.

Los criterios considerados como menores para el diagnóstico de EI se describen en la **tabla 1**.

Tratamiento de la endocarditis

El tratamiento específico de la EI asienta sobre dos pilares fundamentales, la antibioterapia y la cirugía. Sin embargo conviene señalar algunos aspectos generales antes de analizar estos dos brazos del tratamiento.

El conocimiento del microorganismo responsable de la EI es de vital importancia para guiar el abordaje terapéutico. Por ello, es esencial extraer hemocultivos antes de iniciar cualquier pauta de antibióticos. Se recomienda la extracción de al menos tres hemocultivos de diferentes venopunciones. En caso de que se hubiera iniciado el tratamiento antibiótico empírico por cualquier motivo no está indicada la suspensión del mismo con objeto de identificar el microorganismo causal si se ha documentado lesión endocárdica por ecocardiografía (64).

Tabla 2. Diagnóstico de endocarditis en base a los criterios de Duke modificados

Endocarditis definitiva
<p>Criterios patológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Microorganismos demostrados en la vegetación por cultivo o histología, en un émbolo periférico o en un absceso intracardiaco. -Vegetación o absceso intracardiaco confirmados por histología. <p>Criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> -2 criterios mayores. -1 criterio mayor y 3 menores. -5 criterios menores.
Endocarditis posible
<p>Criterios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -1 criterio mayor y 1 criterio menor. -3 criterios menores.
Endocarditis rechazada
<ul style="list-style-type: none"> - Existencia de un diagnóstico alternativo claro. - Resolución de los síntomas de endocarditis en cuatro días o menos de tratamiento antibiótico. - Ausencia de evidencia patológica de endocarditis en cirugía o en necropsia después de cuatro días o menos de tratamiento antibiótico. - No reúne criterios de endocarditis posible.

En caso de negatividad de los hemocultivos está indicada la realización de serologías para *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* y *Bartonella*. El material obtenido de la cirugía debe cultivarse, incluso en los casos de hemocultivos positivos, pues la etiología de la EI puede ser polimicrobiana o existir cepas de una misma bacteria con distinta sensibilidad a los antibióticos (65).

Una vez identificado el microorganismo se debe determinar la concentración mínima inhibitoria para los distintos antibióticos. Además, será imprescindible la realización de test de sinergia en el caso de algunos

microorganismos específicos como el enterococo. Por otro lado, es importante determinar la concentración pico y valle durante el uso de determinados antibióticos, con el objetivo de asegurar concentraciones eficaces.

En lo que respecta a la anticoagulación durante el curso clínico de la EI, en aquellos pacientes en los que exista indicación para la anticoagulación por su valvulopatía o arritmia se aconseja el mantenimiento de la terapia anticoagulante. Se recomienda el empleo de heparina no fraccionada por las ventajas que ofrece de cara a la suspensión o la reversión de los efectos en caso necesario. El tratamiento anticoagulante no obstante, no previene la aparición de embolias durante el curso de la EI sobre válvula nativa, y su uso puede incrementar el riesgo de hemorragias cerebrales (66). En caso de aparición de hemorragia cerebral o eventos cerebrales isquémicos de gran tamaño está indicada la suspensión de la anticoagulación y la reversión de la misma. Cuando ocurren eventos isquémicos cerebrales de pequeño tamaño no está bien establecido si se debe o no suspender la anticoagulación. Una propuesta razonable consiste en mantener el tratamiento con heparina sódica y repetir el estudio de imagen craneal transcurridos 2-4 días. Se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante en caso de crecimiento de las lesiones, transformación hemorrágica de las mismas o deterioro clínico.

Es conveniente realizar un esfuerzo en la identificación de la puerta de entrada de la infección. Esta puede ser de utilidad para orientar el perfil microbiológico de la EI y permite eliminar la fuente de la infección en determinados casos.

La duración del tratamiento antibiótico después de la cirugía en las EI sobre válvula nativa depende del tiempo que haya sido administrado con anterioridad a la intervención, de la sensibilidad del microorganismo, de la invasión de tejido miocárdico adyacente a la porción escindida y de la positividad de los cultivos valvulares. En general, se recomienda tratamiento postoperatorio durante un ciclo completo en los casos con cultivo positivo del material quirúrgico, y en microorganismos virulentos o con alta resistencia a antibióticos. En el caso de EI sobre prótesis es adecuado administrar un ciclo

completo de antibiótico tras la cirugía cuando el cultivo del material protésico resulte positivo o si la histología muestra signos de actividad (67).

Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa se efectúa en dos fases, una primera etapa en la que se establece un régimen de tratamiento antibiótico empírico en función de las características del paciente, la puerta de entrada y la forma presentación, y una segunda etapa de tratamiento dirigido al microorganismo responsable del cuadro, guiada por el resultado de los hemocultivos y el antibiograma.

El tratamiento antibiótico debe reunir una serie de características que aumenten las probabilidades de éxito terapéutico y curación de la infección:

- Es imperativo el empleo de antibióticos bactericidas por vía parenteral. La frecuencia dependerá del tipo de antibiótico empleado. Es habitual que en la endocarditis las concentraciones para conseguir un efecto antibacteriano *in vivo* sean más altas que las necesarias *in vitro*, lo cual parece estar relacionado con la difusión de los antibióticos en la vegetación.
- El régimen de tratamiento será prolongado (4-6 semanas) para evitar las recaídas.
- Las sinergias entre grupos terapéuticos (la más común entre betalactámicos y aminoglucósidos) se han demostrado útiles en determinadas infecciones y es recomendable probar su eficacia en el laboratorio de microbiología.
- La formación de biocapas protege el crecimiento bacteriano en el interior de las mismas. Los antibióticos penetran mal en las biocapas por lo que deben asociarse agentes con mejor perfil de actuación sobre las mismas, fundamentalmente rifampicina. Es necesario además, la retirada del dispositivo en la mayoría de los casos para eliminar por completo la fuente de infección.

Tratamiento antibiótico empírico

Como se ha señalado anteriormente, el tratamiento antibiótico empírico debe comenzarse tras la extracción de los hemocultivos. En los pacientes con un curso agudo de la EI, no conviene demorar el inicio de la terapia tras la extracción, así como en los casos de EI con complicaciones asociadas (insuficiencia cardiaca, complicaciones perianulares, embolias, etc.) (68).

En la **tabla 3** se recogen las pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (18).

Los determinantes principales para la elección de la pauta antibiótica empírica son la afectación de válvula nativa o protésica, la temporalidad con respecto a la fecha de la cirugía en este último caso (precoz o tardía) y la adquisición comunitaria o nosocomial. Como norma general el tratamiento de las EI sobre válvula nativa debe incluir antibióticos eficaces frente a estreptococos sensibles a penicilina, enterococos y estafilococos productores de penicilinasa. En los pacientes con EI protésica precoz (adquirida durante el primer año tras la cirugía) el régimen incluirá antibióticos eficaces frente a *S.epidermidis* resistente a meticilina, *Corynebacterium* y *S.aureus*. Cuando la EI afecta a las prótesis cardiacas de forma tardía (adquiridas tras el primer año), está indicado además cubrir estreptococos y enterococos. En las EI sobre prótesis se recomienda añadir rifampicina al tratamiento empírico por su eficacia antiestafilocócica y por su actividad sobre las biocapas (18).

En los casos de EI nosocomial o “asociada a cuidados sanitarios” es adecuado el uso de agentes activos frente a microorganismos resistentes a meticilina, frecuentes en la flora bacteriana hospitalaria. Las recomendaciones actuales señalan el tratamiento con vancomicina como antibiótico empírico en pacientes con sospecha de microorganismos meticilín-resistentes. La daptomicina es un nuevo antibiótico lipopéptido cíclico activo contra la mayoría de bacterias grampositivas. Tiene aprobado su uso clínico para la endocarditis derecha sobre válvula nativa por *S. aureus* resistente o no a la oxacilina (69).

Tabla 3. Pautas de tratamiento antibiótico empírico

Antibiótico	Dosis y vía de administración	Duración del tratamiento (semanas)	Comentario
Endocarditis sobre válvula nativa			
Ampicilina-Sulbactam	12g/día iv en 4 dosis	4-6	
o		4-6	
Amoxicilina-Clavulánico	12g/día iv en 4 dosis		
más			
Gentamicina	3mg/kg/día iv o im en 2 ó 3 dosis	4-6	
Vancomicina	30mg/kg/día iv en 2 dosis	4-6	Para pacientes alérgicos o intolerantes a β -lactámicos
más			
Gentamicina	3mg/kg/día iv o im en 2 ó 3 dosis	4-6	
más			
Ciprofloxacino	1000mg/día oral en 2 dosis ó 800mg/día iv en 2 dosis	4-6	
Endocarditis protésica precoz (<12 meses tras la cirugía)			
Vancomicina	30 mg/kg/día iv en 2 dosis	6	Si no hay respuesta clínica, asociar agentes activos frente a bacterias gramnegativas
más			
Gentamicina	3mg/kg/día iv o im en 2 ó 3 dosis*	2	
más			
Rifampicina	900-1200mg/día oral en 2-3 dosis	6	
Endocarditis protésica tardía (\geq12 meses tras la cirugía)			
Pauta equivalente a la recomendada para EI sobre válvula nativa			
im: intramuscular; iv: intravenosa			
*Algunos expertos recomiendan administrar la gentamicina en una única dosis diaria para disminuir la toxicidad renal.			

En comparación con la vancomicina, presenta una actividad bactericida más rápida, actúa frente a microorganismos en fase estacionaria y penetra muy bien en las vegetaciones (70). Por estas razones, últimamente su uso se ha extendido a pacientes con endocarditis izquierda por estafilococos resistentes a

la cloxacilina y también a algunos casos de endocarditis por cepas de enterococo multirresistentes (71).

Tras la identificación del microorganismo responsable, el régimen antibiótico se modificará en función del germen identificado y su antibiograma.

Tratamiento quirúrgico

En la actualidad, aproximadamente la mitad de los pacientes con EI son operados durante la fase activa de la enfermedad, antes de completar el tratamiento antibiótico (18,72). Es difícil establecer el impacto real del tratamiento quirúrgico sobre el pronóstico de la EI, puesto que la indicación en sí misma ya implica un riesgo, y porque los pacientes con elevado riesgo quirúrgico son desestimados para la cirugía. A pesar de ello, los estudios realizados encaminados a evaluar el impacto de la cirugía muestran resultados favorables (73-76). Además, en los casos en los que existe indicación quirúrgica, está bien establecido que la realización precoz de la misma se asocia con un mejor pronóstico (76-77).

Aunque las guías de práctica clínica recogen las indicaciones de tratamiento quirúrgico de la EI, la complejidad y gravedad de los pacientes afectados de esta enfermedad obliga a un abordaje multidisciplinar e individualización de cada caso (78). La cirugía durante la fase activa de la enfermedad conlleva un riesgo importante, al intervenir sobre tejidos dañados, friables, en los que la probabilidad de complicaciones postquirúrgicas por mal resultado de la técnica se incrementa de forma notable. La experiencia del equipo quirúrgico debe ser tenida muy en cuenta a la hora de indicar la cirugía como tratamiento de la EI.

Son tres las indicaciones de cirugía durante la fase activa de la EI, en las que el tratamiento antibiótico se anticipa insuficiente:

1. Insuficiencia cardíaca secundaria a alteraciones valvulares (habitualmente, insuficiencia valvular) causadas por la infección.
2. Infección incontrolada a pesar del tratamiento antibiótico correcto
3. Prevención de aparición de embolias en situaciones de alto riesgo.

En la **tabla 4** se describen las indicaciones de cirugía sobre válvula nativa izquierda recomendadas en las guías de práctica clínica y el momento apropiado para la intervención. A continuación se analizan algunas características diferenciales de cada una de estas indicaciones.

Insuficiencia cardiaca

El desarrollo de insuficiencia cardiaca supone la principal indicación de cirugía en la EI (**18,48, 72**). La aparición de insuficiencia valvular severa mitral o aórtica, la aparición de fístulas, o menos frecuentemente la estenosis valvular por vegetaciones de gran tamaño son las principales causas de insuficiencia cardiaca en el contexto de la EI. En las EI sobre prótesis la causa suele ser la presencia de dehiscencias protésicas o la rotura o perforación de los velos protésicos. La mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca no operados alcanza el 55-85%, mientras que en pacientes intervenidos desciende al 10-35% (**79**). La insuficiencia cardiaca se ha determinado como un factor de riesgo independiente para el pronóstico de la EI, de forma que su presencia en el momento del ingreso hospitalario incrementa hasta un 25% las posibilidades de fallecimiento o necesidad de intervención quirúrgica (**49**). El desarrollo de insuficiencia cardiaca grave durante el episodio de EI es el principal predictor de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses tras el alta del hospital (**18, 50, 51**).

Infección no controlada

La infección incontrolada es la segunda causa más frecuente de indicación de cirugía (**18,72**). La presencia de signos de infección persistente, definida como fiebre o bacteriemia mantenida tras 7 días de tratamiento antibiótico adecuado, obliga a descartar causas extracardiacas de infección. Una vez excluidas, la presencia de infección persistente se explica por la infección por microorganismos resistentes o la extensión local de la infección. La infección local no controlada se manifiesta como crecimiento de las vegetaciones a pesar del tratamiento antibiótico, o como aparición de complicaciones perianulares (abscesos, pseudoaneurismas y fístulas). La infección persistente es a menudo la antesala del shock séptico, situación que, una vez instaurada puede ser contraindicación para el tratamiento quirúrgico, y

por tanto elevar de forma importante el riesgo de mortalidad **(80)**. De acuerdo con estas premisas, la cirugía debe realizarse de forma urgente en situaciones de infección no controlada.

Prevención de embolias

La indicación de cirugía de forma precoz como tratamiento de la prevención de aparición de embolias continúa siendo controvertida. Es aconsejable considerar el beneficio potencial de la intervención frente a los riesgos derivados de la cirugía. Se recomienda intervención precoz en aquellos casos con vegetaciones mayores de 10mm que hayan presentado uno o más eventos embólicos a pesar del tratamiento antibiótico adecuado **(18,58)**, dado el elevado riesgo de desarrollar nuevas embolias **(81)**. En ausencia de embolias previas, está indicada la cirugía precoz en los pacientes que presentan vegetaciones de gran tamaño (>10mm) y alguna otra complicación (insuficiencia cardíaca, infección persistente, complicaciones perianulares) o en pacientes con vegetaciones >15mm **(18)**.

Pronóstico de la endocarditis

A pesar de los avances en el tratamiento médico y quirúrgico, la mortalidad de la EI apenas ha variado durante las últimas décadas. Como se señalaba anteriormente, el perfil epidemiológico actual de la EI, con afectación de pacientes cada vez de mayor edad y con mayor número de comorbilidades, contribuye a explicar este hecho **(82)**. En nuestra serie, la mortalidad intrahospitalaria se sitúa en cifras cercanas al 30%, similar a las recogidas en otras series de nuestro país **(24,54)**.

La mortalidad intrahospitalaria de la endocarditis depende en gran medida de factores derivados de la propia infección. Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad durante el episodio de EI han sido estudiados en múltiples trabajos. Nuestro grupo ha sido especialmente activo en la búsqueda de factores determinantes del pronóstico de la EI, con el objetivo de ofrecer un tratamiento precoz e intentar modificar el curso clínico de la enfermedad. Ya desde el momento del ingreso es posible identificar aquellos

pacientes en riesgo de cirugía o mortalidad. La presentación clínica con insuficiencia cardíaca, la presencia de complicaciones perianulares y la infección por *S.aureus* constituyen factores de riesgo independiente de mayor mortalidad intrahospitalaria (**49**). Durante la hospitalización, el crecimiento de las vegetaciones a pesar del tratamiento antibiótico (**83**), la persistencia de los hemocultivos positivos tras 48h de tratamiento antibiótico (**84**) o el desarrollo de signos de infección persistente (**80**) se han identificado como factores de riesgo independiente asociados con un incremento en la mortalidad. No existen hasta la fecha estudios en los que se evalúe el papel pronóstico de la fibrilación auricular en los pacientes con EI.

Tabla 3. Indicaciones de cirugía en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa izquierda

Indicación de cirugía	Momento de la intervención	Nivel de evidencia/ grado de recomendación
Insuficiencia cardiaca		
A) El aórtica o mitral con insuficiencia valvular aguda grave u obstrucción de la válvula que provoca edema pulmonar refractario o shock cardiogénico.	Emergencia (<24h)	I B
B) El mitral o aórtica con fístula hacia una cámara cardiaca o pericardio que origine edema de pulmón refractario o shock cardiogénico	Emergencia (<24h)	I B
C) El mitral o aórtica con insuficiencia valvular severa que ocasione insuficiencia cardiaca persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica.	Urgente (días)	I B
D) El mitral o aórtica con insuficiencia valvular severa sin insuficiencia cardiaca.	Electiva (1-2 semanas)	Ila B
Infección no controlada		
A) Infección local no controlada (abscesos, pseudoaneurismas, fístula, crecimiento de las vegetaciones).	Urgente (días)	I B
B) Signos de infección persistente (fiebre o bacteriemia tras 7-10 días de tratamiento antibiótico).	Urgente (días)	I B
C) Infección por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/electiva	I B
Prevención de embolias		
A) El mitral o aórtica con vegetaciones de gran tamaño (>10mm), tras una o más embolias a pesar del tratamiento antibiótico correcto.	Urgente (días)	I B
B) El mitral o aórtica con vegetaciones de gran tamaño (>10mm) en presencia de otros predictores de un curso clínico complicado (insuficiencia cardiaca, infección persistente, abscesos).	Urgente (días)	I C
C) Vegetaciones de tamaño muy grande (>15mm).	Urgente (días)	Ila C

FIBRILACIÓN
AURICULAR
Introducción

FIBRILACIÓN AURICULAR

Concepto de fibrilación auricular. Tipos

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardiaca definida en base a las siguientes características identificables en el electrocardiograma (ECG) de superficie (85):

- Irregularidad completa de los intervalos R-R, es decir, no es posible encontrar ningún patrón reproducible entre los intervalos que separan las ondas R del ECG (**Figura 9**).
- Ausencia de ondas P identificables. Es posible objetivar ondas de actividad auricular en algunas derivaciones, sobre todo en V1.
- Cuando es visible, el intervalo entre dos ondas auriculares (ciclo auricular) es variable y $<200\text{ms}$ (frecuencia auricular >300 latidos por minuto).

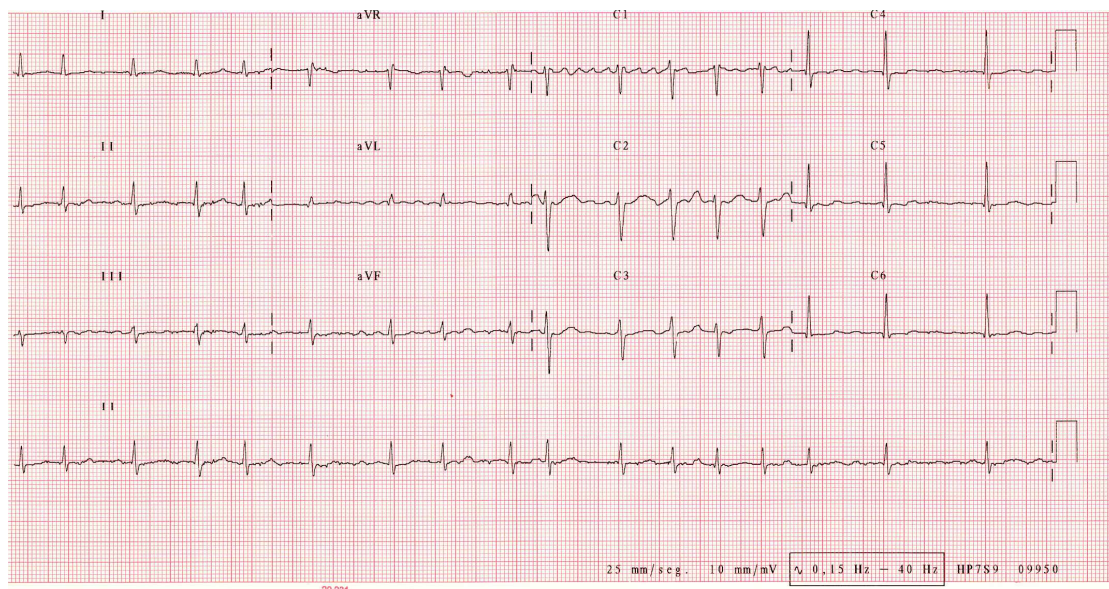


Figura 9. Registro de electrocardiograma en el que se observa fibrilación auricular. Compruébese la irregularidad de los intervalos R-R y la actividad auricular correspondiente a las ondas f de fibrilación auricular visibles sobre todo en C1

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (85) reconocen distintos tipos de FA en base a su forma de presentación y a la duración de la arritmia:

1. FA de reciente diagnóstico: episodio de FA diagnosticado por primera vez, independientemente de la duración de la misma y la presencia o severidad de los síntomas.
2. FA paroxística: episodio de FA autolimitada, habitualmente de duración inferior a 48 horas, aunque puede continuar hasta 7 días.
3. FA persistente: se define así a los episodios de FA de duración superior a 7 días, o que requieren de cardioversión farmacológica o eléctrica para su terminación.
4. FA persistente de larga duración: agrupa a los episodios de FA de duración superior a 1 año, en los que a pesar de ello se opta por una estrategia terapéutica de control del ritmo cardiaco.
5. FA permanente: se consideran como FA permanente los episodios de FA en los que se acepta la permanencia de la arritmia por parte del paciente y su médico. En estos casos, se opta por una estrategia terapéutica de control de la frecuencia cardiaca.

Esta clasificación agrupa diferentes estadios evolutivos de la enfermedad (**Figura 10**) (86), y tiene repercusión sobre el abordaje terapéutico de esta entidad. A medida que la enfermedad progresa se genera una mayor desestructuración de las paredes auriculares y del tejido de conducción cardiaco, de modo que las probabilidades de éxito de la estrategia terapéutica de control del ritmo disminuyen de forma progresiva. En los estadios finales se acepta la permanencia de la arritmia y los esfuerzos terapéuticos se centran en el control de la respuesta cronotropa y la repercusión hemodinámica.

