



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA AL INICIO DEL NUEVO SIGLO: IMPORTANCIA
DEL NEURÓLOGO EN SU ATENCIÓN INTEGRAL**

Tesis Doctoral 2016

Olga Maisterra Santos

Directores de Tesis:

Dr. José Álvarez Sabín

Dra. Pilar Tornos Mas

Dr. Benito Almirante Gragera

Tutor académico:

Dr. José Álvarez Sabín

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA VALL D'HEBRÓN

Servicio de Neurología

Servicio de Cardiología

Servicio de Enfermedades Infecciosas

*A mi familia, que tanto me ha
enseñado.*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, el mejor modelo que se puede tener en esta vida.

Me enseñaron que el esfuerzo, la honestidad y el afán de superarse son valores que permanecen. Mis abuelos tuvieron mucho que ver en ello. Siempre recordaré lo que decía mi abuela cuando comencé a trabajar en el hospital: “quién os viera por un agujerito”. Con orgullo de ver a sus nietas ya licenciadas en Medicina, nos recordaba la dignidad y la humildad con la que se ha de desempeñar este trabajo. Con sus palabras decía lo mismo que Gandhi: la ciencia sin humanidad es uno de los peligros de la virtud humana.

Mis hermanas me han acompañado en el camino, me han enseñado la autenticidad y a tomarme la vida con humor.

Ya en el hospital, he tenido la suerte de encontrarme con grandes profesionales. Mis directores de tesis son un ejemplo de ello. El Dr. Álvarez Sabín, que me ha demostrado su confianza y me ha brindado su apoyo y ánimo siempre que lo he necesitado. La Dra. Tornos, que continúa con ganas de aprender a pesar de ser ya una gran maestra. El Dr. Almirante, todo docencia y entusiasmo.

Un recuerdo especial para mis compañeros y amigos del Hospital de Navarra, encabezados por el Dr. Gállego, donde comencé mi andadura profesional y que me enseñaron a caminar con rectitud en esta profesión.

Gran equipo humano el de la unidad de Endocarditis, donde no se pierde la ilusión por aprender. Continuo foro de discusión científica que a la vez cultiva el “humanismo médico”, a veces tan olvidado. Muchas gracias a todos por vuestra ayuda, en especial a Teresa y Naza que me han prestado su tiempo sin dudar y sobre todo a la siempre dispuesta Núria, que aguanta estoicamente mis mensajitos.

Manolo ha sido mi luz “estadística”. Imposible decir algo negativo de él. Gran compañero, mejor persona y paciencia infinita.

A mis AMIGOS; así con mayúsculas, mi otra gran familia. Estaría perdida sin su apoyo incondicional, unos cerca, otros más lejos, pero siempre ahí, miles de momentos compartidos, conversaciones interminables, fiestas, viajes, cenas, bailes.. pero también ahí en los momentos de preocupación y tristeza, buscando la forma de sacar una sonrisa o simplemente acompañando. Os recuerdo a todos, a los que estáis fuera, en otras provincias o países, y a los que estáis más cerca: a mis reinas con corona, a mis amigos de despacho, a mi gent del barri, a mis supernenas, a mis vaskitas (también las adoptadas), a mis árticos y mosqueteras, a mis huevones, a mis bailarinas, a mis donostiarras, a mis pamplonicas, a mis docs y a todos los demás, desde aquí os digo que va a ser difícil que os libréis de mí.

A mis compañeros neurólogos, residentes y adjuntos, por la comprensión brindada en estos momentos de duro trabajo y por la oportunidad de seguir aprendiendo con vosotros.

Y a los pacientes, porque aunque sea un clásico, son los que me generan la motivación para seguir mejorando y avanzando en el conocimiento; esta tesis va por ellos.

Si no escalas la montaña, jamás podrás disfrutar el paisaje.