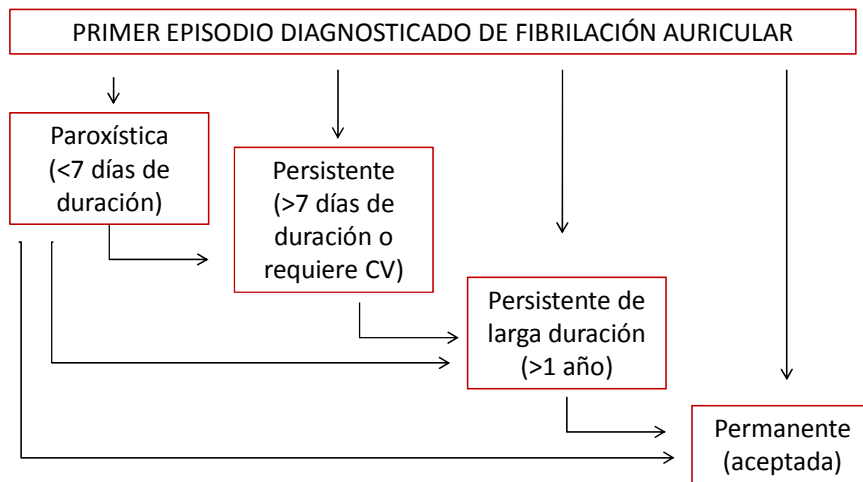


Figura 10. Estadios evolutivos de la fibrilación auricular. CV: cardioversión.
Esquema modificado de Martínez-Rubio A, et al. Rev Esp Cardiol. Supl 2013;13(C):3-8.

Epidemiología de la fibrilación auricular

La FA es la arritmia sostenida más frecuente (85). Afecta al 1-2% de la población (87,88) y se prevé un incremento progresivo de esta cifra en los próximos años (88). Este aumento progresivo está ligado al envejecimiento progresivo de la población y vendrá determinado por el control de los factores de riesgo cardiovascular. La relación directa entre la edad e incremento de la incidencia y prevalencia de la FA ha sido descrito en múltiples trabajos (86, 89,90). En el estudio VAL-FAAP, realizado en centros de atención primaria españoles (89), se documentó una prevalencia de fibrilación auricular del 6,1%, proporción que aumentaba con la edad y alcanzaba el 14,4% en el rango de 73-79 años. Fueron también factores asociados con mayor prevalencia de FA, la hipertensión arterial y el sexo masculino. Uno de los principales problemas en el análisis de la incidencia y prevalencia de la FA en la población es el sesgo de selección existente cuando los estudios se realizan en urgencias o centros de referencia. La ventaja principal del estudio citado es que el análisis se llevó a cabo en los centros de atención primaria. Pese a todo, un problema persistente en el abordaje de la FA es el infradiagnóstico de la enfermedad, que no en pocas ocasiones debuta con alguna de las complicaciones más graves, ictus o insuficiencia cardiaca. En este sentido, se han impulsado varias

iniciativas para el diagnóstico de la FA subclínica a través de la toma de pulso en pacientes mayores de 65 años (91), o mediante el registro obtenido en los marcapasos bicamerales (92).

En cuanto a la incidencia de FA, al igual que ocurre con la prevalencia, aumenta con la edad y con la presencia de enfermedad cardiovascular. En España no se dispone de estudios que hayan analizado la incidencia de FA. En un estudio poblacional realizado en Rotterdam la incidencia en pacientes de 55-59 años fue de 1,1/1000 personas-año y ascendía hasta 20,7/1000 personas-año en el rango de edad de 80-84 años (93).

La fibrilación auricular como complicación de otros procesos

Aunque la FA puede aparecer en una persona sana, sin comorbilidades ni cardiopatías predisponentes, lo más frecuente es que se desarrolle en pacientes con factores de riesgo y enfermedades cardiopulmonares o sistémicas asociadas.

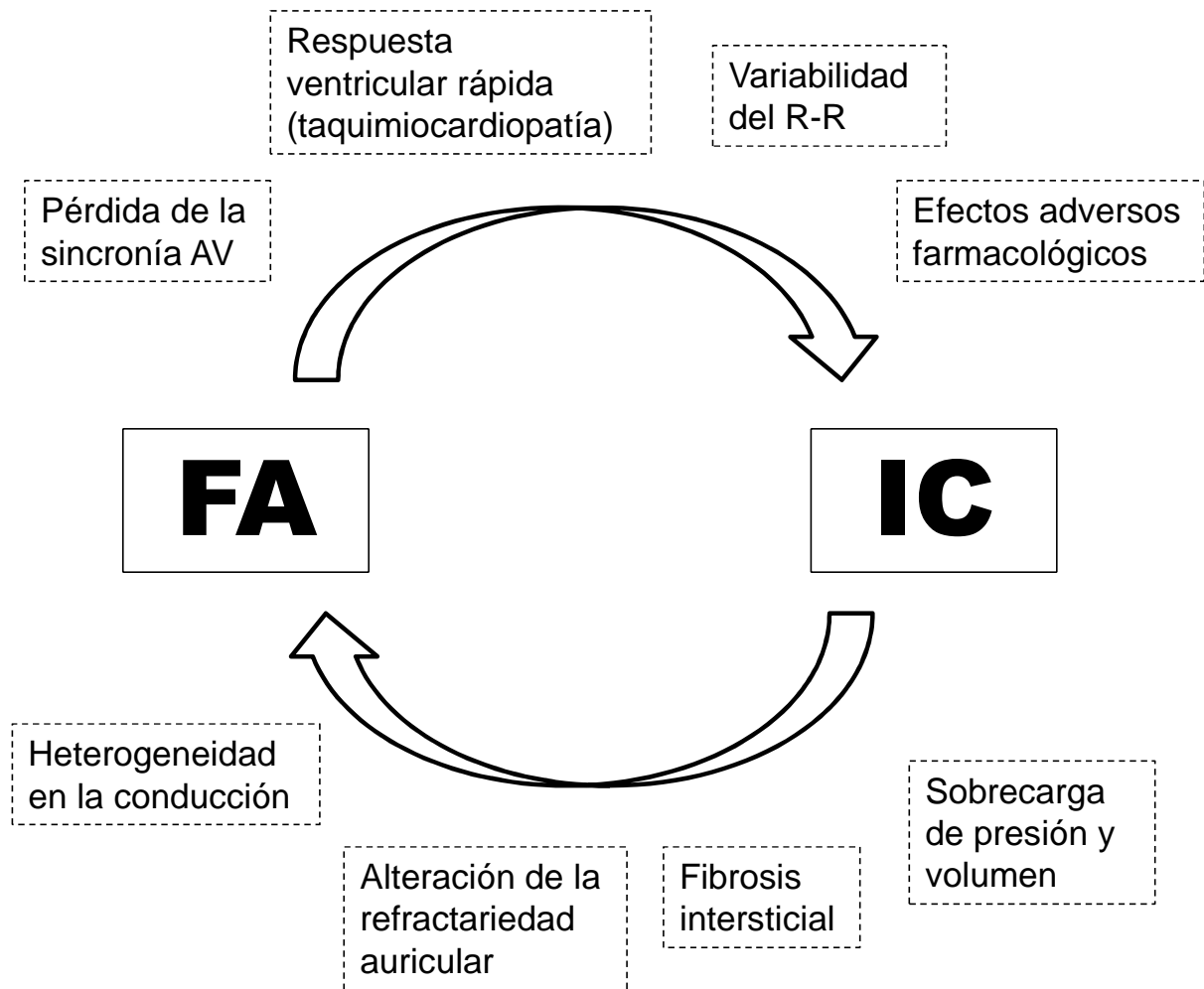
De especial interés es la asociación de la FA con la insuficiencia cardiaca. La coexistencia de ambas entidades es frecuente, de modo que la prevalencia de FA en pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca asciende al 15-35% de los pacientes en clase funcional II-IV (95).

El desarrollo de FA de nueva aparición (FAN) en el contexto de pacientes con insuficiencia cardiaca constituye un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad intrahospitalaria, e implica una estancia más prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mayor número de días de hospitalización (96). Aunque es posible que la causa que desencadene la aparición de la FAN sea la responsable del incremento de la mortalidad de estos pacientes, otra de las hipótesis sostiene que los motivos del empeoramiento pronóstico asociado al desarrollo de FAN estarían en relación con los cambios hemodinámicos que induce la aparición de la arritmia en los pacientes con insuficiencia cardiaca (96).

La presencia de FA preexistente en los pacientes con insuficiencia cardiaca también se asocia con un peor pronóstico y mayor mortalidad **(97)**. Este incremento de mortalidad sin embargo, obedece probablemente a otros mecanismos en relación con el remodelado miocárdico progresivo y la mayor incidencia de ictus.

En determinadas circunstancias la relación entre FA e insuficiencia cardiaca se estrecha, de modo que se establece un bucle en el que la presencia de insuficiencia cardiaca favorece la aparición de FA, que a su vez puede inducir la aparición de insuficiencia cardiaca **(Figura 11) (98)**.

La fibrilación auricular es también una complicación frecuente en los pacientes críticos ingresados en la UCI **(99)**. Aunque es bien conocido que la FA puede aparecer como complicación en el postoperatorio de cirugía cardiaca secundaria sobre todo a una hiperactividad simpática y a la respuesta inflamatoria de los tejidos **(100)**, de especial interés para el presente estudio es la aparición de FA en los pacientes ingresados en UCI por motivos no quirúrgicos. Varios trabajos señalan la elevada prevalencia de FAN en los pacientes con sepsis severa, con cifras de entre el 6 y 20% **(99, 101, 102)**. En un estudio poblacional retrospectivo realizado en California que incluyó 49082 pacientes con sepsis severa, el 5,9% de los pacientes desarrolló FAN. En este estudio, el desarrollo de FAN se asoció de forma significativa con una mayor proporción de ictus isquémico en comparación con los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal y con aquellos que tenían FA previa al episodio de sepsis severa, incluso tras el ajuste multivariable **(101)**. En este estudio, el desarrollo de FAN se asoció de forma significativa con una mayor mortalidad intrahospitalaria. Dentro de los pacientes con sepsis grave, aquellos que evolucionan hacia una situación de shock séptico son especialmente propensos a desarrollar FAN **(102)**. En este grupo de pacientes con un pronóstico infausto, el desarrollo de FAN se asocia con una estancia más prolongada en UCI y un incremento de la mortalidad **(102)**.



AV: auriculo-ventricular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca

Modificado de: Maisel WH, et al. Am J Cardiol 2003;91(suppl):2D-8D

Figura 11. Esquema explicativo de la relación entre fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardíaca (IC)

Motivación
para la
realización de
esta Tesis

MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

Debido a la elevada mortalidad de la EI, son muchos los estudios que han intentado identificar los factores de riesgo asociados con mal pronóstico y mayor mortalidad (**3,18, 25, 49-51, 54, 57, 58,77, 80**).

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente en la población adulta. Su presencia se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad (**85-87**). En concreto, el desarrollo de FA se ha relacionado con la aparición de complicaciones graves, como el ictus isquémico y la insuficiencia cardiaca (**85, 90, 92, 94**). Es bien conocida la asociación entre el desarrollo de FAN y el incremento de la mortalidad de los pacientes con sepsis severa (**101, 103**) o insuficiencia cardiaca (**96**). La inflamación sistémica, el aumento de la actividad simpática y las alteraciones hemodinámicas se han vinculado con el origen y mantenimiento de la FA en estos escenarios clínicos (**85, 96, 104, 105**).

La EI es una enfermedad infecciosa grave, que frecuentemente desencadena una gran respuesta inflamatoria sistémica y produce gran destrucción a nivel local que da origen a cambios hemodinámicos agudos importantes (**18**). No es extraño que la FA sea una complicación frecuente en el contexto de la EI, en la que con frecuencia coexiste con otros eventos graves como la insuficiencia cardiaca o las embolias sistémicas (**Figura 12**) (**80, 106, 107**). A pesar de ello, no existen hasta la fecha, estudios que evalúen el papel de la FA en el pronóstico de los pacientes con EI.

Por tanto, la finalidad de esta tesis es investigar las características epidemiológicas, microbiológicas, ecocardiográficas y clínicas de los pacientes con EI, atendiendo al ritmo cardiaco durante el episodio de EI, con especial interés en aquellos pacientes que desarrollaron FA de nueva aparición durante la fase activa de la enfermedad. Parte de la investigación se centró también en el estudio de la importancia pronóstica de la fibrilación auricular en la endocarditis infecciosa.

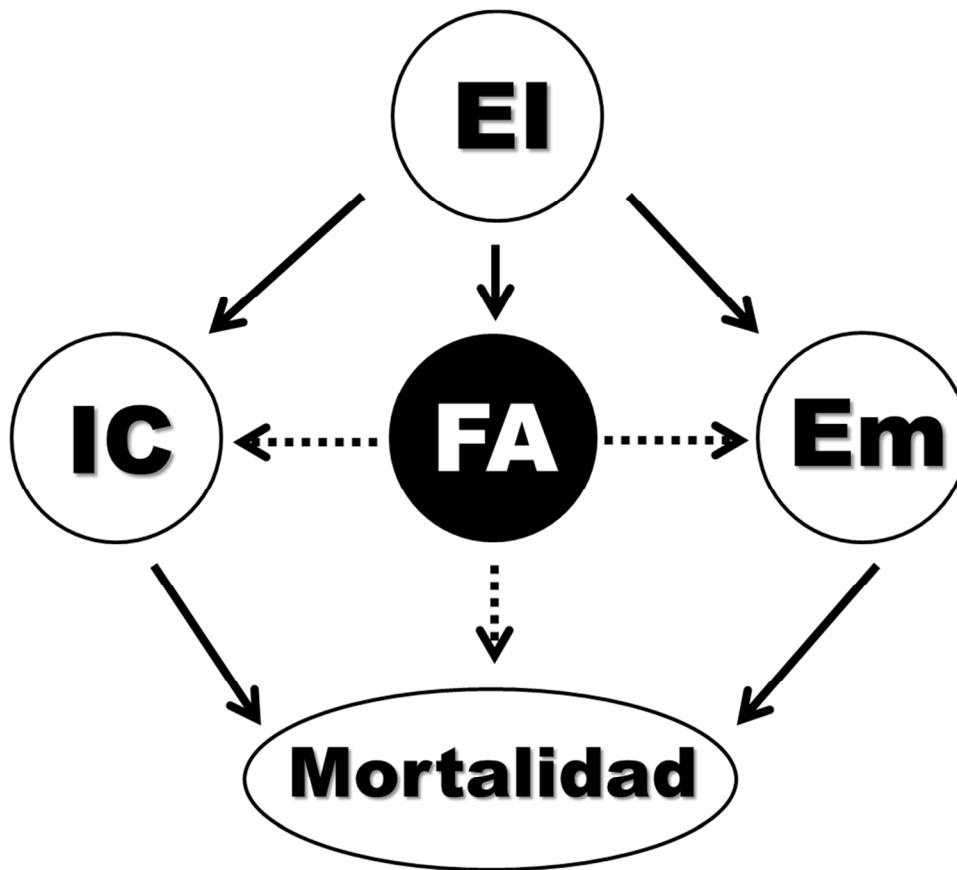
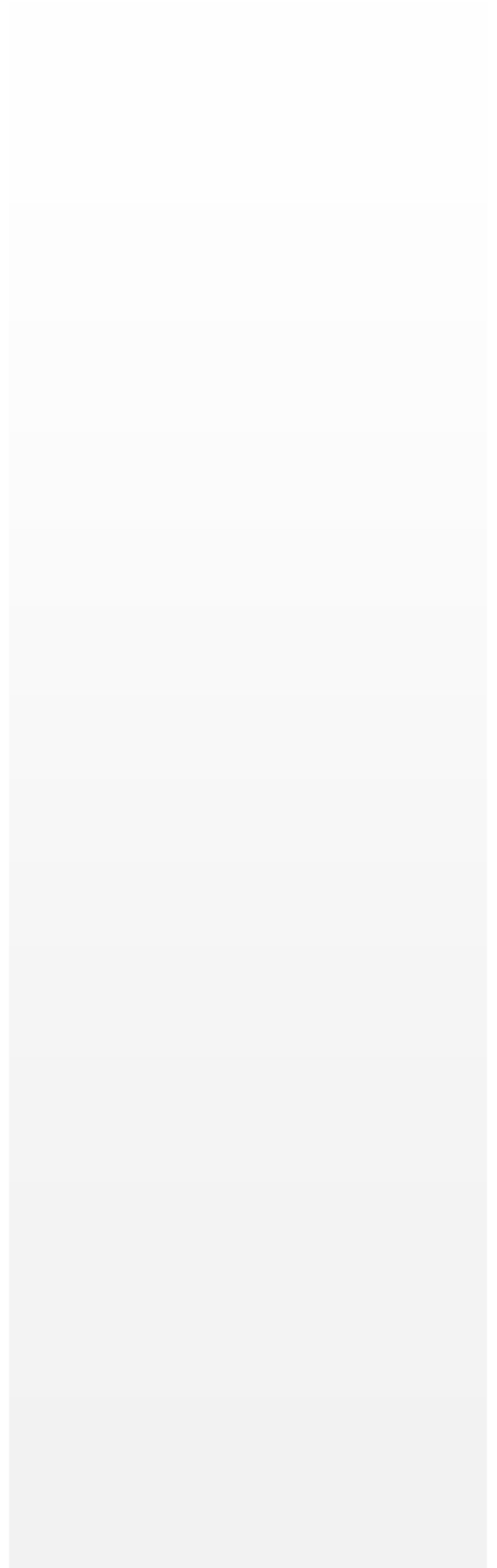


Figura 12. Esquema ilustrativo de la influencia potencial de la fibrilación auricular en la aparición de complicaciones durante el curso clínico de la endocarditis. EI: endocarditis infecciosa; EI: endocarditis infecciosa; Em: embolias; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca.

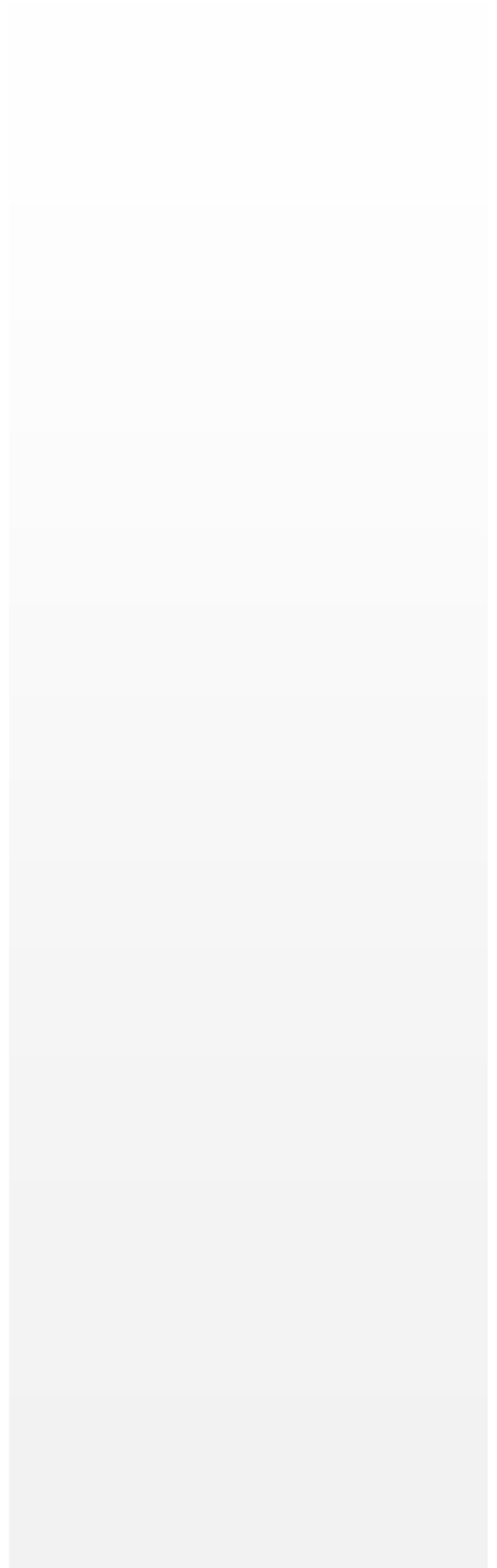
Hipótesis



HIPÓTESIS

1. La FAN podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de embolias en el seno de la EI.
2. La FAN podría ser un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca durante el curso clínico de la EI.
3. El desarrollo de FAN durante la fase activa de la EI tiene implicaciones pronósticas sobre el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes que desarrollan FAN durante el episodio de EI tendrán un peor pronóstico y una mayor mortalidad.

Objetivos



OBJETIVOS

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los pacientes que desarrollan FAN durante la fase activa de la enfermedad, y compararlos con aquellos pacientes que permanecen en ritmo sinusal (RS) o tienen FA previa.
2. Estudiar el desarrollo de los principales eventos clínicos, en los pacientes con EI en cada uno de los grupos de estudio.
3. Estimar el efecto de la FAN durante la hospitalización sobre el riesgo de muerte intrahospitalaria en los pacientes con EI.
4. Evaluar el papel de la FA (de nueva aparición o presente previamente) sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca o embolias sistémicas durante el curso clínico de la EI.
5. Estudiar las interacciones entre el desarrollo de FAN e insuficiencia cardíaca y su papel en el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con EI.

Pacientes y Métodos

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de la población de estudio

El estudio se llevó a cabo en tres hospitales terciarios con Servicio de Cirugía, dos de ellos situados en la Comunidad de Madrid, Hospital Clínico San Carlos y Hospital Universitario de la Princesa, y el tercero de la Comunidad de Castilla y León, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Los citados hospitales han trabajado juntos en el estudio de la endocarditis infecciosa desde el año 1996 y han empleado protocolos estandarizados de diagnóstico y tratamiento, comunes para los tres hospitales. Con el objetivo de asegurar la inclusión consecutiva de pacientes en el estudio, todos los pacientes a los que se realizó un estudio de ecocardiograma transesofágico para descartar la presencia de endocarditis infecciosa se siguieron hasta que se estableció un diagnóstico definitivo en base a la clínica y las pruebas complementarias. Todos los pacientes con diagnóstico final de endocarditis infecciosa, posible o definitiva, fueron incluidos en la población final del estudio. Para el diagnóstico de endocarditis infecciosa se emplearon los criterios de Duke (61) hasta el año 2002, mientras que se empleó la versión modificada por Li et al. (62) a partir de esta fecha y hasta el final del estudio. En la **tabla 1** se recoge la versión modificada de los criterios de Duke. Los episodios de endocarditis derecha se excluyeron del estudio debido al diferente comportamiento de los mismos, en referencia a la epidemiología, características clínicas y pronóstico.

El estudio comenzó en enero de 1996 y finalizó en junio de 2013, momento en que se procede al análisis de los datos. Durante el periodo de reclutamiento se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva 926 episodios de endocarditis infecciosa izquierda y sus datos fueron introducidos en una base de datos multipropósito. De ellos, 110 (11,9%) fueron finalmente excluidos a causa de la imposibilidad para determinar el ritmo cardíaco en el momento del ingreso y la hospitalización. Los restantes 816 episodios constituyeron la población final de estudio. En la **Figura 13** se representa en un diagrama de flujo el proceso de selección de la población de pacientes para el estudio.

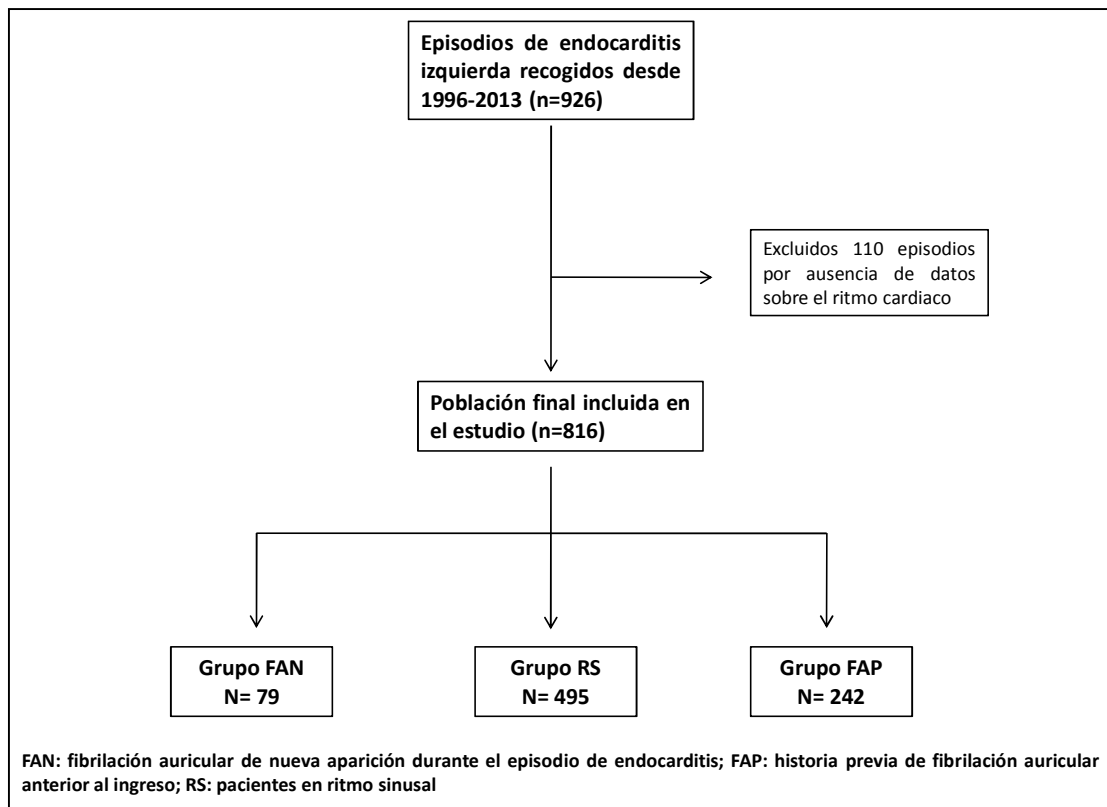


Figura 13. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio

Los datos se recogieron inicialmente en papel y, posteriormente, se introdujeron de forma consecutiva en una base de datos electrónica, común para los tres centros participantes. Con el propósito de minimizar la inclusión de errores, la base de datos se dotó de herramientas de control automático para limitar la introducción de datos. Se organizaron además reuniones anuales del grupo de investigadores participantes en el estudio en las que se revisaban de forma periódica la introducción de datos en la base y la calidad de los mismos para asegurar la correcta recogida. El registro se aprobó por los comités éticos de los tres centros participantes en el estudio. La proporción de datos perdidos no superó el 10% en el total de las variables analizadas.

En el **Anexo I** se incluye un ejemplo del cuaderno de recogida de datos.

A efectos de análisis se clasificaron los episodios en tres grupos, de acuerdo al ritmo cardíaco de base durante el periodo de hospitalización y la historia previa de FA:

- **Grupo FAN** (n=79), episodios de EI sin historia previa de FA que se diagnosticaron de FA de nueva aparición durante su ingreso por EI.
- **Grupo RS** (N=495), pacientes que permanecieron en ritmo sinusal y no sufrieron FA durante el ingreso.
- **Grupo FAP** (n=242), en el que se incluían pacientes con historia previa de FA anterior al ingreso (paroxística, persistente o permanente).

Al total de los pacientes se les realizó una historia clínica y una minuciosa exploración física, además de un electrocardiograma de 12 derivaciones. Se les extrajo una muestra para un análisis de sangre, y un set de tres hemocultivos en el momento del ingreso y tres adicionales tras 48-72h de inicio del tratamiento. Se llevó a cabo además un estudio de ETT y ETE en el momento del ingreso. Se repitió el estudio de ETE en los casos en los que fue necesario ante la presencia de cambios en la situación clínica de los pacientes (aparición de un nuevo soplo, desarrollo de insuficiencia cardiaca, aparición de signos de infección persistente, desarrollo de trastornos de la conducción, y/o embolias no presentes al ingreso).

En aquellos casos en los que los hemocultivos resultaron negativos tras 72 horas, se realizaron tests serológicos específicos para el diagnóstico de *Chlamydia*, *Brucella*, fiebre Q, *Legionella*, *Mycoplasma*, y *Bartonella*. El tratamiento antibiótico empírico se instauró tras la extracción de los hemocultivos y se modificó hacia una pauta específica una vez disponible el resultado del antibiograma en los pacientes con cultivo positivo.

Definición de términos

Variables epidemiológicas

- Adquisición comunitaria

Se definieron así aquellos casos con bacteriemia diagnosticada al ingreso en el hospital o durante las primeras 48 horas.

- Adquisición nosocomial

Episodios con bacteriemia documentada tras más de 48 horas de hospitalización, o bien aquella que aparece durante la primera semana tras el alta hospitalaria.

- El asociada a cuidados sanitarios

Bacteriemia diagnosticada en pacientes que reciben de forma ambulatoria tratamiento intravenoso, diálisis, o quimioterapia.

- Pacientes referidos

Aquellos casos de EI diagnosticados en otros hospitales no participantes en el estudio y referidos por necesidad de cuidados de hospital terciario o cirugía cardíaca.

- Endocarditis protésica precoz

Episodios de EI que tienen lugar durante el primer año tras la cirugía cardíaca de recambio valvular.

- Endocarditis protésica tardía

Episodios que suceden a partir del primer año después de la cirugía cardíaca de recambio valvular.

- Cardiopatía previa

Para el presente estudio se definió la cardiopatía previa como la presencia de daño estructural valvular anterior al episodio de EI, estuviese o no diagnosticado. La clasificación anatómica de la cardiopatía subyacente recogida (reumática, degenerativa, mixoide, congénita, etc.) se realizó de acuerdo a los estudios de imagen (ecocardiogramas realizados durante el ingreso actual o ecocardiogramas previos cuando estaban disponibles), los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos (en los casos en que se llevó a cabo cirugía o autopsia), y a la historia clínica del paciente (antecedentes de fiebre reumática aguda).

- Endocarditis asociada a dispositivos de electroestimulación (marcapasos o desfibriladores)

Aquella infección que afecta al segmento intracardiaco del cable de marcapasos o del desfibrilador. (Este grupo de pacientes se incluyó en el estudio únicamente cuando presentaban además infección valvular de localización izquierda).

Puerta de entrada y factor desencadenante

Se consideraron como puerta de entrada o factor desencadenante del episodio aquellos procedimientos realizados dentro de los dos meses previos a la aparición de los signos/síntomas de EI con riesgo potencial de bacteriemia asociada y que guardan relación con el microorganismo responsable de la EI.

- Dentales

Intervenciones bucales que impliquen manipulación y sangrado de las encías.

- Respiratorios

Incluye cirugía torácica y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.

- Digestivos

Incluye cirugía abdominal y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.

- Genitourinarios

Incluye cirugía o procedimientos sobre el tracto urinario con o sin toma de biopsia y sondaje vesical.

- Catéter intravascular

Se incluyen dentro de este grupo los catéteres intravenosos centrales, periféricos o intraarteriales, con finalidad diagnóstica o terapéutica, (están incluidos por tanto los cateterismos cardíacos, sean diagnósticos o terapéuticos, y los estudios electrofisiológicos).

- Otros catéteres

Incluye otros catéteres no intravasculares con fines diagnósticos o terapéuticos, ej. catéter epidural.

- Infección local

La existencia de un proceso infeccioso localizado, existente con anterioridad al desarrollo de los síntomas o al diagnóstico de la EI.

- Cirugía previa no cardíaca

La realización de cirugía que no sea la sustitución de prótesis valvular o la colocación de un tubo valvulado en el tiempo previamente especificado y no incluida dentro de los anteriores términos.

- Otro

Cualquier otro proceso que pueda producir bacteriemia u otro procedimiento ligado en el tiempo al desarrollo de EI.

Variables clínicas

• Comorbilidades

Se consideraron comorbilidades aquellos procesos patológicos intercurrentes presentes en el momento del diagnóstico o con anterioridad al mismo definidos a continuación

- Alcoholismo: consumo habitual de más de 120 gr/ día de alcohol.
- Tratamiento inmunosupresor: cualquier tratamiento capaz de disminuir la inmunidad, celular o humoral.
- Anemia crónica: valores de hemoglobina menores de 9 g/dl de forma crónica.
- Insuficiencia renal crónica: cifras de creatinina sérica mayores a 2 mg/dl de forma crónica.
- Inmunodepresión: cualquier enfermedad que dé lugar a deterioro de la inmunidad celular o humoral.
- Diabetes mellitus: definida según los criterios vigentes, es decir, glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, glucemia igual o superior a 200 mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa, valores de glucemia plasmáticos iguales o superiores a 200 mg/dl junto con síntomas cardinales de diabetes, o niveles de hemoglobina glicosilada iguales o superiores a 6,5%.
- Cáncer: existencia de cualquier neoplasia maligna en el momento del diagnóstico de EI.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): bronquitis crónica o enfisema, según los criterios clínicos establecidos.
- Dermatopatía crónica: cualquier lesión dérmica de más de 1 mes de duración.
- Colagenopatías: incluye lupus, artritis reumatoide, Sjögren, esclerodermia y formas mixtas.

- Insuficiencia renal aguda

Definida como valores de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl de forma aguda, o por encima de su valor habitual en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Insuficiencia cardíaca

La presencia de insuficiencia cardíaca se definió en base a los criterios de Framingham (**108**) que se detallan en la **tabla 5**.
- Embolia sistémica

Las embolias se diagnosticaron en base a criterios clínicos junto con los resultados de las pruebas de imagen (tomografía computerizada, ecografía, arteriografía, resonancia magnética).
- Curso agudo

Se consideró que el episodio era de curso agudo si el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico era inferior a 15 días.
- Curso subagudo

Se consideró que el episodio era de curso subagudo en los casos en los que el intervalo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue superior a 15 días y menor de 3 meses.
- Curso crónico

Se consignaron como curso crónico los episodios en los que el periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la endocarditis fue igual o superior a 3 meses.
- Signos de infección persistente

Bacteriemia persistente o fiebre tras 7 días de tratamiento antibiótico apropiado, o hemocultivos positivos después de 48 horas de tratamiento antibiótico correcto, tras haberse excluido la presencia de otros posibles focos infecciosos fundamentalmente metastásicos (**18**).
- Shock séptico

Aparición de fallo circulatorio agudo con disfunción orgánica e hipoperfusión tisular en el contexto de sepsis, caracterizado por hipotensión arterial persistente (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg), a pesar de la adecuada reposición de fluidos y por la necesidad de utilizar drogas vasoactivas (**109**).

Tabla 5. Criterios de Framingham

Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca
Criterios mayores
<ul style="list-style-type: none"> - Ortopnea o disnea paroxística nocturna - Ingurgitación yugular - Estertores en la auscultación pulmonar - Cardiomegalia - Edema agudo de pulmón - Galope por tercer ruido - Elevación de la presión venosa (>16mmHg) - Reflujo hepatoyugular
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> - Edema de miembros inferiores - Tos nocturna - Disnea con el esfuerzo - Hepatomegalia - Derrame pleural - Disminución de un tercio de la capacidad vital pulmonar con respecto a la máxima. - Taquicardia (frecuencia cardiaca ≥ 120 lpm)
*Criterio mayor o menor: pérdida de peso $\geq 4,5$ Kg en respuesta al tratamiento
Para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca es necesaria la presencia de al menos dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Variables ecocardiográficas

Como se menciona en el apartado anterior, en el presente estudio se realizó un ETT y un ETE al ingreso a todos los pacientes. Se repitieron ambos estudios en los casos de aparición de cambios en el curso clínico de los pacientes. A continuación, se definen las variables ecocardiográficas:

- Vegetación

Masa adherida a una de las válvulas o material intracardiaco, con ecogenicidad diferente a la de las estructuras adyacentes y con un movimiento errático e independiente de la válvula (**110**).

Para la caracterización de las vegetaciones se realizaron 3-5 mediciones y se registró la medida mayor. En caso de múltiples vegetaciones o vegetaciones de nueva aparición, se tuvo en cuenta la de mayor tamaño. Además, se analizaron

datos de ecogenicidad y movilidad de las vegetaciones, de manera que se clasificaron dentro de tres categorías:

Ecogenicidad (valoración cualitativa): 1) densidad similar a la del miocardio o trombo; 2) densidad intermedia entre 1 y 3; 3) densidad calcio.

Movilidad (valoración cualitativa): 1) ausencia o mínima movilidad (el eje mayor de la vegetación oscila menos de 90°); 2) movilidad intermedia entre 1 y 3; 3) el eje mayor oscila más de 90°.

- Complicaciones perianulares (**41, 42**)
 - I. Absceso: se definen como abscesos los engrosamientos de la región perianular, de más de 7 mm de diámetro en dos dimensiones, de contenido hipoecoico y rodeados por una pared, sin flujo en su interior (**Figura 14**).
 - II. Pseudoaneurisma: cavidad perianular pulsátil que comunica con la luz vascular, con flujo en su interior (**Figura 15**).
 - III. Fístula: comunicación entre cámaras cardíacas y/o grandes arterias con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.
- Insuficiencia valvular

Valorada de forma semicuantitativa en tres grados (leve, moderado y grave) (**111, 112**).

Cirugía

Se definió como cirugía urgente los casos en los que la intervención se llevó a cabo antes de completar el tratamiento antibiótico y se consideró electiva en los restantes casos. Una vez establecida la indicación quirúrgica, la intervención se llevó a cabo en las 48 h siguientes en la mayoría de los pacientes. Las indicaciones para la realización de intervención quirúrgica fueron el desarrollo de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, embolias recurrentes con persistencia de vegetaciones en el ETE a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, presencia de signos de infección persistente y las endocarditis fúngicas. En pacientes con un curso clínico favorable, la presencia de complicaciones perianulares *per se* no fue una indicación para cirugía precoz, aunque sí lo fue el crecimiento de abscesos o pseudoaneurismas en subsiguientes controles ecocardiográficos, o la aparición de fístulas.

En los pacientes con indicación de cirugía que no fueron intervenidos, las razones fueron por rechazo del paciente o riesgo quirúrgico inaceptablemente alto.

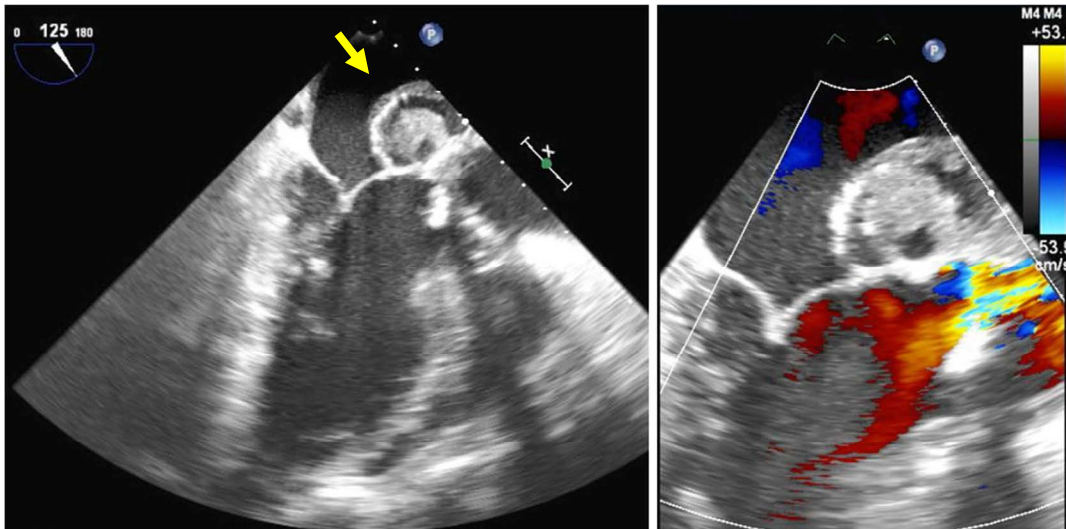


Figura 14. Imagen de ecocardiografía transesofágica en la que se aprecia un absceso a nivel de la unión mitro-aórtica. En la imagen de la izquierda se observa la cavidad anecoica con material purulento en su interior (flecha), mientras que a la derecha se muestra un plano similar con Doppler-color que revela la ausencia de flujo en el interior de la cavidad

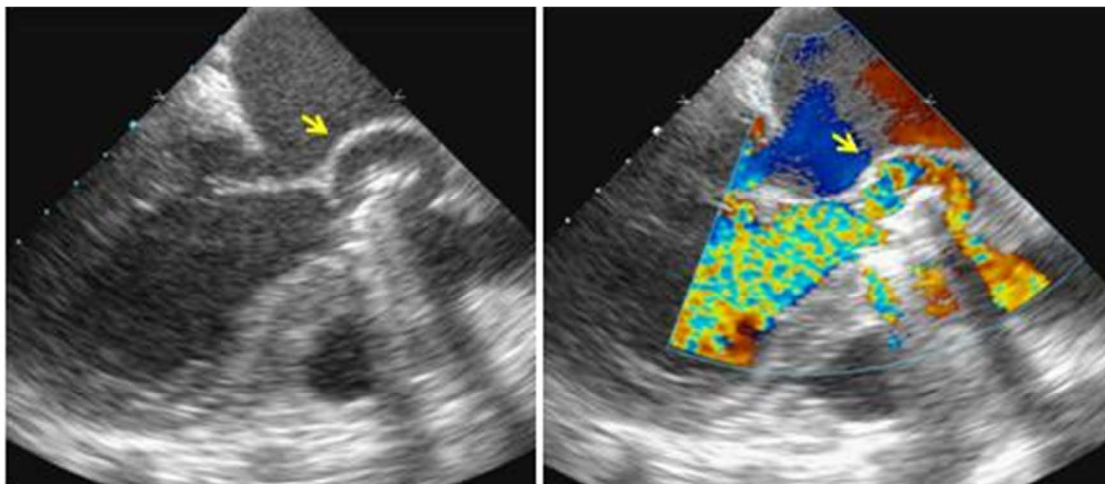


Figura 15. Imagen de ecocardiografía transesofágica en la que se muestra un pseudoaneurisma (flecha) en la unión mitroaórtica con dehiscencia protésica y flujo en su interior

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio y el manual del investigador que contiene las definiciones de la base de datos han sido consensuados y revisados anualmente por el comité científico del grupo de estudio.

Con el fin de mantener el anonimato de los pacientes y de acuerdo a la ley de protección de datos (113), la base de datos está disociada, por lo que los pacientes sólo se identifican por un código numérico.

Los investigadores han cumplido en todo momento la Declaración de Helsinki de investigaciones en humanos (114), y el estudio ha sido evaluado y aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de los centros participantes.

Finalmente, la información recogida de los pacientes corresponde en todo momento a la práctica clínica habitual, y no se realiza ninguna prueba diagnóstica ni ningún tratamiento fuera de su indicación clínica.

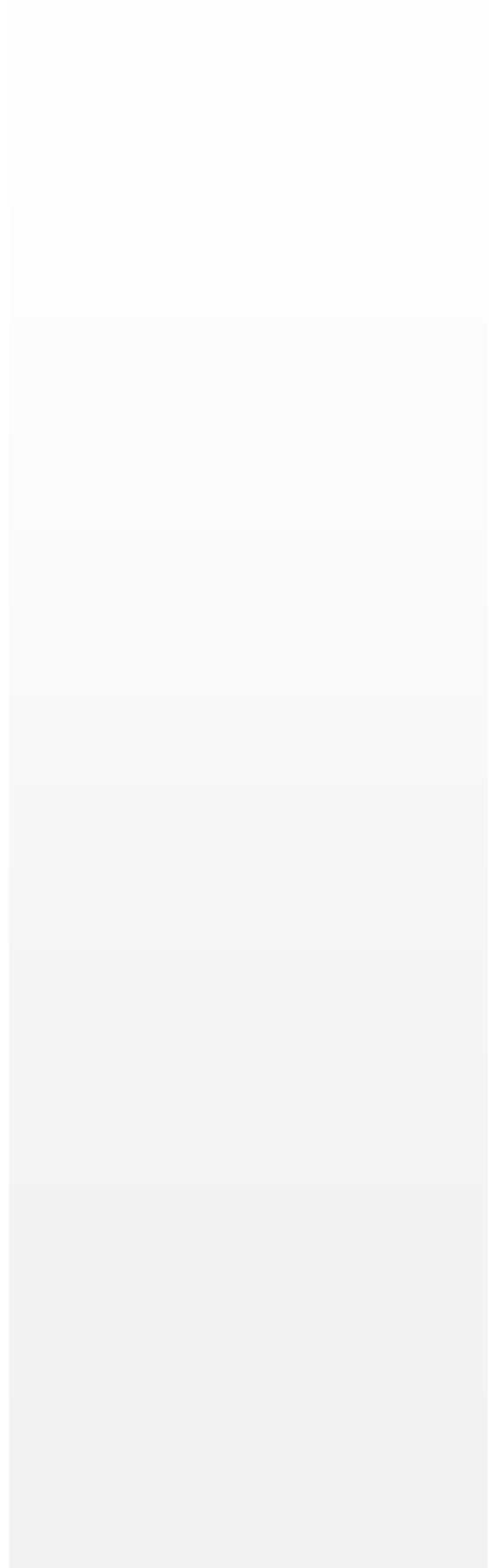
Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en caso de asimetría de los valores. En el caso de variables continuas, la comparación de grupos se realizó mediante el test estadístico de la t de Student o la U de Mann-Whitney en caso necesario, siempre mediante test de dos colas. Las variables categóricas se detallan como frecuencia y porcentaje. En el caso de variables categóricas, el análisis de comparación entre grupos se llevó a cabo mediante el test χ^2 y el test exacto de Fisher. Finalmente, en variables con múltiples categorías se utilizaron los test de ANOVA y Kruskal-Wallis.

Se realizaron dos análisis multivariantes mediante el método de regresión logística, uno de ellos con objeto de identificar las variables predictoras de desarrollo de insuficiencia cardiaca durante el curso clínico de la enfermedad. El segundo de los análisis se realizó con el fin de identificar las variables asociadas con una mayor mortalidad intrahospitalaria. Para la realización de dichos análisis se incluyeron en el modelo las variables de conocida asociación con ambos eventos y aquellas consideradas como clínicamente relevantes. Se exploraron además las interacciones entre las variables incluidas en el modelo.