Pablo Neruda.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Definición y descubrimiento de la enfermedad | 3 |
| 1.2. Epidemiología | 3 |
| 1.3. Etiología | 4 |
| 1.3.1. Microbiología | 4 |
| 1.3.2. Factores de riesgo actuales para padecer endocarditis infecciosa | 6 |
| 1.4. Fisiopatología | 8 |
| 1.5. Características clínicas | 9 |
| 1.6. Diagnóstico | 11 |
| 1.6.1. Diagnóstico microbiológico | 13 |
| 1.6.2. Diagnóstico por imagen | 14 |
| 1.7. Tratamiento | 19 |
| 1.7.1. Tratamiento antibiótico | 20 |
| 1.7.2. Tratamiento quirúrgico | 21 |
| 1.8. Complicaciones de la endocarditis infecciosa | 25 |
| 1.8.1. Complicaciones cardíacas | 25 |
| 1.8.2. Complicaciones extracardíacas | 28 |
| 1.9. Complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa | 32 |
| 1.9.1. Complicaciones neurológicas no embólicas no vasculares | 33 |
| Encefalopatía y encefalitis. Meningitis y meningoencefalitis. Absceso cerebral. Absceso espinal epidural. | |

| | |
|--|-----------|
| 1.9.2. Complicaciones neurológicas embolicas | 35 |
| 1.9.3. Complicaciones neurológicas hemorrágicas | 40 |
| Aneurismas infecciosos intracraneales. | |
| 1.10. Relevancia del abordaje multidisciplinar | 45 |
| 1.11. Pronóstico | 47 |
| 1.11.1. Pronóstico a corto plazo | 47 |
| 1.11.2. Pronóstico a largo plazo | 49 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 51 |
| 3. HIPÓTESIS | 55 |
| 4. OBJETIVOS | 59 |
| 5. METODOLOGÍA | 63 |
| 5.1. Diseño del estudio y selección de pacientes | 65 |
| 5.2. Variables recogidas | 66 |
| 5.3. Definiciones y escalas | 66 |
| 5.4. Análisis estadístico | 67 |
| 6. RESULTADOS | 69 |
| 6.1. Análisis descriptivo de las endocarditis infecciosas con complicaciones neurológicas | 71 |
| 6.1.1. Características basales | 72 |
| 6.1.2. Complicaciones vasculares | 76 |
| 6.2. Comparación de los pacientes con endocarditis infecciosa y complicaciones neurológicas antes y después de la incorporación reglada de Neurología al equipo multidisciplinar | 78 |
| 6.2.1. Características basales | 78 |
| 6.2.2. Evolución | 82 |

| | |
|--|-----|
| 6.2.3. Comparación entre ambos periodos de las complicaciones vasculares | 86 |
| 6.3. Evolución de las endocarditis infecciosa con complicaciones neurológicas durante el periodo 2013-2105 | 88 |
| 6.3.1. Serie global | 89 |
| 6.3.2. Complicaciones vasculares | 90 |
| 7. DISCUSIÓN | 95 |
| 8. CONCLUSIONES | 101 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 105 |
| ANEXOS | 119 |

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS:

AAS: ácido acetil salicílico

ACM: arteria cerebral media

ACP: arteria cerebral posterior

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral

AIT: ataque isquémico transitorio

AVC: accidente vascular cerebral

BGN: bacilos Gram-negativos

BNP: brain natriuretic peptide(péptido natriurético cerebral)

CIV: comunicación interventricular

ECN: estafilococo coagulasa negativo

EI: endocarditis infecciosa

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERAS: endocarditis relacionada con la atención sanitaria

ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)

ETT: ecocardiografía transtorácica

ETE: ecocardiografía transesofágica

EVN: endocarditis en válvula nativa

EVP: endocarditis en válvula protésica

HaD: hospitalización a domicilio

HR: razón de riesgo (por las siglas en inglés “Hazard Ratio”)

HSA: hemorragia subaracnoidea

IC: insuficiencia cardiaca

Ig: inmunoglobulina

NIHSS: Escala de Ictus del Instituto Nacional de la Salud (por las siglas en inglés de “National Institute of Health Stroke Scale”)

NYHA: New York Heart Association (Asociación del Corazón de Nueva York)

PCR: proteína C reactiva

PET: tomografía por emisión de positrones (por las siglas en inglés de “Positron Emission Tomography”)

RCP: reacción en cadena de la polimerasa

RIQ: rango intercuartilíco

RM: resonancia magnética

r-tPA: activador de plasminógeno tisular recombinante (por sus siglas en inglés de “recombinant tissue plasminogen activator”)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica (por las siglas en inglés de “Single Photon Emission Computed Tomography”)

TC: tomografía computarizada

TH: transformación hemorrágica

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

La Endocarditis Infecciosa (EI) es la infección del endocardio valvular o mural.