Se calcularon las odds ratio (OR) con el correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95% para cada una de las variables. Todos los test realizados fueron bilaterales y se consideraron las diferencias como estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico PASW Statistics Versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados



RESULTADOS

Características epidemiológicas y clínicas

La edad media de nuestra población de estudio (n=816) fue $64\pm 16,8$ años. Del total de pacientes, 507 (62,1%) fueron varones, 31,25% de los episodios fueron de origen nosocomial, y 338 pacientes (41,4% de los episodios) fueron referidos desde otro hospital no participante en el estudio. El diagnóstico de FA en los pacientes con FAN (79 episodios, 9,7% de la población) se realizó en el momento del ingreso o durante la hospitalización. Algún tipo de FA se encontraba presente previamente en 242 episodios (29,6%), la mayoría de los cuales mostraban FA permanente. El 77,5% de los episodios con FA previa se encontraban bajo tratamiento anticoagulante.

Las características demográficas, las comorbilidades, las cardiopatías previas y los datos de presentación clínica se recogen en la **tabla 6**. La edad de los pacientes con FAN fue mayor que aquellos que conservaron el ritmo sinusal. La proporción de episodios de endocarditis protésica fue superior en el Grupo FAN con respecto al Grupo RS, sin embargo, fue incluso mayor en los pacientes del grupo FAP. En referencia a las comorbilidades, la insuficiencia renal crónica estuvo presente con mayor frecuencia en el Grupo FAN que en el Grupo RS.

En lo que respecta a la sintomatología, el periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la endocarditis fue similar entre los grupos. Al ingreso, los signos/síntomas de insuficiencia cardiaca y sus manifestaciones radiológicas fueron más frecuentes en el Grupo FAN, mientras que no hubo diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta a la presencia de ictus y embolias sistémicas en el momento del ingreso. Como cabía esperar, el uso previo de tratamiento anticoagulante fue mucho más frecuente en los pacientes del Grupo FAP (**tabla 6**).

Un aspecto interesante fue el hallazgo de que los reactantes de fase aguda en el momento del ingreso (proteína C reactiva, recuento plaquetario) se encontraban más elevados en los pacientes del Grupo FAN (**tabla 6**).

Tabla 6. Características demográficas, clínicas, electrocardiográficas, radiológicas y de laboratorio al ingreso en los 816 episodios de endocarditis infecciosa izquierda

	Grupo FAN (n 79)	Grupo RS (n 495)	Grupo FAP (n 242)	p
Edad (años)	66,6 (11,1) ^a	60,4 (15,9)	67,3 (11,1)	<0,001
Sexo (varones)	51 (64,6%) ^b	337 (68,1%)	119 (49,2%) ^c	<0,001
El adquirida en la comunidad	52 (65,8%)	370 (75,1%)	139 (57,4%) ^c	<0,001
El protésica	33 (41,8%) ^{a,b}	136 (27,5%)	178 (73,6%) ^c	<0,001
Cardiopatía previa	51 (67,1%) ^b	266 (57,2%)	221 (93,6%) ^c	<0,001
Comorbilidades				
Anemia crónica	17 (21,5%)	97 (19,8%)	65 (25,3%)	0,229
Insuficiencia renal	14 (17,7%) ^a	44 (9%)	41 (16,9%) ^c	0,002
Diabetes	19 (24,1%)	90 (18,3%)	65 (27,1%) ^c	0,021
Alcoholismo	6 (7,6%)	46 (9,4%)	8 (3,3%) ^c	0,013
EPOC	8 (10,1%)	33 (6,7%)	23 (9,6%)	0,304
Neoplasia maligna	8 (10,1%)	54 (11%)	23 (9,6%)	0,846
Inmunosupresión	4 (5,1%)	34 (6,9%)	12 (5%)	0,550
Manifestaciones clínicas				
Síntomas hasta el ingreso (días)	11 (7-50)	20 (6-60)	15 (4-30)	0,145
Inicio agudo (<15días)	39 (50,0%)	202 (41,2%)	125 (52,7%) ^c	0,010
Fiebre al ingreso	48 (63,2%) ^a	354 (72,8%)	153 (63,8%) ^c	0,022
Insuficiencia cardíaca	41 (53,2%) ^a	173 (35,3%)	127 (52,7%) ^c	<0,001
Insuficiencia renal aguda	20 (25,3%)	85 (17,4%)	42 (17,4%)	0,222
Shock séptico	6 (7,6%)	21 (4,3%)	19 (7,9%) ^c	0,108
Dolor torácico	12 (15,2%)	53 (10,9%)	21 (8,7%)	0,261
Dolor abdominal	7 (8,9%)	51 (10,5%)	22 (9,1%)	0,800
Esplenomegalia	5 (6,3%)	44 (9,0%)	10 (4,2%) ^c	0,063
Síndrome confusional	14 (17,7%)	59 (12,1%)	24 (10%)	0,182
Coma	2 (2,5%)	12 (2,5%)	5 (2,1%)	0,945
Ictus				
Hemorrágico	2 (2,5%)	16 (3,3%)	8 (3,3%)	0,850
Isquémico	8 (10,1%)	60 (12,2%)	23 (9,6%)	0,850
Embolia sistémica	11 (13,9%)	101 (20,6%)	32 (13,5%) ^c	0,041
Lesiones cutáneas hemorrágicas	6 (20,0%)	28 (15,1%)	10 (12,8%)	0,644
Hematuria	5 (6,3%)	18 (3,7%)	5 (2,1%)	0,185
Artritis/ Espondilodiscitis	6 (7,6%) ^a	74 (15,2%)	21 (8,9%) ^c	0,020
Anticoagulación	14 (20,6%) ^b	64 (14,5%)	172 (77,5%) ^c	<0,001
Hallazgos electrocardiográficos				
Bloqueo AV de 2º y 3º grado	3 (3,8%)	21 (4,3%)	2 (0,9%) ^c	0,048
Bloqueo de rama izquierda	5 (6,4%)	13 (2,7%)	13 (5,6%)	0,084

Hallazgos radiológicos				
Cardiomegalia	55 (69,6%) ^a	230 (46,7%)	180 (75,9%) ^c	<0,001
Insuficiencia cardiaca izquierda	42 (53,2%) ^{a,b}	155 (31,6%)	93 (39,6%) ^c	<0,001
Derrame pleural	29 (37,2%) ^a	115 (23,5%)	61 (26,1%)	0,036
Parámetros de laboratorio				
Proteína C-reactiva (mg/dl)	19,7 (6,6-100,1) ^{a,b}	13,8 (4,9- 67,6)	6,9 (1,6-16,6) ^c	0,001
Hemoglobina (g/dl)	10,1 (2,09)	11,1 (2,08)	10,9 (2,1)	0,684
Plaquetas (/μl)	261x10 ³ (282x10 ³) ^{a,b}	215x10 ³ (131x10 ³)	202x10 ³ (104x10 ³) ^c	0,040
AV= aurículo-ventricular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FAN: fibrilación auricular de nueva aparición; FAP: fibrilación auricular previa; RS: ritmo sinusal				
^a Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y RS (p<0,05).				
^b Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y FAP (p<0,05).				
^c Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos RS y FAP (p<0,05).				

Perfil microbiológico

No hubo diferencias significativas en los microorganismos responsables del episodio de EI en el Grupo FAN con respecto a los pacientes del Grupo RS y FAP (Tabla 7). Los hemocultivos resultaron negativos en una mayor proporción en el Grupo FAN.

Tabla 7. Perfil microbiológico de los 816 episodios de endocarditis infecciosa izquierda

	Grupo FAN (n 79)	Grupo RS (n 495)	Grupo FAP (n 242)	p
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (2,5%)	29 (5,9%)	5 (2,1%) ^c	0,043
<i>Streptococcus viridans</i>	7 (8,9%)	74 (15,0%)	14 (5,8%) ^c	0,001
Otros estreptococos	4 (5,1%)	34 (6,9%)	7 (2,9%) ^c	0,084
Enterococos	8 (10,1%)	47 (9,6%)	25 (10,4%)	0,931
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (11,1%)	81 (16,5%)	36 (15%)	0,494
Estafilococos coagulasa negativos	17 (21,5%)	69 (14,0%)	57 (23,8%) ^c	0,003
Bacilos Gram negativos	4 (5,1 %)	16 (3,3%)	6 (2,5%)	0,531
Hongos	0 (0%)	6 (1,0%)	5 (2,1%)	0,349
Grupo HACEK	0 (0%)	4 (0,8 %)	0 (0%)	0,272
Anaerobios	0 (0%)	7 (1,4%)	11 (4,6%) ^c	0,009
Polimicrobianas	4 (5,1%)	33 (6,7%)	29 (12,1%) ^c	0,025
Otras	4 (5,1%)	18 (3,7%)	11 (4,6%)	0,756
Cultivo negativo	20 (25,3%) ^{a,b}	74 (15,0%)	34 (14,2%)	0,043

FAN: fibrilación auricular de nueva aparición; FAP: fibrilación auricular previa; RS: ritmo sinusal

^a Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y RS ($p < 0,05$).

^b Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y FAP ($p < 0,05$).

^c Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos RS y FAP ($p < 0,05$).

Hallazgos ecocardiográficos

Los datos obtenidos en los estudios de ecocardiografía se muestran en la tabla 8. Como se esperaba, el tamaño de la aurícula izquierda fue mayor en los episodios con FAN con respecto a los que permanecieron en ritmo sinusal. Las vegetaciones estuvieron igualmente presentes en los episodios con FAN y en aquellos que persistieron en ritmo sinusal (tabla 8). El tamaño de las vegetaciones fue similar entre los tres grupos de estudio, mientras que la

frecuencia de pseudoaneurismas fue mayor en los episodios del Grupo FAN que en aquellos con FAP.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de insuficiencia valvular moderada a severa entre los episodios del Grupo FAN y los que permanecieron en ritmo sinusal. No obstante, esta lesión valvular estuvo presente con mayor frecuencia en los episodios con FAN que en aquellos con FAP (**tabla 8**).

Tabla 8. Hallazgos ecocardiográficos

	Grupo FAN (n 79)	Grupo RS (n 495)	Grupo FAP (n 242)	p
Localización de la infección				
Válvula aórtica nativa	29 (36,1%) ^b	216 (43,6%)	39 (16,1%) ^c	<0,001
Válvula mitral nativa	30 (38%) ^b	225 (45,5%)	45 (18,6%) ^c	<0,001
Prótesis aórtica mecánica	5 (6,3%) ^b	68 (13,7%)	41 (16,9%)	0,060
Prótesis mitral mecánica	21 (26,6%) ^{a,b}	41 (8,3%)	131 (54,1%) ^c	<0,001
Bioprótesis aórtica	7 (8,9%)	36 (7,3%)	15 (6,2%)	0,708
Bioprótesis mitral	2 (2,5%)	6 (1,2%)	8 (3,3%)	0,146
Dimensión aurícula izquierda (mm)	50,6 (9,9) ^a	44,0 (7,6)	52,7 (14,1) ^c	<0,001
Vegetaciones				
Detección por ecocardiografía	68 (90,7%) ^b	413 (85,3%)	178 (75,4%) ^c	0,001
Tamaño de las vegetaciones (mm)	13,0 (9,4-19,6)	13,0 (9,0-19,0)	12,0 (6,5-19,3)	0,459
Insuficiencia valvular moderada-severa	54 (72,0%) ^b	367 (75,8%)	131 (55,5%) ^c	<0,001
Complicaciones perianulares	21 (28,0%)	143 (29,5%)	40 (20,3%) ^c	0,031
Abscesos	10 (13,3%)	77 (15,9%)	35 (14,8%)	0,819
Pseudoaneurismas	15 (20,0%) ^b	87 (18,0%)	21 (8,9%) ^c	0,004
Fístulas	1 (1,3%)	19 (3,9%)	8 (3,4%)	0,522
Los valores se expresan en n (%), excepto el tamaño de la vegetación y la dimensión auricular que se presentan como mediana y media, respectivamente.				
FAN: fibrilación auricular de nueva aparición; FAP: fibrilación auricular previa; RS: ritmo sinusal				
^a Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y RS (p<0,05).				
^b Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y FAP (p<0,05).				
^c Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos RS y FAP (p<0,05).				

Evolución intrahospitalaria

Durante el periodo de tiempo en que los pacientes estuvieron ingresados, el desarrollo de insuficiencia cardiaca fue significativamente más frecuente en los pacientes con FAN (**tabla 9**). Dentro de este grupo, 41

pacientes (53,2%) se encontraban ya en insuficiencia cardiaca en el momento del ingreso y 18 (22,8%) desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardiaca durante la hospitalización. Atendiendo al grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca, la presencia de insuficiencia valvular moderada a severa fue más frecuente en los pacientes con ritmo sinusal que en aquellos con FA, ya fuera esta de nueva aparición o estuviera presente previamente (FAN, FAP) (Grupo FAN: 45 (78,9%), Grupo RS: 227 (85,3%), Grupo FAP: 102 (64,2%); $p < 0,001$).

Tabla 9. Eventos clínicos durante la estancia hospitalaria en los 816 episodios de endocarditis infecciosa izquierda (incluidos los eventos al ingreso)

	Grupo FAN (n 79)	Grupo RS (n 495)	Grupo FAP (n 242)	p
Insuficiencia cardiaca	59 (75,6%) ^a	286 (58,5%)	169 (70,7%)	<0,001
Embolias al SNC	9 (11,4%)	62 (12,6%)	19 (8,0%)	0,180
Embolias sistémicas	20 (25,3%)	147 (30,1%)	53 (22,4%) ^c	0,084
Insuficiencia renal aguda	43 (54,4%)	235 (48,0%)	140 (59,1%) ^c	0,017
Shock séptico	17 (21,5%)	75 (15,5%)	48 (20,3%)	0,170
Cirugía cardiaca	41 (51,9%)	294 (59,4%)	140 (58,1%)	0,454
Mortalidad	34 (44,7%) ^a	136 (22,8%)	79 (33,8%)	0,010
FAN: fibrilación auricular de nueva aparición; FAP: fibrilación auricular previa; RS: ritmo sinusal; SNC=sistema nervioso central				
^a Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y RS ($p < 0,05$).				
^b Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FAN y FAP ($p < 0,05$).				
^c Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos RS y FAP ($p < 0,05$).				

En el global de la serie, los ictus y las embolias sistémicas ocurrieron en 220 episodios (26,96%). Contrario a lo que cabría esperar, estas complicaciones no ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes con FA, independientemente del tipo (FAN o FAP). Cincuenta y cuatro pacientes del Grupo FAN y 370 del Grupo RS no se encontraban previamente tratados con anticoagulantes. Dentro del grupo de pacientes no anticoagulados, la proporción de ictus y embolias sistémicas fue igualmente similar entre los grupos de estudio (Grupo FAN: 16 (29,6%), Grupo RS: 120 (32,4%), $p = 0,680$).

La necesidad de tratamiento quirúrgico y el tiempo desde el momento del ingreso hasta la cirugía fueron similares entre los 3 grupos de estudio (Grupo FAN: 16,5 días, Grupo RS: 14 días, Grupo FAP: 19 días; $p = 0,326$). La proporción de fallecimientos fue del 30,5% (249 pacientes) en el global de la

serie; 34 de 79 (44,7%) pacientes con FAN fallecieron. La mortalidad fue muy superior en los pacientes del Grupo FAN con respecto a los del Grupo RS ($p=0,01$). Además, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en el Grupo FAN con respecto al Grupo FAP ($p=0,08$) (**tabla 9**). No hubo diferencias en cuanto a las causas de muerte entre los grupos. En nuestro estudio observamos que aquellos pacientes con FAN e insuficiencia cardiaca presentaban una mortalidad mayor que aquellos que, pese a haber desarrollado insuficiencia cardiaca, permanecieron en ritmo sinusal (**Figura 16**).

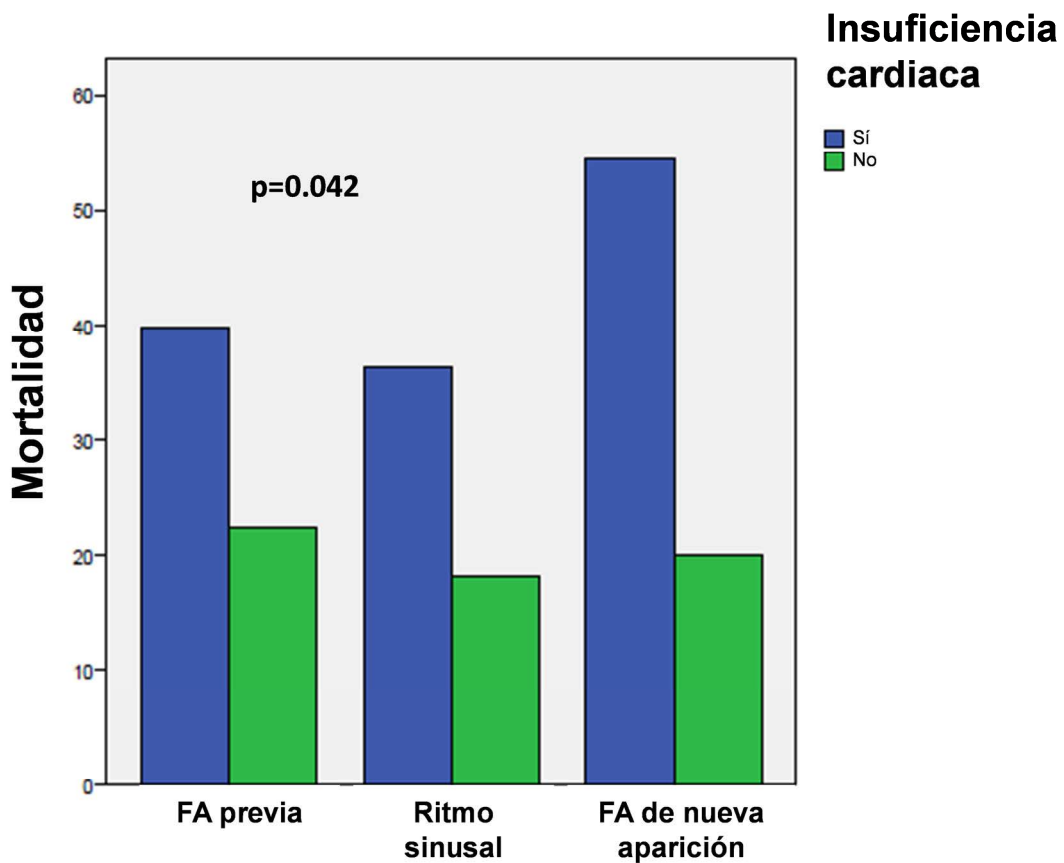


Figura 16. Riesgo de mortalidad en los pacientes con y sin insuficiencia cardiaca según el ritmo cardiaco al ingreso. FA: fibrilación auricular

Análisis multivariable para insuficiencia cardiaca

Se realizó un análisis multivariable con el objetivo de identificar las variables asociadas de forma independiente con el desarrollo de insuficiencia cardiaca durante la hospitalización. Dicho análisis se llevó a cabo mediante un modelo de regresión logística. Se incluyeron en el modelo las siguientes variables: edad, EI por *S. aureus*, detección ecocardiográfica de vegetaciones, presencia de complicaciones perianulares, desarrollo de insuficiencia renal aguda, shock séptico, realización de cirugía, presencia de insuficiencia valvular moderada a severa, y FAN. Los factores asociados de forma independiente con el desarrollo de insuficiencia cardiaca durante el ingreso se recogen en la **figura 17**. Las interacciones entre las variables incluidas en el modelo resultaron no significativas.

En nuestro análisis encontramos que la presencia de FAN mostró una fuerte asociación con el desarrollo de insuficiencia cardiaca, con independencia del resto de variables (OR 2,92, IC 95%: 1,53-5,59).

Análisis multivariable para mortalidad

Con el fin de determinar las variables que se asocian de forma independiente con una mayor mortalidad durante el curso clínico de la enfermedad, se realizó un análisis multivariable con la mortalidad como variable dependiente. Al igual que en el caso del análisis realizado para insuficiencia cardiaca, se incluyeron en el modelo aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariable, así como las consideradas clínicamente relevantes. De este modo se introdujeron en el modelo de regresión logística las siguientes variables: edad, EI por *S. aureus*, detección de vegetaciones por ecocardiografía, presencia de complicaciones perianulares, desarrollo de insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda, shock séptico, realización de cirugía, presencia de insuficiencia valvular moderada a severa, los accidentes cerebrovasculares durante el curso de la EI, y FAN. El resultado del análisis y los factores asociados de forma independiente con una mayor mortalidad intrahospitalaria durante el episodio de EI se recogen en la **tabla 10**. La presencia de FAN se identificó como un

factor asociado de forma independiente con una mayor mortalidad intrahospitalaria (OR 1,67, IC 95%: 1,01-3,09) tras el ajuste multivariable.

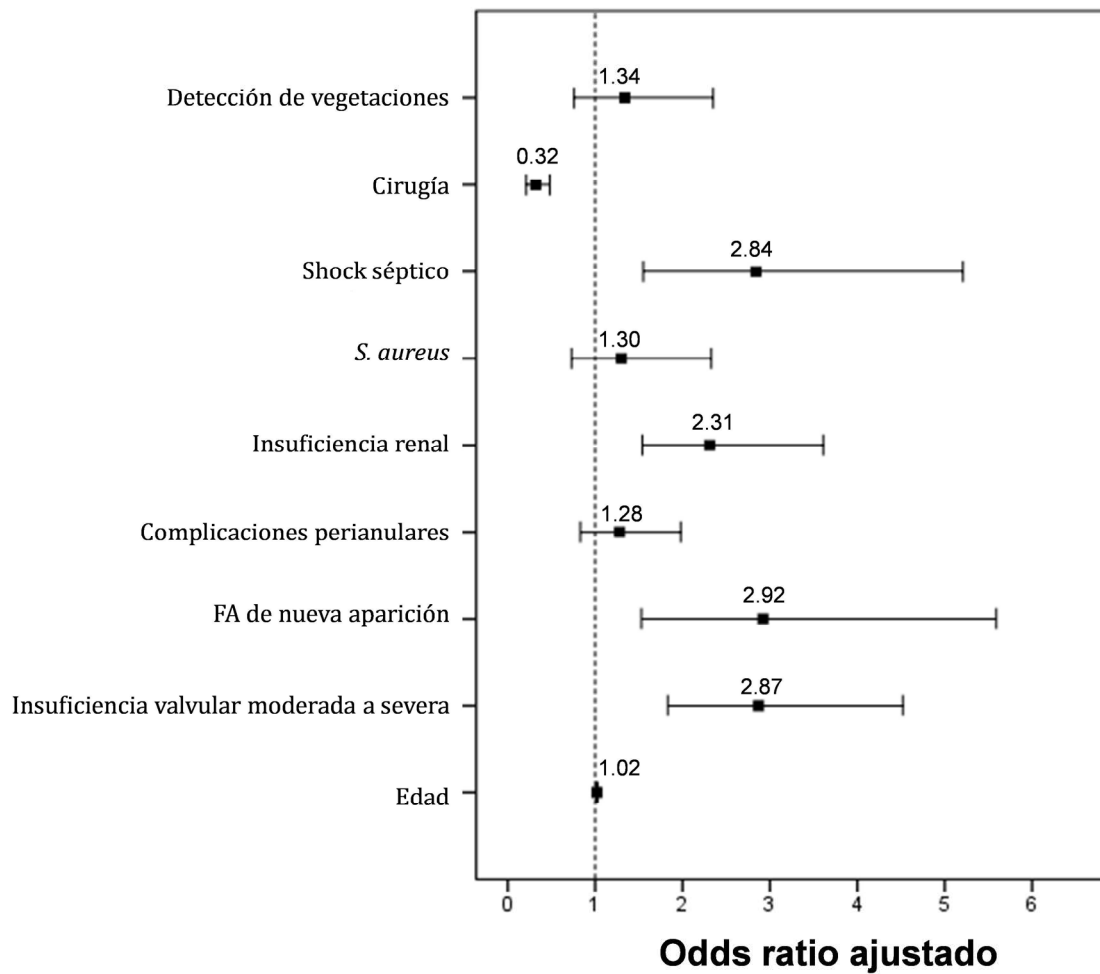
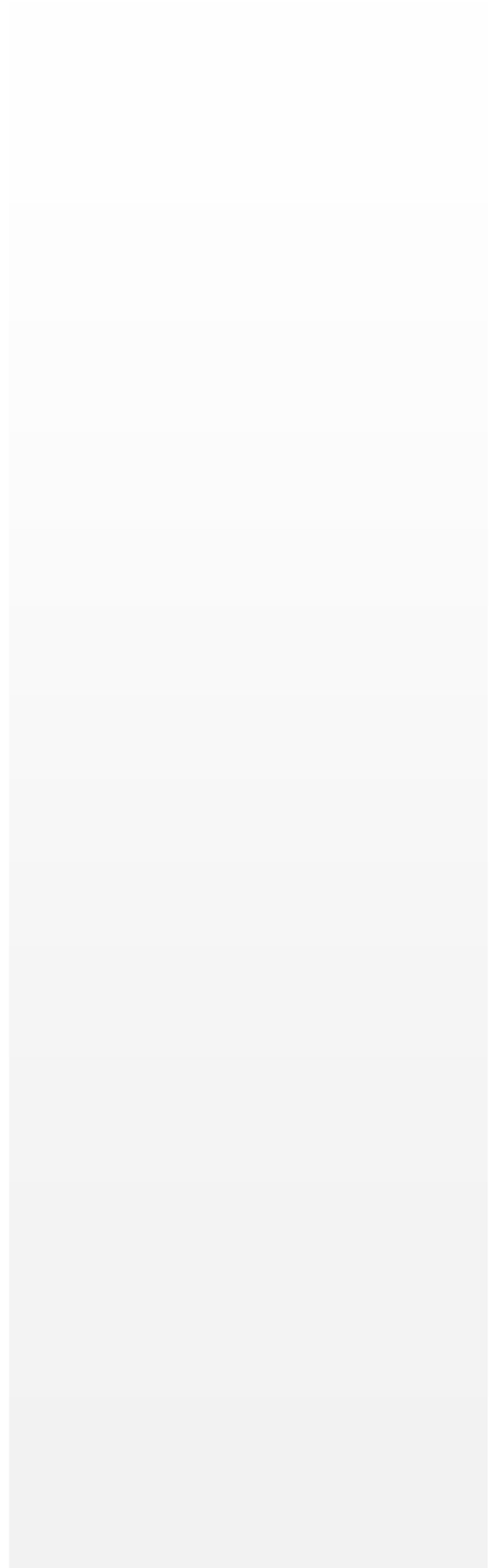


Figura 17. Análisis multivariable para predecir insuficiencia cardiaca

Tabla 10. Análisis multivariable para la predicción de mortalidad

Variables	OR	IC 95%	p
Edad	1,01	1,00-1,03	0,121
Insuficiencia cardiaca	3,60	2,06-6,30	<0,001
Insuficiencia renal	2,65	1,65-4,25	<0,001
<i>S. aureus</i>	1,12	0,92-3,33	0,092
Complicaciones perianulares	1,70	1,04-2,80	0,030
Shock séptico	8,79	4,77-16,2	<0,001
Cirugía	0,45	0,28-0,75	<0,001
Insuficiencia valvular moderada-severa	1,75	1,01-3,03	0,032
FA de nueva aparición	1,67	1,01-3,09	0,040

Discusión



DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha sido el primero en analizar el impacto de la FA en los pacientes con EI izquierda. Los hallazgos muestran que el desarrollo de FAN es un evento frecuente en los pacientes hospitalizados por EI, que afectó al 9,7% de nuestra serie. Asimismo, encontramos que la FAN se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad intrahospitalaria y mostró una fuerte asociación con el desarrollo de insuficiencia cardíaca durante el curso clínico de la enfermedad, con independencia de la presencia de otros factores.

Otros aspectos importantes de este trabajo son el hecho de ser un estudio multicéntrico, el elevado número de pacientes que se han incluido de forma consecutiva en el registro, y el seguimiento a lo largo del curso clínico de su enfermedad.

La recogida de los datos ha sido uniforme en los tres centros, y se han empleado los mismos criterios diagnósticos y terapéuticos desde el inicio del estudio. Estos criterios se han revisado en reuniones periódicas entre los miembros de los tres hospitales, persiguiendo la máxima homogeneidad en la interpretación de la información clínica.

Nuestra investigación se centró en los pacientes que, estando previamente en ritmo sinusal, desarrollaron FA durante el curso de la EI. Nuestro objetivo principal fue la comparación de este grupo de pacientes con aquellos que permanecieron en ritmo sinusal pese a contraer la enfermedad. Al mismo tiempo estudiamos el comportamiento de los pacientes con FA presente previamente al episodio de EI.

Importancia de las variables demográficas y la presencia de comorbilidades

Los pacientes con FAN tenían una edad mayor y una mayor proporción de EI sobre prótesis. Del mismo modo, la presencia de insuficiencia renal crónica y la dimensión de la aurícula izquierda fue mayor en este grupo, en comparación con aquellos que permanecieron en ritmo sinusal.

Para la aparición de FA se precisa de la coexistencia de factores desencadenantes que actúen sobre un sustrato anatómico-eléctrico favorable. El remodelado auricular resultado de la fibrosis y la transformación de fibroblastos hacia miofibroblastos permite la formación de zonas de heterogeneidad de la conducción de los impulsos y la aparición de múltiples reentradas que participan en la perpetuación de la arritmia **(115)**.

La presencia de fibrosis auricular es una característica común en los pacientes con FA **(116)**. La fibrosis es el resultado del depósito de colágeno en el espacio intersticial. En modelos animales se ha puesto de manifiesto cómo dicho depósito afecta a las uniones intercelulares y altera la conducción de los impulsos, permite la formación de zonas de conducción lenta y heterogénea proporcionando el sustrato adecuado para la génesis y mantenimiento de la FA **(117)**.

La edad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de FA **(85, 115)**. El incremento de la edad se ha relacionado con una mayor dispersión de las propiedades del potencial de acción auricular que puede contribuir al desarrollo de FA **(118)**. De la misma manera, el mayor grado y extensión de la fibrosis auricular, así como la asociación de otros factores favorecedores de la aparición de FA en los pacientes de mayor edad, ayudan a comprender el incremento de la incidencia de FA en los pacientes de mayor edad, que alcanza cifras de entre 1,1 y 5,9 veces más por década según las series **(115, 119)**.

La presencia de insuficiencia renal crónica es una comorbilidad frecuente en los pacientes con FA, presente hasta en el 10-15% **(120-122)**. Alonso et al. encontraron, al estudiar la relación entre la insuficiencia renal crónica y la FA en 10328 pacientes, que el empeoramiento de la función renal y la presencia de albuminuria mostraron una fuerte asociación con el desarrollo de FA a los 10 años de seguimiento **(120)**. Es bien conocido que la insuficiencia renal crónica favorece la fibrosis y el depósito de calcio en los tejidos, así como el desarrollo de hipertensión arterial, ambos factores de riesgo para la aparición y mantenimiento de la FA.

La dilatación auricular izquierda es uno de los principales marcadores ecocardiográficos de desarrollo de FA. La dilatación de las aurículas traduce un mayor remodelado auricular y desestructuración de las fibras musculares que

ejerce de sustrato para el origen de la arritmia. La dilatación auricular es a la vez causa y resultado de la FA. Así, la persistencia en el tiempo de la FA por sí misma favorece la dilatación progresiva de las aurículas, que a su vez contribuye a la perpetuación en el tiempo de la FA (123). En nuestra serie, los pacientes que desarrollaron FAN durante la fase activa de la EI presentaron tamaños auriculares izquierdos mayores que los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal. A su vez los pacientes con FA previa al episodio, y por tanto presumiblemente de mayor evolución, mostraron tamaños de la aurícula izquierda superiores a los de los otros dos grupos. La mayor presencia de valvulopatía previa y prótesis valvulares en este último grupo de pacientes contribuye a explicar la diferencia de tamaño auricular con respecto a los otros dos grupos, junto con el efecto deletéreo que sobre la pared auricular tiene el mantenimiento en el tiempo de la fibrilación auricular.

Papel de la sepsis y la inflamación en la génesis de la fibrilación auricular

Como se avanzaba en el apartado anterior, en la génesis de la FA intervienen determinados factores desencadenantes que actúan sobre un sustrato anatómico-eléctrico favorable a modo de “gatillo” que desencadena la arritmia. Es a este nivel donde la sepsis, la inflamación sistémica y local parecen jugar un papel más importante. Los pacientes con FAN presentaron un debut más agudo de la enfermedad (11 días frente a 20 días de mediana desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico) en comparación con los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal. Además, mostraron una mayor incidencia de shock séptico al ingreso (7,6% frente a 4,3%) y en los análisis de laboratorio los niveles de proteína C-reactiva y plaquetas fueron superiores (19,7 frente a 13,8mg/dl; y 261×10^3 frente a $215 \times 10^3/\mu\text{l}$, respectivamente).

La FA es una complicación frecuente en los pacientes con sepsis (101). Se ha observado que el incremento de riesgo para el desarrollo de la FAN en pacientes con sepsis está más en relación con factores agudos que con los factores de riesgo de FA clásicos y la presencia de otras comorbilidades (124).

La evidencia actual sostiene que la FA podría originarse en muchos casos a nivel de focos de activación locales situados alrededor de las venas pulmonares (125). Distintos factores moduladores, tales como la activación del sistema nervioso simpático o la inflamación pueden actuar sobre estos focos y sobre el sustrato fibroso auricular precipitando la caída en FA (104, 126). La respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis incrementan notablemente la probabilidad de desarrollar arritmias supraventriculares, en concreto FA (99). Tanto la inflamación local como la respuesta sistémica intervienen en la aparición y el mantenimiento de la FA. A través de análisis anatomopatológicos realizados tanto en modelos animales como en biopsias auriculares de pacientes con FA refractaria se ha identificado la presencia de infiltrados inflamatorios y necrosis miocitaria a nivel del tejido auricular (127, 128). Por otro lado, son varios los estudios que han puesto de manifiesto la relación entre la inflamación sistémica con la aparición y el mantenimiento de FA (104, 105, 129). En el estudio de Acebedo M. et al. (105), se realizaron determinaciones seriadas de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en pacientes con FA paroxística, persistente y en un grupo control en ritmo sinusal. Encontraron niveles de PCR elevados en los pacientes con FA (paroxística y persistente) con respecto a los pacientes en ritmo sinusal; en la evolución, los niveles de PCR descendieron en los pacientes con FA paroxística mientras que se mantuvieron elevados en los casos con FA persistente. Estos resultados apuntan al papel potencial de la inflamación no sólo en el inicio, sino también en el mantenimiento de la arritmia. También se han encontrado niveles elevados de otros marcadores inflamatorios sistémicos como los leucocitos (129) o la interleukina-6 (130) en pacientes con FA, lo que aporta aún más evidencia sobre el rol de la inflamación en la fisiopatología de la arritmia. Algunos estudios han avanzado aún más en este aspecto al evaluar el efecto potencial de algunos agentes antiinflamatorios como las estatinas (131) o la colchicina (132) en la prevención de la aparición de FA con resultados prometedores.

En nuestra serie, los niveles de los marcadores inflamatorios analizados (PCR y recuento plaquetario) fueron significativamente superiores en los pacientes con FAN en comparación al resto de grupos, en consonancia con los

resultados de los anteriores estudios y apoyando el papel de la inflamación en la producción y mantenimiento de la FA. La endocarditis supone un enorme estímulo inflamatorio tanto a nivel local como a nivel sistémico. Es posible que la FAN en el contexto de la EI identifique pacientes de mayor gravedad, con un estado inflamatorio más marcado que requieren una monitorización más estrecha y tratamiento precoz para evitar complicaciones.

Repercusión de la fibrilación auricular en el riesgo de embolias en el contexto de la endocarditis

La FA se asocia con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores como la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular y con una mayor mortalidad (133, 134). En estudios de seguimiento a largo plazo se encontró que la presencia de FA multiplica por 2-5 veces el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular (133, 135). El incremento del riesgo de embolias en la FA se ha relacionado con multitud de mecanismos, mecánicos, hematológicos, endoteliales y hemodinámicos que parecen jugar un papel importante en la formación de trombos (136). Mediante estudios de ecocardiografía se han documentado alteraciones en el flujo de sangre en el seno de la FA. Es posible encontrar velocidades del flujo disminuidas a nivel de la orejuela izquierda y presencia de autocontraste o humo en el interior de la cavidad auricular izquierda (estasis sanguínea) en los pacientes con FA. También intervienen factores mecánicos y endocárdicos entre los que destaca la dilatación progresiva de las aurículas, que favorece aún más el estasis de sangre. La orejuela es el principal lugar de asiento de trombos (137) y se ha descrito formación de trombos incluso en pacientes con FA de escasa duración (<48h) (138). Por último, también se han descrito anomalías hematológicas en el contexto de la FA, activación de la cascada de la coagulación y de la agregación plaquetaria así como aumento de los marcadores inflamatorios y de factores de crecimiento con resultado final de aumento del riesgo trombótico (136).

Las embolias aparecen en un 20-50% de los episodios de EI (46), aunque su frecuencia puede estar infraestimada dado el elevado número de eventos embólicos silentes. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el

curso clínico de la enfermedad, pero el riesgo es máximo antes del inicio del tratamiento antibiótico o durante los primeros 15 días del mismo, y disminuye sustancialmente tras el inicio del tratamiento antibiótico (6-21% según las series) (58). Las embolias más frecuentes y graves son las cerebrales (52-65%), seguidas de las esplénicas, renales y de miembros inferiores. La repercusión clínica de las embolias depende del territorio afectado y de la magnitud de las mismas, y varía desde la ausencia de significación a la afectación funcional del órgano dañado e incluso el fallecimiento del paciente. Los factores de riesgo relacionados con embolias son la infección por microorganismos virulentos, como *S. aureus* y hongos, el tamaño de las vegetaciones y la válvula infectada, siendo mayor el riesgo cuando la vegetación se localiza sobre la válvula mitral (57,58). No existen hasta la fecha, estudios en los que se analice el papel de la FA en el desarrollo de embolias durante el curso de la EI.

En el presente estudio, no hubo diferencias significativas en la incidencia de embolias al sistema nervioso central (FAN 11,4%, RS 12,6%, FAP 8%, $p=0,180$) ni en la proporción de embolias sistémicas (FAN 25,3%, RS 30,1%, FAP 22,4%, $p= 0,084$) entre los tres grupos. La FA constituye un factor de riesgo consolidado para la aparición de embolias e ictus (85, 87). Sin embargo, nuestros resultados apoyan la idea de que en el contexto de la endocarditis, otros factores como son la presencia, movilidad y tamaño de las vegetaciones, la localización de las mismas, o el perfil microbiológico de la enfermedad, fundamentalmente la infección por *S.aureus*, tienen una relevancia mayor sobre la fisiopatología y el riesgo de desarrollar embolias (55, 81). En un estudio reciente, Hubert et al. (57) elaboraron un *score* para predecir el riesgo de desarrollar embolias dentro de los 6 primeros meses de un primer episodio de endocarditis infecciosa sobre una población de 847 episodios de endocarditis. Dicho *score* incluyó como variables de predicción la edad, la presencia de embolia previa diagnosticada al ingreso, la diabetes, el antecedente de FA, el tamaño de las vegetaciones y la infección por *S.aureus*. El modelo desarrollado mostró una buena capacidad predictiva. Sin embargo, de las variables incluidas, tan sólo la presencia de vegetaciones mayores de 10mm se asoció de forma significativa con el desarrollo de embolias en el

análisis multivariado, tras ajustar por el resto de variables, mientras que la FA presentó una asociación no significativa. No se puede descartar, por tanto, la presencia de colinealidad en el score de riesgo propuesto en la citada publicación.

Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca en la endocarditis infecciosa

La insuficiencia cardiaca es una complicación muy frecuente en el seno de la endocarditis. Es además la indicación más frecuente de cirugía durante la fase aguda de la enfermedad (**18, 48**) y constituye la principal causa de muerte en la EI (**18, 47**).

La insuficiencia cardiaca puede predisponer al desarrollo de FA por distintos mecanismos y actuar como causa subyacente o factor precipitante para el desarrollo de la arritmia (**98**). La FA a su vez puede condicionar la aparición de insuficiencia cardiaca o empeorar la sintomatología y el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente (**96, 139**). Ambas entidades comparten factores de riesgo y es frecuente que coexistan en el mismo paciente. La insuficiencia cardiaca favorece la aparición de cambios en la estructura y fisiología auricular (disminución del periodo refractario, enlentecimiento de la conducción, incremento de la heterogeneidad de la repolarización auricular) que predisponen a la aparición de FA (**140**). El aumento del volumen y presión auricular que ocurre en el contexto de la insuficiencia cardiaca puede incrementar el estrés tisular y predisponer al desarrollo de FA al alterar los periodos refractarios y fomentar la actividad desencadenada (**139**). En otro plano, la activación neurohormonal que ocurre en situación de insuficiencia cardiaca afecta al sistema renina-angiotensina-aldosterona y al sistema nervioso simpático. La activación de ambos sistemas favorece la fibrosis intersticial, el remodelado auricular, la alteración de las corrientes iónicas en la membrana celular y el incremento de la actividad desencadenada (**117**), todos ellos mecanismos con potencial implicación en el origen de la FA.

La aparición de FA con respuesta ventricular rápida puede degenerar en insuficiencia cardiaca, cuyos síntomas a menudo mejoran tras el control de la frecuencia cardiaca o la terminación de la arritmia (141). La pérdida de la sincronía aurículo-ventricular, la respuesta ventricular rápida e irregular, y la pérdida de la contracción auricular conducen a una disminución del llenado ventricular y del gasto cardiaco (97, 139). En esta situación, se incrementan las presiones de llenado auricular y la presión capilar pulmonar perpetuando la situación de insuficiencia cardiaca. El deterioro de la función ventricular secundario a la respuesta ventricular rápida de forma mantenida y la aparición de taqui-miocardiopatía contribuye de forma notable en la aparición y exacerbación de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con FA (142). Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la disfunción ventricular secundaria a taquicardia, entre los que destacan el consumo energético miocárdico, la isquemia y la alteración en la utilización celular del calcio (142). La recuperación de la función ventricular ocurre rápidamente en las primeras semanas tras el control de la frecuencia cardiaca aunque la recuperación completa se alcanza en un tiempo variable según la duración de la arritmia y la presencia de cardiopatía subyacente.

Nuestro estudio es el primero en explorar la relación de la FA con la insuficiencia cardiaca en los pacientes con EI. En nuestra serie, el desarrollo de insuficiencia cardiaca durante el episodio de EI (previa a la cirugía en los pacientes que se operaron) fue mucho más frecuente en los pacientes con FA (previa o de nueva aparición) que en aquellos que permanecieron en ritmo sinusal (FAN 75,6%, FAP 70,7%, RS 58,5%, $p < 0,001$). La aparición de FA *de novo* en el contexto de la EI se asoció de forma muy significativa con el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca tras el ajuste multivariable, de modo que el riesgo de padecer esta importante complicación se multiplica por 2,92 con la presencia de FAN, independientemente de la existencia de otras variables importantes.

En el seno de la EI la insuficiencia cardiaca puede aparecer secundariamente a FA rápida o a insuficiencia valvular severa por encima de otros factores. La comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo

de insuficiencia cardiaca en los pacientes con EI es de vital importancia, una vez conocidas las implicaciones pronósticas de esta frecuente complicación.

En el seno de la endocarditis, la insuficiencia cardiaca puede ser secundaria a varias lesiones anatómicas: perforación de un velo, rotura de cuerdas tendinosas, desarrollo de estenosis funcional por presencia de vegetaciones de gran tamaño que condicionen obstrucción al flujo sanguíneo, miocarditis, infarto de miocardio por embolia coronaria y abscesos miocárdicos. Por encima de todas ellas, la lesión más frecuentemente responsable de la aparición de insuficiencia cardiaca es la insuficiencia aórtica o mitral por destrucción valvular. La insuficiencia valvular puede desarrollarse de forma aguda, insidiosa o representar el agravamiento de una insuficiencia valvular crónica. En un trabajo previo de nuestro grupo observamos además que, cuando la destrucción valvular asienta sobre válvulas nativas aparentemente normales, los pacientes desarrollaron con mayor frecuencia insuficiencia cardiaca y tuvieron una mayor mortalidad. Nuestra hipótesis se centra en la mala adaptación a los cambios hemodinámicos secundarios a la insuficiencia valvular aguda en los corazones sin valvulopatía previa (25). En el presente estudio identificamos la presencia de FA (de nueva aparición y presente previamente) como una causa frecuente de insuficiencia cardiaca en el contexto de la EI. Sin embargo, los pacientes con FA desarrollaron insuficiencia valvular moderada-severa en una menor proporción. Estos hechos sugieren que la insuficiencia cardiaca, en determinados pacientes con EI izquierda y FA podría resolverse con tratamiento dirigido al control de la frecuencia o el ritmo, en lugar de la cirugía de recambio valvular. En nuestra serie, la cirugía se llevó a cabo con mayor frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal que en aquellos en FA.

Impacto de la fibrilación auricular en el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con endocarditis infecciosa

Los datos obtenidos en diversos estudios revelan que la aparición de FA se asocia con peor pronóstico y mayor mortalidad (**96, 97, 99, 101, 102, 143, 144**). El riesgo de muerte es máximo en el primer año tras el diagnóstico de FA de nueva aparición y es más elevado en los pacientes críticos, como ocurre en los pacientes con sepsis y shock séptico (**101, 102**). En el presente estudio la presencia de FAN en los pacientes con EI izquierda se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria, confiriendo un 67% de incremento en el riesgo relativo de mortalidad de estos pacientes, con independencia de otras variables clínicamente relevantes como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, las complicaciones perianulares, el shock séptico y la insuficiencia valvular.