La primera descripción la realizó Jean Baptiste Bouillaud (1796-1881), quien empleó los términos de endocardio y endocarditis ya en 1835. Este médico francés estableció por vez primera la correlación entre reumatismo y enfermedad cardíaca en su tratado "*Traité clinique des maladies du coeur*". De hecho, sobre todo en Francia, aún se conoce a la endocarditis aguda reumática como enfermedad de Bouillaud.

Sin embargo, fue el médico canadiense William Osler (1849-1919) quien más ampliamente estudió esta enfermedad. Así, en 1885 firmó una revisión en "The British Medical Journal" basada en sus conferencias impartidas dentro de "The Gulstonian Lectures" [1] en el Royal College of Physicians of London de ese año, relacionando la endocarditis "maligna" con la enfermedad valvular reumática en adultos jóvenes [2,3,4]. Ya en esa época se hablaba de los *micrococci* como responsables etiológicos de la enfermedad [2,4]. La EI tenía un pronóstico fatal hasta que en el siglo XX, con el descubrimiento y el uso de la penicilina en la década de los 40, se lograron las primeras curaciones [5-10].

Desde entonces se han ido produciendo cambios en los diferentes aspectos clínicos, microbiológicos, diagnósticos y terapéuticos de la entidad, con lo que ha mejorado su pronóstico. En su mejora además ha influido notablemente el desarrollo de la cirugía cardíaca en las últimas décadas, lo cual ha ofrecido sobre todo la posibilidad de tratar la insuficiencia cardíaca valvular con la consecuente disminución de la mortalidad [11-17].

No obstante, la EI sigue siendo un problema clínico mayor puesto que se trata de una enfermedad que genera complicaciones derivadas de la sepsis, complicaciones locales cardíacas y complicaciones a distancia por embolismos sépticos y que, por todo ello, mantiene una mortalidad nada desdeñable. Por estos motivos y para lograr la mejor calidad asistencial se requiere la implicación de distintas especialidades en el manejo de los pacientes con EI.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de la EI en la población general es de 3-10 casos/100.000 habitantes al año [18,19].

La mortalidad aún se mantiene elevada a pesar de los avances en el tratamiento y no ha variado en los últimos 30 años [20, 21]. En la actualidad la mortalidad global se mantiene en torno al 17-30% [21-24] y podemos hablar de una mortalidad intrahospitalaria del 15-20% [19,25,26] que incluso puede ascender hasta un 46% si la EI se ha adquirido por un procedimiento relacionado con la atención sanitaria [27]. Se ve también especialmente aumentada conforme avanza la edad, si hay edema pulmonar, complicaciones perivalvulares, asienta sobre una válvula protésica, es una EI de etiología estafilocócica [21] o si hay complicaciones neurológicas [22,28]. En global, la supervivencia a largo plazo es del 80-90% al año, del 70-80% a los 2 años y del 60-70% a los 5 años. Los factores que predicen una mayor mortalidad a largo plazo son la edad avanzada, la existencia de comorbilidades, la recurrencia y el desarrollo tardío de insuficiencia cardíaca (IC), máxime cuando no es posible realizar cirugía cardíaca de reparación [17].

La población que se ve afectada por esta enfermedad es muy diferente en los países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo. En estos últimos, la epidemiología es muy similar a la que existía en los países industrializados antes de la era antibiótica y las mejoras sociales [29]. La enfermedad era clásicamente descrita en personas jóvenes, afectas de valvulopatía reumática, que adquirían la infección en la comunidad y causada comúnmente por estreptococos de la cavidad oral [19]. Por el contrario, en nuestro medio la EI aparece en pacientes de mayor edad (con un máximo en mayores de 70 años [24]), con más comorbilidades y más frecuentemente la han adquirido en relación con procesos asistenciales ambulatorios o intrahospitalarios [19]. Esta forma de adquirir la EI ocurre en hasta el 25-30% de los casos en las series actuales [21,24]. En lugar de la valvulopatía reumática, las patologías predisponentes son las valvulopatías degenerativas, las cardiopatías congénitas, la presencia de prótesis valvulares o dispositivos cardíacos, la diabetes, el cáncer, el uso de drogas por vía parenteral o la hemodiálisis [19,30].