Nuestro estudio es el primero en explorar las implicaciones pronósticas del desarrollo de FAN en los pacientes con endocarditis infecciosa. Es posible que el incremento de la mortalidad observado en relación con el desarrollo de FAN se deba al impacto negativo de la arritmia sobre la función cardíaca. Sin embargo, también es posible que la causa del desarrollo FAN sea a la vez la razón del incremento en la mortalidad de estos pacientes, de modo que la FAN sea un marcador de mayor riesgo en lugar de un mediador. En nuestra serie los pacientes con FA e insuficiencia cardíaca mostraron una mortalidad mayor que aquellos que, a pesar de haber desarrollado insuficiencia cardíaca permanecieron en ritmo sinusal (**figura 9**). Estos datos concuerdan con la hipótesis de que la FAN identifica pacientes con un estado más crítico y con mayor riesgo de mortalidad, sobre todo, si desarrollan insuficiencia cardíaca.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

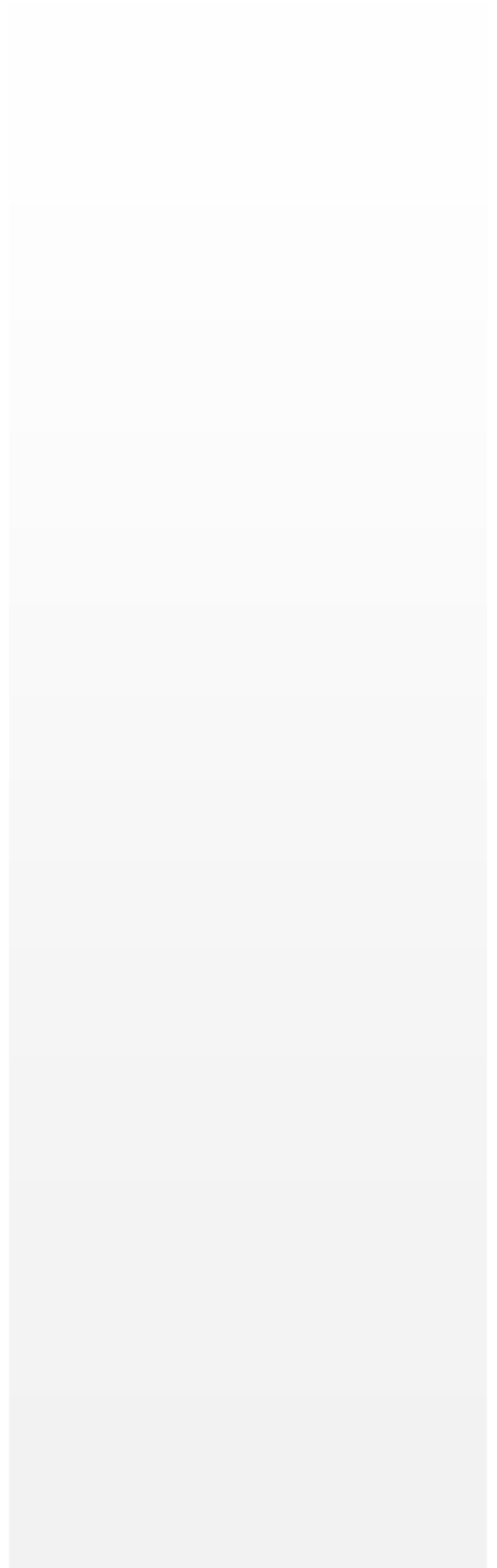
Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta en la interpretación de los resultados. Aunque es parte de una cohorte prospectiva multipropósito con un elevado número de casos, existe un cierto sesgo de selección, pues los tres hospitales participantes son centros terciarios de referencia para el tratamiento de la endocarditis. Esto puede condicionar que los casos incluidos en el estudio representen una población de pacientes con mayor gravedad y peor pronóstico.

Las estrategias empleadas para el diagnóstico de la FA poseen elevada especificidad, pero su sensibilidad es baja, por lo que es posible que exista infraestimación de la incidencia real de casos de FAN. Con el diseño actual del estudio, no se puede excluir la posibilidad de que algunos pacientes con FAN hubieran presentado episodios de FA previos al episodio de endocarditis.

Aunque nuestra hipótesis sostiene que los pacientes con FAN muestran un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia cardiaca, el criterio de temporalidad entre el desarrollo de FAN e insuficiencia cardiaca no puede ser claramente establecido con los datos y el diseño actual del estudio.

Nuestro estudio no se centró en el abordaje terapéutico de la FA al ingreso y durante la hospitalización, de modo que el tratamiento de la arritmia así como la estrategia de control de ritmo o frecuencia se decidió de acuerdo al protocolo de cada centro y conforme a la decisión del médico responsable del paciente en cada caso.

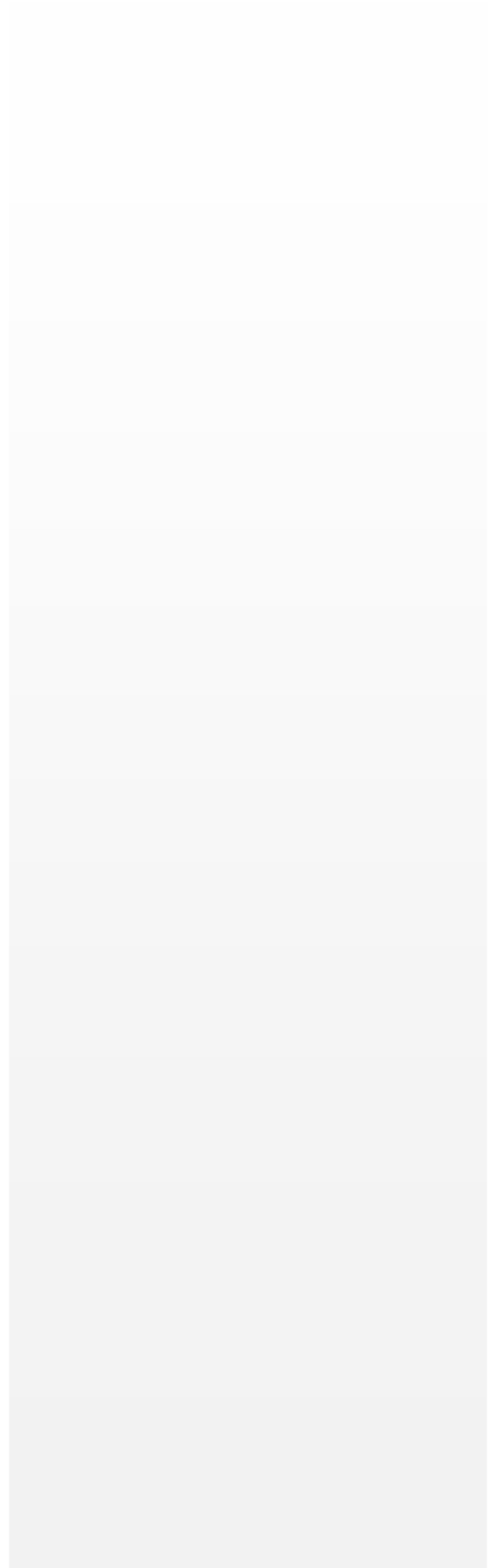
Conclusiones



CONCLUSIONES

1. La fibrilación auricular es una complicación frecuente en el seno de la endocarditis infecciosa y aparece en un 9,7% de los casos.
2. La aparición de fibrilación auricular en la fase activa de la endocarditis se asocia de forma significativa con el desarrollo de insuficiencia cardiaca, con independencia de otras variables clínicamente relevantes.
3. El desarrollo de fibrilación auricular de nueva aparición predispone al desarrollo de insuficiencia cardiaca en los pacientes con endocarditis, sin embargo este incremento no se debe a una mayor presencia de insuficiencia valvular.
4. En el presente estudio, la fibrilación auricular no se asoció con un incremento en la incidencia de embolias sistémicas ni al sistema nervioso central, incluso en los pacientes sin anticoagulación previa. Es posible que en la endocarditis, otros factores como el tamaño, la localización o la movilidad de las vegetaciones y el microorganismo causal sean los mecanismos principales implicados en la aparición de embolias.
5. Los pacientes con endocarditis que desarrollan fibrilación auricular de nueva aparición muestran una mayor mortalidad, con independencia del resto de variables. Son necesarios más estudios que permitan identificar si la fibrilación auricular interviene directamente sobre este incremento de la mortalidad o constituye un marcador que identifica pacientes de mayor riesgo.

Summary



SUMMARY

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in adults and has been independently related to increased morbidity and mortality. In particular, AF has been associated with complications such as ischemic stroke, and heart failure. It is also well known the association between new-onset atrial fibrillation (NAF) and mortality in patients hospitalized with severe sepsis or heart failure. Infective endocarditis (IE) is a severe infectious disease producing a great systemic inflammatory reaction and local valve destruction leading to severe hemodynamic changes. Not surprisingly, AF is common in IE, sometimes co-existing with heart failure and systemic embolism. Nevertheless, there are no data on how AF affects the clinical outcome of patients with IE.

Hypothesis

1. Development of NAF during the active phase of IE would have prognostic implications. Patients with IE and NAF have a worse clinical outcome than those who remain in sinus rhythm.
2. Patients with NAF might be particularly prone to congestive heart failure and thrombo-embolic events.

Objectives

1. To investigate patient characteristics, microbiology, and echocardiographic findings of episodes with IE and NAF. We further aim to compare the in-hospital course and prognosis of patients who develop de novo AF with that of those who remained in sinus rhythm or had previous AF.
2. To study the clinical course and in-hospital events of patients with IE from each group.
3. To estimate the potential effect of NAF over in-hospital prognosis and mortality.

4. To evaluate the clinical impact of AF (new-onset and previous AF) over the risk of heart failure and systemic embolism in patients with IE.
5. To explore interactions between NAF and heart failure in IE and its prognostic impact over in-hospital mortality of patients with IE.

Methods

Patient population

This study was conducted at three tertiary care centers with surgical facilities, which have been working together on IE with the use of standardized protocols. To ensure consecutive enrolment, all patients who underwent echocardiography to rule out IE were clinically followed until a diagnosis was established. Only definite and possible cases of left-sided IE were included. Duke criteria were applied until 2002, and modified Duke criteria thereafter. Right-sided episodes were excluded due to their different epidemiology, clinical characteristics and prognosis.

From January 1996 to June 2013, 926 consecutive episodes of left-sided IE were prospectively recruited on an on-going multipurpose database, 110 (11.9%) of them were excluded from the analysis due to inability to assess the baseline heart rhythm during hospitalization. Although being a low proportion of missing data, these patients excluded from the analysis did not differ from the study population in mortality and the remaining variables of interest. The remaining 816 episodes formed our final study population. For purposes of analysis and comparison, we distinguished three groups according to the type of baseline heart rhythm during hospitalization and previous history of AF:

- NAF-Group (n=79), patients with no prior history of AF and who were diagnosed as having NAF during hospitalization;
- SR-Group (n=495), patients who remained in sinus rhythm and that did not suffer AF during hospitalization;
- PAF-Group (n=242) included patients with previous AF (permanent, paroxysmal or persistent). Post-operative AF was not included in the analysis.

All patients underwent a detailed clinical history, standard physical examination, 12-lead electrocardiography, blood analysis, a set of three blood cultures at admission, and three additional blood cultures 48-72h later, and transthoracic (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE). If blood cultures were negative after 72h, specific serologic tests were done for *Chlamydia*, *Brucella*, Q fever, *Legionella*, *Mycoplasma*, and *Bartonella*. Empiric antibiotic therapy was started after blood cultures were taken, and specific antibiotic treatment was initiated once the results of blood cultures were available.

Definition of terms

Early prosthetic valve IE was defined as occurring within the first year after surgery, and late prosthetic valve IE beyond one year. Nosocomial and community-acquired IE were defined according to the literature. Acute onset IE was applied when the time between the appearance of symptoms and diagnosis was less than 15 days. Previous cardiopathy was defined as any kind of valvular heart disease, including prosthetic valves, hypertrophic cardiomyopathy, intracardiac devices and congenital heart disease.

Chronic anemia was defined as a hemoglobin concentration below 9 g/dl; renal insufficiency was established when the serum creatinine concentration was higher than 2mg/dl. Heart failure was diagnosed by an expert team according to the guidelines criteria. Persistent signs of infection were defined as persistent bacteremia or fever after 7 days of appropriate antibiotic treatment, once other possible foci of infection had been ruled out. The diagnosis of systemic embolism was based on clinical signs and data derived from imaging procedures.

NAF was defined when AF was registered in a 12-lead electrocardiogram done during hospitalization in a patient with previously documented sinus rhythm and no previous history of AF. Paroxysmal, persistent, and permanent AF were defined according to the guidelines.

Surgery was defined as early if done before antibiotic treatment was completed, and was performed when any of the following occurred: heart

failure, recurrent embolism with persistent vegetations in the echocardiogram, persistent signs of infection, and fungal endocarditis. The initial presence of perivalvular complications in patients with a favourable clinical course was not an indication for early surgery. When a patient meeting surgical criteria did not undergo surgery, the reason was either because of patient rejection, unacceptably high-surgical risk or when the patient was too frail.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as a mean value and standard deviation or median and interquartile range in cases of asymmetry. In continuous variables, the groups were compared by a 2-tailed Student's t-test or Mann-Whitney *U*-test when necessary. Categorical variables are expressed as a frequency and a percentage and were compared with the χ^2 test and Fisher's exact test when appropriate. In case of multiple categories, ANOVA or Kruskal-Wallis test were used.

Two multivariable logistic regression analyses were performed, one for prediction of mortality and another for detection of independent factors for heart failure. We included in the model the variables previously known to be associated to these events and those considered clinically relevant. In addition, interactions between variables included in the model were assessed. The adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for each variable have been calculated. All test were two-tailed and differences were considered statistically significant at p-values <0.05. As this is an observational study, the level of significance was not corrected for the multiple contrasts. Statistical analysis was performed with PASW Statistics V 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Results

Mean age of our patient population (n=816) was 64±16.8 years, 507 (62.1%) were men, 31.25% of the episodes were nosocomial, and 338 patients (41.4% of the episodes) were referred from another hospital. The diagnosis of AF in patients with NAF (79 episodes, 9.7%) was done either at admission or during hospitalization. Previous AF was present in 242 episodes (29.6%). Most

patients in this latter group had permanent AF and 77.5% were on anticoagulants.

Patients with NAF were older than those who remained in sinus rhythm. The proportion of episodes of prosthetic valve IE was higher in NAF-Group than in SR-Group, but was even higher in PAF-Group. Concerning comorbidities, chronic renal failure was more common in NAF-Group than in SR-Group.

As regard to symptomatology, time from the onset of symptoms to diagnosis of IE was similar among groups. At admission, heart failure and their radiological manifestations were more common in NAF-Group, whereas stroke and systemic embolism were equally present in all groups. As expected, anticoagulation use was much more frequent in patients with previous AF. Interestingly, blood levels of acute phase reactants at admission (C-reactive protein, and platelet count) were higher among patients with NAF.

Regarding the microbiological profile, microorganisms found in the episodes with NAF were not significantly different than those isolated in SR-Group and PAF-Group. Negative blood cultures were more commonly found in episodes from NAF-Group.

As expected, left atrial dimension was higher in patients with NAF than in those who remained in sinus rhythm. Vegetations were equally present in the episodes with NAF and in those who stayed in sinus rhythm. Vegetation size was similar in all groups. As regard to the presence of moderate to severe valvular insufficiency, no differences were found between patients with NAF and those who remained in sinus rhythm.

During hospitalization heart failure was significantly more frequent in patients with NAF. In this group, 41 patients (53.2%) were already in heart failure at admission, and 18 (22.8%) developed heart failure during hospitalization. Among patients with heart failure, moderate to severe valvular insufficiency was more frequently encountered in patients with sinus rhythm than in those with AF irrespective of the type (NAF or previous AF) (NAF-Group: 45 (78.9%), SR-Group: 227 (85.3%), PAF-Group: 102 (64.2%); $p < 0.001$). According to these results, patients with heart failure and NAF underwent

surgery less frequently than those with heart failure and sinus rhythm (NAF-Group: 30 (51.7%), SR-Group: 189 (69.2%), PAF-Group: 97 (59.5%); $p=0.015$).

Overall, stroke and systemic embolism occurred in 220 episodes (26.96%) in this series. These complications were not more common in patients with AF irrespective of the type (NAF or previous AF). Fifty-four patients with NAF and 370 with sinus rhythm were not on anticoagulants. Among them, the percentage of stroke and systemic embolism was similar (NAF-Group: 16 (29.6%), SR-Group: 120 (32.4%), $p=0.680$).

The need for surgery and time from admission to surgery was similar in all groups (NAF-Group: 16.5 days, SR-Group: 14 days, PAF-Group: 19 days; $p=0.326$). Median hospitalization period was longer in those patients with previous AF and there were no differences between patients with NAF and those who remained in SR ($p=0.966$).

There were 249 deaths (30.5%); 34 of 79 (44.7%) patients with NAF died. Death was much more common in NAF-Group than in SR-Group ($p=0.01$), and a trend towards greater mortality in NAF-Group vs PAF-Group ($p=0.08$) was also detected. No differences were observed regarding causes of death between the different groups. We noticed that patients with NAF and heart failure had a higher mortality than those who despite having developed heart failure, remained in sinus rhythm.

Heart failure. Multivariable analysis

To determine potential variables independently associated to the presence of heart failure at admission and during hospitalization, a multivariable logistic regression analysis was performed. We included in the model the following variables: age, *S.aureus*, vegetation detection, periannular complications, acute renal failure, septic shock, surgery, moderate to severe valvular insufficiency, and NAF. NAF was found to have strong adjusted association with heart failure (OR 2.92, 95% CI: 1.53-5.59).

In-hospital mortality. Multivariable analysis

We performed a multivariable analysis in order to determine the variables that were independently associated with mortality during the clinical course of the disease. As in the case of heart failure, we included in the model the variables that were considered clinically relevant and those that were significant in the univariable analysis (age, *S.aureus*, vegetation detection, periannular complications, heart failure, acute renal failure, septic shock, surgery, moderate to severe valvular insufficiency, stroke, and NAF). NAF (OR 1.67, 95% CI: 1.01-3.09) remained an independent factor of increased in-hospital mortality after adjusting for other variables. Interaction between NAF and patients' treatment (surgery or medical therapy) was assessed. Mortality in NAF-Group was higher than in SR-Group independently of the need of surgery (p of interaction 0.764).

Discussion

This study is the first to examine the impact of NAF in patients with left-sided IE. We showed that NAF is common in patients hospitalized with IE (9.7%), and that it is associated with higher in-hospital mortality. Our findings also show that NAF has a strong adjusted association with heart failure during active IE.

This investigation focused on patients that being in sinus rhythm prior to IE fall into AF during the course of the disease. The main aim was to compare these patients with those that remain in sinus rhythm. Regarding demographic and comorbidity conditions, patients with NAF were older, left atrial dimension was bigger, and they had more frequently a valvular prosthesis, and chronic renal failure. With aging, the extent of atrial fibrosis increases. Atrial fibrosis is also common among patients with prosthetic valves. Interstitial fibrosis is considered an important factor in the development and maintenance of the arrhythmia. Chronic renal failure is a common comorbidity among AF patients. It is well known that chronic renal failure favors tissue fibrosis and hypertension, and therefore the onset and establishment of AF.

AF is common among patients with sepsis. Acute factors rather than preexisting cardiovascular comorbid conditions, have been associated with

increased risk for NAF during sepsis. Recent evidence supports the idea that focal triggers, located around pulmonary veins are the main origin of AF. Different modulating mechanisms such as autonomic nervous system activation and inflammation might act on these focal triggers and upon the aforementioned fibrous atrial substrate, precipitating AF. Several studies have shown the relationship between local and systemic inflammation and NAF. In our series, blood levels of inflammation markers (C-reactive protein, platelet count) were significantly higher in episodes with NAF than in the other groups, supporting the role of inflammation in the genesis of AF.

Although AF is associated with increased risks of major cardiovascular events such as stroke, heart failure, and death, the event rates of these competing outcomes in IE have not been analyzed. It is important to understand the role that AF plays in IE as a possible embolic source. Interestingly, in the herein series, the rate of stroke and systemic embolism was not higher in episodes with NAF. Our results support the concept that in IE, other factors like presence, mobility, and size of vegetations as well as specific microorganisms have a greater role in the pathogenesis of this complication.

Heart failure is a more frequent complication of AF than stroke. Acute AF may lead to overt heart failure, the symptoms of which often improve after AF termination. In IE, heart failure may be secondary to rapid AF, and severe valvular insufficiency among other factors. Understanding the mechanism for developing heart failure in patients with IE is an important goal.

In our series, NAF was found to be strongly associated with heart failure. Loss of atrio-ventricular synchrony, rapid and irregular ventricular response, and lack of atrial contraction reduce diastolic filling and cardiac output. In this scenario, atrial and pulmonary capillary pressures increase perpetuating heart failure and AF. In IE, severe valvular insufficiency secondary to valvular destruction by the infection may also contribute to heart failure. Interestingly, moderate to severe valvular insufficiency was not more common in episodes with NAF.

As heart failure is the most frequent complication of IE, and represents the most common indication for surgery, it is particularly relevant to stand out

that in our series the proportion of patients who developed heart failure was higher in episodes with AF (NAF and previous), however these two groups had a lower rate of moderate to severe valvular insufficiency. These facts suggest that heart failure in some patients with left-sided IE and AF could be solved by heart rate or rhythm control instead of with valvular surgery. In our series, surgery was performed more frequently in patients with heart failure and sinus rhythm than in those with heart failure and AF ($p=0.015$).

Data from a variety of studies have shown that AF is associated with greater mortality. Furthermore, the risk of death is higher in critically ill patients, such as those with sepsis. In this series, NAF in patients with left-sided IE was associated with a higher in-hospital mortality, conferring a 67% increased risk, adjusted for other relevant clinical variables such as heart failure, renal failure, periannular complications, septic shock, and severe valvular insufficiency. Possibly, increased mortality is due to the negative impact of NAF on cardiac function. However, it is also possible that the cause of NAF is also the reason for the increase in mortality. In the latter case, NAF would be a marker instead of a mediator of mortality.

Limitations

This study has several limitations that should be considered when interpreting the results. It is part of a multiproposal prospective collection of data with a large number of cases, but it has potentially referral bias because all the participants are tertiary care centers.

Strategies for identifying AF are highly specific, but insensitive so, we likely underestimated the burden of NAF. In addition, we could not exclude the possibility that patients with NAF may have had undetected (previous AF) present before IE hospitalization.

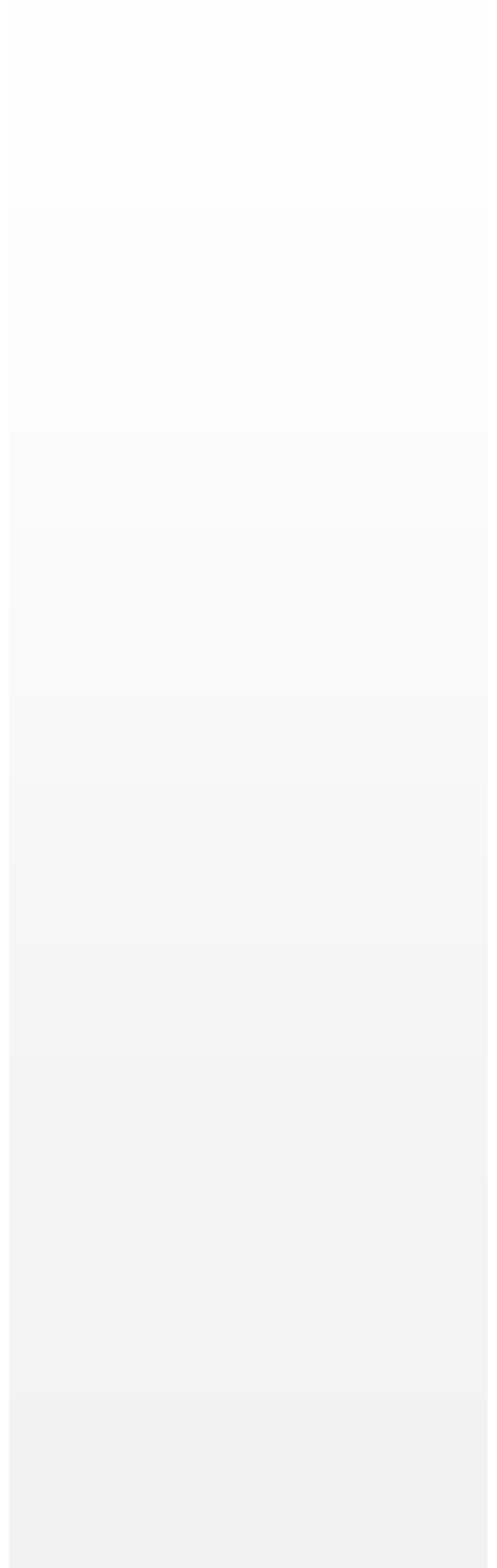
Although we hypothesized that patients with NAF are at increased risk for heart failure, the temporality between AF and heart failure could not be clearly established. Information regarding specific management of AF at admission and during hospitalization was not available.

Conclusions

1. Atrial fibrillation is a common complication in patients with IE. In our series, NAF was detected in 9.7% of patients with left-sided IE.
2. NAF was associated with development of heart failure in patients with IE, independently from other relevant clinical variables.
3. Although NAF determines a higher risk of heart failure in IE, however this increase is not due to a higher proportion of valvular insufficiency.
4. In the herein study, AF was not associated with a higher incidence of systemic embolism and stroke, even in those patients on anticoagulants. It is possible that in the setting of IE, other factors like presence, mobility, and size of vegetations as well as specific microorganisms have a greater role in the pathogenesis of this complication.

Those patients who develop NAF during the active phase of IE show a higher mortality, independently from other prognostic factors. More studies are needed to determine the exact role of NAF over mortality, as a direct contributor or just as a marker of increased.

Bibliografía



BIBLIOGRAFÍA

1. **Fye W.** Jean François Fernel. **Clin Cardiol** 1997;**20:1037-8.**
2. **Osler W.** Gulstonian lectures on malignant endocarditis. **BMJ** 885.p.467-70; 522-6; 77-79.
3. **Murdoch DR,** Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators.. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. **Arch Intern Med** 2009;**169:463–73.**
4. **Fernandez Guerrero ML.** La endocarditis infecciosa 100 años después de Osler. **Enf Infecc Microbiol Clin** 1996;**14:377-83.**
5. **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;**31:1890–7.**
6. **López J,** Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, Rollán MJ, San Román JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. **Eur Heart J** 2007;**28:760-5.**
7. **Fowler VG Jr,** Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS; ICE Investigators. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. **JAMA** 2005; **293:3012-21.**
8. **Fernandez Guerrero ML.** Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: An emerging problem. **Clin Infect Dis** 1995; **20:16-23.**

9. **Torres Tortosa M**, Cueto M, Vergara A, Sánchez-Porto A, Pérez-Guzmán E, González-Serrano M, Canueto J. Prospective evaluation of 2 weeks course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1994;**7:559-64**.
10. **Hoën B**, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of 1-year survey in France. **JAMA** 2002;**288:75-81**.
11. **Ferrera C**, Vilacosta I, Fernández C, López J, Olmos C, Sarriá C, Revilla A, Vivas D, Sáez C, Rodríguez E, San Román JA. Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis. **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)** 2012;**65:891-900**.
12. **Hoën B**. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. **Heart** 2006;**92:1694-700**.
13. **Lockhart PB**. The risk for endocarditis in dental practice. **Periodontology** 2000;**23:127-35**.
14. **Förner 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;**33:401-7**.
15. **Hall G**, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. **Clin Infect Dis** 1993;**17:188-94**.
16. **Lockhart PB**, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. **Circulation** 2008;**117:3118-25**.
17. **Duval X**, Alla F, Hoën B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briançon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. **Clin Infect Dis** 2006;**42:e102-e107**.
18. **Habib G**, Hoën B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller

- L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. 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 Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. **Eur Heart J** 2009;**30:2369-413**.
19. **Richey R**, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. **BMJ** 2008;**336:770-1**.
20. **Duval X**, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Celard M, Poyart C, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, Lung B, Selton-Suty C, Hoen B; AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. **J Am Coll Cardiol** 2012;**59:1968-76**.
21. **López J**, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, Pozo E, Rollán MJ, Gómez I, Mota P, San Román JA. Age-dependent profile of left sided infective endocarditis: a 3-center experience. **Circulation** 2010;**121:892-7**.
22. **Durante-Mangoni E**, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konečný P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miró JM, van der Meer JT, Utili R; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. **Arch Intern Med** 2008;**168:2095-103**.
23. **López-Wolf D**, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J, Revilla A, Manchado R. Infective endocarditis in octogenarian patients. **Rev Esp Cardiol** 2011;**64:329-33**.
24. **Fernández-Hidalgo N**, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, Pahissa A. 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.
25. **Olmos C**, Vilacosta I, Fernández C, Sarriá C, López J, Del Trigo M, Ferrera C, Vivas D, Maroto L, Hernández M, Rodríguez E, San Román JA. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. **Am J Cardiol** 2014;114:278-83.
26. **Chu VH**, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas P, Anstrom KJ, Eykyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. **Clin Infect Dis** 2004;39:1527-30.
27. **Chu VH**, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. **Clin Infect Dis**. 2008;46:232-42.
28. **Corredoira J**, Alonso MP, Coira A, Casariego E, Arias C, Alonso D, Pita J, Rodriguez A, López MJ, Varela J. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2008;27:285-91.
29. **Rollán M**, San Román J, Vilacosta I, Sarriá C, López J, Acuña M, Bratos JL. Clinical profile of *Streptococcus agalactiae* native valve endocarditis. **Am Heart J** 2003;146:1095-8.
30. **Fernández-Hidalgo N**, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating

- enterococcus faecalis infective endocarditis. **Clin Infect Dis** 2013;56:1261-8.
31. **Brouqui P**, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. **Clin Microbiol Rev** 2001;14:177-207.
32. **Mylonakis E**, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. **N Engl J Med** 2001;345:1318-30.
33. **Werner M**, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A Clinical Study of Culture-Negative Endocarditis. **Medicine (Baltimore)** 2003;82:263-73.
34. **Costerton JW**, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. **Science** 1999;284:1318-22.
35. **Sullam, PM**. Host-pathogen interactions in the development of bacterial endocarditis. **Curr Opin Infect Dis** 1994;7:304-9.
36. **Rodbard S**. Blood velocity and endocarditis. **Circulation** 1963;27:18-28.
37. **Sarriá C**, Vilacosta I, San Román J. Fisiopatología de la endocarditis. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, editores. **Endocarditis infecciosa**. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 15-24.
38. **Yeaman MR**. The role of platelets in antimicrobial host defense. **Clin Infect Dis** 1997;25:951-70.
39. **Arnett E**, Roberts W. Pathology of active infective endocarditis: a necropsy analysis of 192 patients. **Thorac Cardiovasc Surg** 1982;30:327-35.
40. **Castonguay MC**, Burner KD, Edwards WD, Baddour LM, Maleszewski JJ. Surgical pathology of native valve endocarditis in 310 specimens from 287 patients (1985-2004). **Cardiovasc Pathol** 2013;22:19-27.
41. **San Román JA**, Vilacosta I, Sarriá C, de la Fuente L, Sanz O, Vega JL, Ronderos R, González Pinto A, Jesús Rollán M, Graupner C, Batlle E, Lahulla F, Stoermann W, Portis M, Fernández-Avilés F. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. **Am J Cardiol** 1999;83:1075-9.
42. **Graupner C**, Vilacosta I, San Román J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, Mújica R, Sanz O, Sanmartín JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. **J Am Coll Cardiol**. 2002;39:1204-11.
43. **Tingleff J**, Egeblad H, Gøtzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis:

- abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. **Am Heart J** 1995;130:93-100.
44. **Giannoccaro P**, Ascah KJ, Sochowski RA, Chan KL, Ruddy TD. Spontaneous drainage of paravalvular abscess diagnosed by transesophageal echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr** 1991;4:397-400.
45. **Fernández Guerrero ML**, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy. A review of pathologic manifestations and clinical correlates. **Medicine (Baltimore)**. 2012;91:152-64.
46. **Sarriá C**, Vilacosta I, San Román J. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: **Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA**, editores. **Endocarditis infecciosa**. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 55-77.
47. **Sexton DJ**, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. **Infect Dis Clin North Am** 2002;16:507-21.
48. **Revilla A**, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodríguez E, Fiz L, San Román JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. **Eur Heart J** 2007;28:65-71.
49. **San Román JA**, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gómez I, Fernández-Avilés F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. **Am J Med** 2007;120:369.e1-7.
50. **Hasbun R**, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. **JAMA** 2003;289:1933-40.
51. **Bouza E**, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, García Fernández MA. Infective endocarditis--a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. **Medicine (Baltimore)** 2001;80:298-307.

- 52. Bashore TM**, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. **Curr Probl Cardiol** 2006;**31:274-352**.
- 53. Manzano MC**, Vilacosta I, San Román JA, Aragoncillo P, Sarriá C, López D, López J, Revilla A, Manchado R, Hernández R, Rodríguez E. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. **Rev Esp Cardiol** 2007;**60:24-31**.
- 54. Galvez-Acebal J**, Rodriguez-Bano J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, Marquez M, Lomas JM, de la Torre-Lima J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón A; Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. **BMC Infect Dis** 2010;**10:17**.
- 55. García-Cabrera E**, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruíz-Morales J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, de la Torre-Lima J, de Alarcón González A; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. **Circulation** 2013;**127:2272-84**.
- 56. Eishi K**, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1995;**110:1745-55**.
- 57. Hubert S**, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, Casalta JP, Riberi A, Chevalier F, Rusinaru D, Malaquin D, Remadi JP, Ammar AB, Avierinos JF, Collart F, Raoult D, Habib G. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. **J Am Coll Cardiol**. 2013;**62:1384-92**.
- 58. Thuny F**, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabró R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ,

- Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. **Circulation 2005;112:69-75.**
59. **Pelletier LL**, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. **Medicine 1977;56:287-313.**
60. **von Reyn CF**, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: An analysis based on strict case definitions. **Ann Intern Med 1981; 94:505-18.**
61. **Durack DT**, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. **Am J Med 1994;96:200-9.**
62. **Li JS**, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. **Clin Infect Dis 2000; 30:633-8.**
63. **Vilacosta I**, Sarriá C, San Román JA. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa. En: **Vilacosta SR, Sarriá, editores. Endocarditis infecciosa. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 161-70.**
64. **Alestig K**, Hogevik H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. **Scand J Infect Dis 2000;32:343-56.**
65. **Van Wijngaerden E**, Peetermans WE, Van Lierde S, Van Eldere J. Polyclonal Staphylococcus endocarditis. **Clin Infect Dis 1997;25:69-71.**
66. **Tunkel AR**, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. **Neurol Clin 1993; 11:419-40.**
67. **Karchmer AW**. Treatment of infective endocarditis. En: Smith, TW (Ed). Cardiovascular Therapeutics. **W.B. Saunders Company 1996;718-30.**
68. **Sarriá C**, Vilacosta I, San Román JA. Tratamiento médico de la endocarditis infecciosa. En: **Vilacosta SR, Sarriá, editores. Endocarditis infecciosa. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 277-306.**
69. **Fowler VG, Jr.**, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein

- JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. **N Engl J Med** 2006; **355**: 653-65.
70. **Carpenter CF**, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant Gram-positive pathogens. **Clin Infect Dis** 2004; **38**: 994-1000.
71. **Levine DP**, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. **Am J Med** 2007; **120**: S28-S33.
72. **Tornos P**, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. **Heart** 2005;**91**:571–5.
73. **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**:3207-14.
74. **Aksoy O**, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. **Clin Infect Dis** 2007;**44**:364-72.
75. **Lalani T**, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. **Circulation** 2010;**121**:1005-13.
76. **Kang DH**, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. **N Engl J Med** 2012;**366**:2466-73.

- 77.Thuny F**, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. **Eur Heart J 2011;32:2027-33.**
- 78.Prendergast BD**, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? **Circulation 2010;121:1141-52.**
- 79.Olaison L**, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. **Cardiol Clin 2003;21:235-51.**
- 80.Olmos C**, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, González I, San Román JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. **Eur Heart J 2013;34:1999-2006.**
- 81.Vilacosta I**, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. **J Am Coll Cardiol 2002;39:1489-95.**
- 82.Fernández-Hidalgo N**, Tornos P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. **Rev Esp Cardiol 2013;66:728-33.**
- 83.Manzano C**, Vilacosta I, Fernández C, San Román JA, Sarriá C, Pozo E, López J, Silva J. Evolution of vegetation size in left-sided endocarditis. Is it a prognostic factor during hospitalization? **Rev Esp Cardiol 2011;64:714-7.**
- 84.López J**, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, Ferrera C, Olmos C, Gómez I, San Román JA. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. **Eur Heart J 2013;34:1749-54.**
- 85.Camm AJ**, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the

- Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J** 2010;**31**:2369–429.
86. **Martínez-Rubio A**, Pujol Iglesias E, Bonastre Thio M, Guileramas E, Guindo Soldevila J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. **Rev Esp Cardiol Supl** 2013;**13(C)**:3-8.
87. **Go AS**, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. **JAMA** 2001;**285**:2370-5.
88. **Miyasaka Y**, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. **Circulation** 2006;**114**:119-25.
89. **Barrios V**, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M; Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)**. 2012;**65**:47-53.
90. **Cea-Calvo L**, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, Aznar J; Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. **Rev Esp Cardiol** 2007;**60**:616-24.
91. **Sanmartín M**, Fraguera Fraga F, Martín-Santos A, Moix Blázquez P, García-Ruiz A, Vázquez-Caamaño M, Vilar M; Grupo RIA (Registros en Insuficiencia Cardíaca y Aterosclerosis). A campaign for information and diagnosis of atrial fibrillation: "pulse week". **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)** 2013;**66**:34-8.
92. **Healey JS**, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. **N Engl J Med** 2012;**366**:120-9.
93. **Heeringa J**, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and

- lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. **Eur Heart J** 2006;27:949-53.
94. **De Ferrari GM**, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L, Devecchi P, Molon G, Revera M, Curnis A, Sarzi Braga S, Accardi F, Salerno-Uriarte JA; ALPHA Study Group. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. **Eur J Heart Fail.** 2007;9:502-9.
95. **van Veldhuisen DJ**, Aass H, El Allaf D, Dunselman PH, Gullestad L, Halinen M, Kjekshus J, Ohlsson L, Wedel H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. **Eur J Heart Fail** 2006;8:539-46.
96. **Rivero-Ayerza M**, Scholte Op Reimer W, Lenzen M, Theuns DA, Jordaens L, Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland JG. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. **Eur Heart J** 2008;29:1618-24.
97. **Dries DL**, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. **J Am Coll Cardiol** 1998;32:695-703.
98. **Maisel WH**, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. **Am J Cardiol** 2003;91(suppl):2D-8D.
99. **Goodman S**, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. **Anesth Analg** 2007;104:880-6.
100. **Maisel WH**, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. **Ann Intern Med** 2001;135:1061-73.

- 101. Walkey AJ**, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. **JAMA** 2011;**306**:2248-54.
- 102. Meierhenrich R**, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bögelein D, Gauss A, Georgieff M, Stahl W. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. **Crit Care** 2010;**14**:R108.
- 103. Christian SA**, Schorr C, Ferchau L, Jarbrink ME, Parrillo JE, Gerber DR. Clinical characteristics and outcomes of septic patients with new-onset atrial fibrillation. **J Crit Care** 2008;**23**:532-6.
- 104. Aviles RJ**, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagener DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. **Circulation** 2003;**108**:3006-10.
- 105. Acebedo M**, Corbalan R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, Gonzalez I. C-reactive protein and atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". **Int J Cardiol** 2006;**108**:326-31.
- 106. Iung B**, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, Al-Attar N, Ruimy R, Leport C, Wolff M, Duval X; ECHO-IMAGE Study Group. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. **Stroke** 2013;**44**:3056-62.
- 107. Leone S**, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, Barzaghi N, Falcone M, Chinello P, Pasticci MB, Grossi P, Utili R, Viale P, Rizzi M, Suter F. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. **Infection** 2012;**40**:527-35.
- 108. McKee PA**, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. **N Engl J Med** 1971;**285**:1441-6.
- 109. Levy MM**, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS

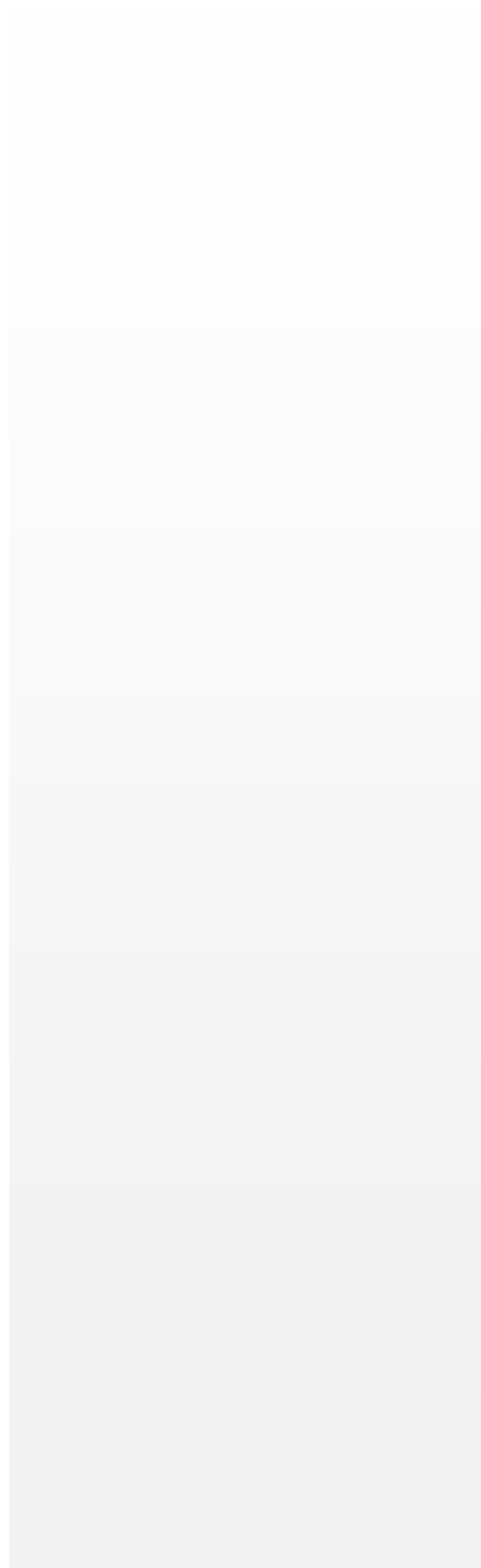
- International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med** **2003;31:1250-6.**
- 110. Sanfilippo AJ**, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. **J Am Coll Cardiol** **1991;18:1191-9.**
- 111. Helmcke F**, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP Jr. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. **Circulation** **1987;75:175-83.**
- 112. Perry GJ**, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. **J Am Coll Cardiol** **1987;9:952-9.**
- 113. Ley orgánica 15/1999**, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado. **1999;298:43088-99.**
- 114. World Medical Association Declaration of Helsinki.** Ethical principles for medical research involving human subjects. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
- 115. Kirchhof P**, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. **Europace** **2012 Jan;14(1):8-27.**
- 116. Kostin S**, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. **Cardiovasc Res** **2002;54:361-79.**

- 117. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S.** Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. **Circulation** **1999;100:87-95.**
- 118. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Chandra P, Rosen TS, Boyden PA, Danilo P Jr, Rosen MR.** Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. **Cardiovasc Res.** **2005;66:353-63.**
- 119. Spach MS, Heidlage JF, Dolber PC, Barr RC.** Mechanism of origin of conduction disturbances in aging human atrial bundles: experimental and model study. **Heart Rhythm** **2007;4:175-85.**
- 120. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J.** Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Circulation** **2011;123:2946-53.**
- 121. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P.** Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. **Circ Arrhythm Electrophysiol** **2011;4:26-32.**
- 122. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group.** Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). **Am Heart J** **2010;159:1102-7.**
- 123. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, Xu Y.** Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Europace** **2012;14:638-45.**
- 124. Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ.** Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. **Am Heart J** **2013;165:949-955.e3.**
- 125. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J.** Spontaneous

- initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. **N Eng J Med** 1998;339:659-66.
126. **Chen YJ**, Chen SA, Tai CT, Wen ZC, Feng AN, Ding YA, Chang MS. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol** 1998;32:732-8.
127. **Frustaci A**, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. **Circulation**. 1997;96:1180-4.
128. **Burstein B**, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanism and clinical relevance in atrial fibrillation. **J Am Coll Cardiol**. 2008;51:802-9.
129. **Rienstra M**, Sun JX, Magnani JW, Sinner MF, Lubitz SA, Sullivan LM, Ellinor PT, Benjamin EJ. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). **Am J Cardiol** 2012;109:533-7.
130. **Roldán V**, Marín F, Blann AD, García A, Marco P, Sogorb F, Lip GY. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. **Eur Heart J**. 2003;24:1373-80.
131. **Peña JM**, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. **Eur Heart J**. 2012;33:531-7.
132. **Deftereos S**, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, Raisakis K, Bouras G, Angelidis C, Theodorakis A, Driva M, Doudoumis K, Pyrgakis V, Stefanadis C. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. **J Am Coll Cardiol**. 2012;60:1790-6.
133. **Stewart S**, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. **Am J Med** 2002;113:359-64.
134. **Benjamin EJ**, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. **Circulation** 1998;98:946-52.

- 135. Abadal LT**, Puig T, Balaguer Vintró I. Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up. **Rev Esp Cardiol** 2000;**53:15-20**.
- 136. Watson T**, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. **Lancet** 2009;**373:155-166**.
- 137. Mahajan R**, Brooks AG, Sullivan T, Lim HS, Alasady M, Abed HS, Ganesan AN, Nayyar S, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Kalman JM, Sanders P. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. **Heart** 2012;**98:1120-6**.
- 138. Stoddard MF**, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. **J Am Coll Cardiol** 1995;**25:452-9**.
- 139. Van den Berg MP**, Tuinenburg AE, Crijns HJ, Van Gelder IC, Gosselink AT, Lie KI. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. **Heart** 1997;**77:309-13**.
- 140. Sanders P**, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. **Circulation** 2003;**108:1461-8**.
- 141. Gosselink AT**, Crijns HJ, van den Berg MP, van den Broek SA, Hillege H, Landsman ML, Lie KI. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. **Br Heart J** 1994;**72:161-6**.
- 142. Shinbane JS**, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. **J Am Coll Cardiol** 1997;**29:709-15**.
- 143. Miyasaka Y**, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. **J Am Coll Cardiol** 2007; **49:986-92**.
- 144. Chen SX**, Amir KA, Bobba RK, Arsura EL. New onset atrial fibrillation developing in medical inpatients. **Am J Med Sci** 2009;**337:169-72**.

Anexos



3.- SÍNTOMAS Y SIGNOS HASTA EL PRIMER DÍA DEL INGRESO

NUEVO SOPLO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	NODULOS OSLER	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
TIRITONA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	LESIONES JANEWAY	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
INSUF CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	LES HEMORRAGICAS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
CLASE FUNCIONAL NYHA	<input type="checkbox"/> I (1) <input type="checkbox"/> II (2) <input type="checkbox"/> III (3) <input type="checkbox"/> IV (4)		
FIEBRE AL INGRESO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	ESPLENOMEGALIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
FIEBRE PREVIA INGR	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	TOS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
DISNEA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	COMA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
EMB PULMONAR	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	NÁUSEA/VÓMITO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
INFILT PULMONAR	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	HEMATURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
D ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	MIALGIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
INSUF RENAL (γ)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	ARTRALGIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
SHOCK SEPTICO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	CONFUSIÓN/DELIRIO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
DOLOR TORÁCICO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	PERICARDITIS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
DOLOR ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	MENINGITIS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
ABDOMEN AGUDO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
CEFALEA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
HEMOPTISIS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
LUMBALGIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
MANIF CUTANEAS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
MANCHAS CAFÉ/LECHE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
LES NECRÓTICAS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	CHARLSON AL INGRESO _____	

RITMO AL INGRESO SINUSAL
 FIBRILACIÓN AURICULAR
 MARCAPASOS

RITMO DURANTE EL INGRESO SINUSAL
 FIBRILACIÓN AURICULAR
 MARCAPASOS

ANTICOAGULADO PREVIO AL INGRESO SI (1) NO (2)

ANTICOAGULADO DURANTE EL INGRESO SI (1) NO (2)

ACVA HEMORRÁGICO (1) ISQUÉMICO (2) NO (3)

LOCALIZACIÓN:

- FRONTAL (1)
 PARIETAL (2)
 TEMPORAL (3)
 OCCIPITAL (4)
 TRONCO (5)

- VERMIX CEREBELOSO (6)
 HEMISFERIOS CEREBELOSO (7)
 AIT (8)
 VARIOS TERRITORIOS (9)

ANEURISMA MICÓTICO: SI (1) NO (2)

LOCALIZACIÓN:

- FRONTAL (1)
 PARIETAL (2)
 TEMPORAL (3)
 OCCIPITAL (4)

- TRONCO (5)
 VERMIX CEREBELOSO (6)
 HEMISFERIOS CEREBELOSO (7)
 VARIOS TERRITORIOS (8)

MANIFESTACIONES REUMÁTICAS: SI (1) NO (2)

- ARTRITIS (1)
 ESPONDILODISCITIS (2)

D) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO

RX TÓRAX

- CARDIOMEGALIA SI (1) NO (2)
 INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA SI (1) NO (2)
 DERRAME PLEURAL SI (1) NO (2)
 EMBOLIA PULMONAR SÉPTICA SI (1) NO (2)

ECG (CAMBIOS RESPECTO A PREVIOS)

- BLOQUEO AV 1ER GRADO SI (1) NO (2)
 BLOQUEO AV 2° O 3° GRADO SI (1) NO (2)
 BRDHH SI (1) NO (2)
 BRIHH SI (1) NO (2)
 IAM SI (1) NO (2)
 TSV SI (1) NO (2)
 FIBRILACIÓN AURICULAR SI (1) NO (2)

LABORATORIO	INGRESO	MÁXIMA ALTERACIÓN (preQx)
LEUCOCITOS (CIFRA COMPLETA)	_____	
NEUTRÓFILOS (%)	_____	
HEMATÍES	_____	
HEMOGLOBINA (GR/DL)	_____	_____
HEMATOCRITO (%)	_____	
VCM	_____	
PLAQUETAS (CIFRA COMPLETA)	_____	
LINFOCITOS T4 (SÓLO HIV)	_____	
VSG	_____	_____
PROTEÍNA C REACTIVA	_____	_____
PROCALCITONINA	_____	_____
UREA	_____	
CREATININA	_____	_____
GOT/AST	_____	
GPT/ALT	_____	
LDH	_____	
ACTIVIDAD PROTROMBINA (%)	_____	
APTT (SEGUNDOS)	_____	
INR	_____	
NA+	_____	
K+	_____	
C3	_____	
C4	_____	
IG A	_____	
IG G	_____	
IG M	_____	
SEDIMENTO DE ORINA		
PROTEINURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
HEMATURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
LEUCOCITURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
BACTERIURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
CILINDROS HEMÁTICOS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
CILINDROS GRANULOSOS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

E) MICROBIOLOGÍA

HEMOCULTIVOS NÚMERO: _____ NÚMERO DE POSITIVOS: _____
 AL INGRESO: POSITIVOS (1) NEGATIVOS (2)
 A LAS 48 HORAS: POSITIVOS (1) NEGATIVOS (2) NO REALIZADOS (3)
 OTROS CULTIVOS:

NO REALIZADOS (9)
 NEGATIVOS (2)
 POSITIVOS (1)
 MICROORGANISMO: _____
 MUESTRA: _____
 MICROORGANISMO: _____
 MUESTRA: _____

MICROORGANISMO CAUSAL:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ESTREPTOCOCO BOVIS (1) | <input type="checkbox"/> ESTREPTOCOCO VIRIDANS (2) |
| <input type="checkbox"/> ENTEROCOCO (3) | <input type="checkbox"/> OTROS ESTREPTOCOCOS (4) |
| <input type="checkbox"/> ESTAFILOCOCO AUREUS (5) | <input type="checkbox"/> ESTAFILOCOCO COAGULASA NEGATIVO (6) |
| <input type="checkbox"/> BACILOS GRAMNEGATIVOS (7) | <input type="checkbox"/> HONGOS (8) |
| <input type="checkbox"/> GRUPO HACEK (9) | <input type="checkbox"/> ANAEROBIOS (10) |
| <input type="checkbox"/> POLIMICROBIANA (11) | |
| <input type="checkbox"/> OTROS (12) | <input type="checkbox"/> CULTIVOS NEGATIVOS (13) |

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD

	CMI	SENSIBLE(1)	SENSIB INTERMEDIA(2)	RESISTENTE(3)
PENICILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VANCOMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OXACILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENTAMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFTRIAXONA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMIPENEM	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SINERGIA P+G		<input type="checkbox"/> SI (1)	<input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> NO REALIZADA (9)

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD

	CMI	SENSIBLE(1)	SENSIB INTERMEDIA(2)	RESISTENTE(3)
PENICILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VANCOMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OXACILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENTAMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFTRIAXONA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMIPENEM	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SINERGIA P+G		<input type="checkbox"/> SI (1)	<input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> NO REALIZADA (9)

SEROLOGÍA:

CLAMIDIA POSITIVA (1) NEGATIVA (2) NO REALIZADA (9)
 BRUCELLA POSITIVA (1) NEGATIVA (2) NO REALIZADA (9)
 FIEBRE Q POSITIVA (1) NEGATIVA (2) NO REALIZADA (9)
 LEGIONELLA POSITIVA (1) NEGATIVA (2) NO REALIZADA (9)
 MYCOPLASMA POSITIVA (1) NEGATIVA (2) NO REALIZADA (9)

F) ECOCARDIOGRAFÍA

DEHISCENCIA PROTÉSICA SI (1) NO (2) NO PROCEDE (9)

DERRAME PERICÁRDICO NO (1) LEVE (2) MODERADO (3) SEVERO (4)
 TAPONAMIENTO (5)

HIPERTENSIÓN PULMONAR NO (0) LEVE (35-45 mmHg) (1) MODERADA (46-60) (2)
 SEVERA (>60mmHg) (3)

DATOS DEL PRIMER ETT (EN mm):

DTDVI: _____ DTSVI: _____ FEVI: _____

SIV: _____ PP: _____ AI: _____

VI DILATADO SI (1) NO (2) DESCONOCIDO (9)

GRADO FEVI NORMAL (0) LEVE (45%-55%) (1) MOD (35%-45%) (2)
 SEVERA (<35%) (3)

SONDA ETE: MONOPLANO (1) BIPLANO (2) MULTIPLANO (3)

V AÓRTICA (1) V MITRAL (2) V TRICÚSPIDE (3) V PULMONAR (4)
 V EUSTAQUIO (5) PRÓT AÓRTICA MECÁNICA (6) PRÓT MITRAL MECÁNICA (7)
 PRÓT TRIC MEC (8) PRÓT PULM MECÁNICA (9) PRÓT. AÓRTICA BIOLÓGICA (10)
 PRÓT. MITRAL BIOL. (11) PRÓT. TRIC. BIOL (12) PRÓT. PULM BIOLÓGICA (13)
 MARCAPASOS/D.A.I. (14) SIN HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE E.I. (15)
 DUCTUS (16) C.I.V (17) OTROS (18). ESPECIFICAR: _____
 CATÉTER INTRAVASCULAR (19)

VÁLVULA 1

	(1T)	(1E)	(2E)	(3E)	(4E)	(5E)
	1º ETT	1º ETE	2º ETE	3º ETE	4º ETE	5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SÉSIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VÁLVULA 2

	(1T)	(1E)	(2E)	(3E)	(4E)	(5E)
	1º ETT	1º ETE	2º ETE	3º ETE	4º ETE	5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SÉSIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIÁM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3= AMBOS.

VÁLVULA 3

	(1T) 1º ETT	(1E) 1º ETE	(2E) 2º ETE	(3E) 3º ETE	(4E) 4º ETE	(5E) 5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SÉSIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIAM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3= AMBOS.

G) OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ECO ABDOMINAL PATOLÓGICO (1) NO PATOLÓGICO (2) NO REALIZADO (9)
SI (1), ESPECIFICAR: _____
- TAC ABDOMINAL PATOLÓGICO (1) NO PATOLÓGICO (2) NO REALIZADO (9)
SI (1), ESPECIFICAR: _____
- RM CRANEAL PATOLÓGICO (1) NO PATOLÓGICO (2) NO REALIZADO (9)
SI (1), ESPECIFICAR: _____
- TAC CRANEAL PATOLÓGICO (1) NO PATOLÓGICO (2) NO REALIZADO (9)
SI (1), ESPECIFICAR: _____
- ARTERIOGRAFÍA PATOLÓGICO (1) NO PATOLÓGICO (2) NO REALIZADO (9)
CEREBRAL SI (1), ESPECIFICAR: _____
- PET/TAC PATOLÓGICO (1) NO PATOLÓGICO (2) NO REALIZADO (9)
SI (1), ESPECIFICAR: _____

H) ANATOMÍA PATOLÓGICA

NECROPSIA SI (1) NO (2) NO CORRESPONDE (9)

CIRUGÍA CARDÍACA (1) EXTRACARDÍACA (2) NO CORRESPONDE (9)

SI (2), ESPECIFICAR: _____

HALLAZGOS AP:

VÁLVULA 1

VEGETACIONES SI (1) NO (2)

ABSCESO SI (1) NO (2)

PSEUDOANEURISMA SI (1) NO (2)

FÍSTULA SI (1) NO (2)

PERFORACIÓN SI (1) NO (2)

VÁLVULA 2

VEGETACIONES SI (1) NO (2)

ABSCESO SI (1) NO (2)

PSEUDOANEURISMA SI (1) NO (2)

FÍSTULA SI (1) NO (2)

PERFORACIÓN SI (1) NO (2)

CULTIVO VALVULA POSITIVO (1) NEGATIVO (2) NO CORRESPONDE (9)

GRAM AP POSITIVO (1) NEGATIVO (2) NORMAL (9)

CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

VÁLVULA 1

MAYORES:

VEGETACIÓN SI (1) NO (2)

INFILTRADO POLIMORFONUCLEAR SI (1) NO (2)

DEMOSTRACIÓN DEL MICROORGANISMO SI (1) NO (2)

MENORES:

INFILTRADO MONONUCLEAR SI (1) NO (2)

NECROSIS SI (1) NO (2)

NEOVASCULARIZACIÓN SI (1) NO (2)

FIBROSIS SI (1) NO (2)

CALCIFICACIÓN SI (1) NO (2)

DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS POR ANATOMÍA PATOLÓGICA:

DEFINITIVO (1) POSIBLE (2) RECHAZADO (3)

VÁLVULA 2

MAYORES:

VEGETACIÓN SI (1) NO (2)

INFILTRADO POLIMORFONUCLEAR SI (1) NO (2)

DEMOSTRACIÓN DEL MICROORGANISMO SI (1) NO (2)

MENORES:

INFILTRADO MONONUCLEAR SI (1) NO (2)

NECROSIS SI (1) NO (2)

NEOVASCULARIZACIÓN SI (1) NO (2)

FIBROSIS SI (1) NO (2)

CALCIFICACIÓN SI (1) NO (2)

DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS POR ANATOMÍA PATOLÓGICA:

DEFINITIVO (1) POSIBLE (2) RECHAZADO (3)

D) EVOLUCIÓN CLÍNICA HASTA LA CIRUGÍA (1) NUEVA, (2) PERSISTE, (0) NO EXISTE						
	<u>Ingreso</u>	<u>1ª Sem</u>	<u>2ª Sem</u>	<u>3ª Sem</u>	<u>4ª Sem</u>	<u>6ª Sem</u>
	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)
EMBOLIA SISTÉMICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
LOCALIZACIÓN:						
(1) SNC (INCLUYE OJO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) EXTREM INFER	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) EXTREM SUPER	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) HÍGADO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) BAZO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) RIÑÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) OTROS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
EMBOLIA PULMONAR	_____	_____	_____	_____	_____	_____
FIEBRE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
NUEVO SOPLO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INS CARDÍACA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALTER CONDUCCIÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
MANIF CUTÁNEAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INSUF RENAL (γ)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SÉPTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PERICARDITIS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INFECC METASTÁTICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ANEURISMA MICÓTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ACV	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HEMORR CEREBRAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____
J) EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTQ HASTA EL ALTA (1) NUEVA, (2) PERSISTE, (0) NO EXISTE						
	<u>Ingreso</u>	<u>1ª Sem</u>	<u>2ª Sem</u>	<u>3ª Sem</u>	<u>4ª Sem</u>	<u>6ª Sem</u>
	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)
FIEBRE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
NUEVO SOPLO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INS CARDÍACA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALTER CONDUCCIÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
MANIF CUTÁNEAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INSUF RENAL (γ)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SÉPTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PERICARDITIS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INFECC METASTÁTICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ANEURISMA MICÓTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ACV	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HEMORR CEREBRAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SÉPTICO EN CUALQUIER MOMENTO DEL EPISODIO <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)						
SIGNOS DE INFECCIÓN PERSISTENTE <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)						

DIAS DE FIEBRE DESDE INICIO DE ATB _____

K) TRATAMIENTO FECHA DE INICIO (DD/MM/AA): _____

FECHA FINALIZACIÓN (DD/MM/AA): _____

ANTIBIÓTICO1 (N°): _____ ANTIBIÓTICO 2 (N°): _____

ANTIBIÓTICO 3 (N°): _____ ANTIBIÓTICO 4 (N°): _____

DURACIÓN 1 (SEM): _____ DURACIÓN 2 (SEM): _____ DURACIÓN 3(SEM): _____ DURACIÓN 4(SEM): _____

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CORRECTO: SI (1) NO (2)NEGATIVIZACIÓN DE LOS HEMOCULTIVOS: SI (1) NO (2) NO PROCEDE (9)CIRUGIA INDICADA NO REALIZADA SI (1) NO (2)MOTIVO: RECHAZO POR EL PACIENTE (1) ALTO RIESGO (2) MUERTE (2)TRATAMIENTO ATB AMBULATORIO SI (1) NO (2) DIAS _____

ACEPTADO PARA CIRUGÍA FECHA (DD/MM/AA): _____

CIRUGÍA NO (1) URGENTE (2) ELECTIVA (3)

EUROSCORE LOGÍSTICO _____ EUROSCORE II _____

TIPO DE CIRUGÍA 1 FECHA (DD/MM/AA): _____

- PRÓTESIS MECÁNICA (1)
 PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)
 PRÓTESIS STENTLESS (3)
 HOMOINJERTO (4)
 EXÉRESIS VALVULAR (5)
 TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)
 OTRA (7)
 REPARACIÓN (8)
 ESPECIFICAR _____

INDICACIONES

- INSUF CARDÍACA SI (1) NO (2)
 EMBOLIA ÚNICA SI (1) NO (2)
 EMBOLIA RECURRENTE SI (1) NO (2)
 TAMAÑO VEGETACIÓN SI (1) NO (2)
 ENDOC PROTÉSICA SI (1) NO (2)
 INFECCIÓN PERSISTENTE SI (1) NO (2)
 ABSCESO/PSEUDOAN SI (1) NO (2)
 GERMEN CAUSAL SI (1) NO (2)
 DISFUNCIÓN VALVULAR
 SEVERA SIN I CARDÍACA SI (1) NO (2)
 INFECCIÓN SISTEMA MCP SI (1) NO (2)

TIPO DE CIRUGÍA 2 FECHA (DD/MM/AA): _____

- PRÓTESIS MECÁNICA (1)
 PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)
 PRÓTESIS STENTLESS (3)
 HOMOINJERTO (4)
 EXÉRESIS VALVULAR (5)
 TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)
 OTRA (7)
 REPARACIÓN (8)
 ESPECIFICAR _____

INDICACIONES

- INSUF CARDÍACA SI (1) NO (2)
 EMBOLIA ÚNICA SI (1) NO (2)
 EMBOLIA RECURRENTE SI (1) NO (2)
 TAMAÑO VEGETACIÓN SI (1) NO (2)
 ENDOC PROTÉSICA SI (1) NO (2)
 INFECCIÓN PERSISTENTE SI (1) NO (2)
 ABSCESO/PSEUDOAN SI (1) NO (2)
 GERMEN CAUSAL SI (1) NO (2)
 DISFUNCIÓN VALVULAR
 SEVERA SIN I CARDÍACA SI (1) NO (2)
 INFECCIÓN SISTEMA MCP SI (1) NO (2)

TIPO DE CIRUGÍA 3 FECHA (DD/MM/AA): _____

- PRÓTESIS MECÁNICA (1)
- PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)
- PRÓTESIS STENTLESS (3)
- HOMOINJERTO (4)
- EXÉRESIS VALVULAR (5)
- TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)
- OTRA (7)
- REPARACIÓN (8)
- ESPECIFICAR _____

INDICACIONES

- INSUF CARDÍACA SI (1) NO (2)
- EMBOLIA ÚNICA SI (1) NO (2)
- EMBOLIA RECURRENTE SI (1) NO (2)
- TAMAÑO VEGETACIÓN SI (1) NO (2)
- ENDOC PROTÉSICA SI (1) NO (2)
- INFECCIÓN PERSISTENTE SI (1) NO (2)
- ABSCESO/PSEUDOAN SI (1) NO (2)
- GERMEN CAUSAL SI (1) NO (2)
- DISFUNCIÓN VALVULAR
- SEVERA SIN I CARDÍACA SI (1) NO (2)
- INFECCIÓN SISTEMA MCP SI (1) NO (2)

L) DIAGNÓSTICO FINAL:

- V AÓRTICA (1) V MITRAL (2) V TRICÚSPIDE (3) V PULMONAR (4)
- V EUSTAQUIO (5) PRÓT AÓRTICA MECÁNICA (6) PRÓT MITRAL MECÁNICA (7)
- PRÓT TRIC MEC (8) PRÓT PULM MECÁNICA (9) PRÓT. AÓRTICA BIOLÓGICA (10)
- PRÓT. MITRAL BIOL. (11) PRÓT. TRIC. BIOL (12) PRÓT. PULM BIOLÓGICA (13)
- MARCAPASOS/DAI (14) DUCTUS (15) C.I.V (16)
- OTROS (17). ESPECIFICAR: _____
- CATÉTER INTRAVASCULAR (18)

M) EVOLUCIÓN POST- ALTA (1) SI, (2) NO

	<u>ALTA</u>	<u>1M</u>	<u>3M</u>	<u>6M</u>	<u>1 A</u>	<u>2 A</u>	<u>3 A</u>	<u>4 A</u>	<u>5 A</u>	<u>10 A</u>
FECHA (DD/MM/AA) _____										
ASINTOMÁTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ABSCESO	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PSEUDOANEURISMA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
VEGETACIÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
DEHISCENCIA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RECAÍDA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RECIDIVA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SUSTIT VALVULAR	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

MUERTE FECHA: _____

RELACIONADA CON LA ENDOCARDITIS: SI (1) NO (2) DESCONOCIDO (9)
 CARDÍACA SI (1) NO (2)

CAUSA:

- SHOCK SÉPTICO (1)
 INSUFICIENCIA CARDÍACA (2)
 FRACASO DE BOMBA: INCAPACIDAD PARA SALIR DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (3)
 ACV (4)
 TAPONAMIENTO CARDÍACO (5)
 SHOCK HEMORRÁGICO-HIPOVOLÉMICO (6)
 FRACASO MULTIORGÁNICO (7)
 OTROS (8) ESPECIFICAR _____

NOTAS

(α) Origen:

- Nosocomial: diagnosticada en >48h de ingreso o en ≤ 7 días tras el alta.
- Asociado a cuidado sanitario ("health-care associated"): diagnosticada en pacientes que reciben de forma ambulatoria tto iv en su domicilio, diálisis, quimioterapia iv...
- Comunitario: diagnosticada en ≤ 48 h de ingreso sin reunir criterios para "health-care associated".

(β) CCr <60mL/min estimado mediante MDRD-4 o diagnóstico previo de IRC.

(γ) Forma de presentación: incluye signos y síntomas. Por ejemplo, si el paciente tiene insuficiencia cardíaca en la exploración, la forma de presentación es también cardíaca, aunque él no lo refiriera entre los síntomas.

(δ) Alteración de Cr por encima de límite superior de la normalidad o elevación con respecto a niveles basales.