En los niños era una entidad rara, si bien a raíz de la mayor supervivencia en las cardiopatías congénitas, ha aumentado su incidencia en las últimas décadas [31].

Los microorganismos causales también han variado ya que el estafilococo ha desbancado a los estreptococos como primera causa de EI, sobre todo debido a los accesos venosos prolongados y a los procedimientos invasivos, los cuales originan bacteriemias estafilocócicas [19,24,30,32].

1.3. ETIOLOGÍA

Como ya se ha mencionado, los agentes microbianos etiológicos han ido variando a lo largo de los años como respuesta a los cambios epidemiológicos, la mejor asistencia sanitaria y el avance de procedimientos médicos y quirúrgicos. Por todo ello, la clasificación clásica de la EI en de instauración aguda y subaguda ha quedado obsoleta.

1.3.1. Microbiología

Los cocos Gram positivos (estafilococos, estreptococos y enterococos) son los responsables del 80-90% de los casos de EI. En la actualidad en nuestro medio *Staphylococcus*

aureus es el agente causal más común, en gran medida condicionado por la elevada frecuencia de endocarditis asociada a la atención sanitaria (ERAS) [16]. Representa la etiología del 30% de las EI y paulatinamente las cepas resistentes a meticilina están teniendo más presencia en la enfermedad [19]. Las diferentes especies coagulasa negativo de estafilococos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*) son las más frecuentemente detectadas en las EI precoces sobre válvula protésica, ya que son comensales habituales de la piel y colonizan vías vasculares y otros dispositivos médicos. Tras los estafilococos, el grupo de estreptococos *viridans*, presentes en la cavidad oral y que siguen siendo el principal microorganismo responsable de la EI en los países en desarrollo, están en el segundo puesto en frecuencia en nuestro medio. En este grupo se encuentran bacterias comensales de la cavidad oral, tracto gastrointestinal y urogenital como *Streptococcus mutans*, *S. salivarius*, *S. anginosus*, *S. mitis* y *S. sanguinis*. Por otro lado, los estreptococos del grupo D (*S. bovis* y *S. gallolyticus*) se asocian a EI en pacientes con tumor de colon, el cual constituye su puerta de entrada. El tercer grupo de bacterias que en los países desarrollados originan EI son los enterococos (*Enterococcus faecalis* y *E. faecium*), responsables de un 10% de los casos, mayoritariamente en personas de edad avanzada y enfermos crónicos. A continuación, los integrantes del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), originan un 3% de las EI y generalmente residen en la orofaringe. Tras ellos están diversos microorganismos menos frecuentes como *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Chlamydia psittaci*, que provocan infecciones zoonóticas, bacilos Gram negativos (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. y *Tropheryma whippelii* [19]. Y por supuesto, además de las bacterias, las levaduras y los hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) también pueden ser causantes de la enfermedad, asentándose sobre todo en válvulas protésicas y siendo más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos o intervenidos de cirugía cardíaca [19,33].

A pesar de todos los avances en el campo de la microbiología, todavía hay un porcentaje significativo de EI en las que no se identifica ningún microorganismo (5,2 % en la serie de Selton-Suty y colaboradores [24]).

En la siguiente tabla, adaptada de Fernández Hidalgo y Tornos [20], se resumen los hallazgos microbiológicos de diferentes series españolas:

| | Fernández-Hidalgo et al. 2000-2011 ²² | Núñez-Aragón et al. 2003-2010 ⁴⁷ | Martínez- Sellés et al. 1994-2005 ⁴⁸ | Gálvez –Acebal et al. 1984-2006 ²³ |
|-------------------------------|--|---|---|---|
| N | 438 | 212 | 222 | 705 |
| Microorganismo | | | | |
| Estafilococos | 143 (33) | 74 (35) | 95 (43) | 239 (34) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 99 (23) | 46 (22) | 59 (27) | 137 (19) |
| SARM | 23/99 (23) | 9/46 (20) | | |
| ECN | 44 (10) | 28 (13) | | 102 (15) |
| Estreptococos | 163 (37) | 72 (34) | | 234 (33) |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 103 (24) | 40 (19) | 37 (17) | 156 (22) |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 33 (8) | 21 (10) | 7 (3) | 19 (3) |
| Otros | 27 (6) | | | |
| Enterococos | 59 (14) | 22 (10) | 25 (11) | 78 (11) |
| BGN | 19 (4) | 7 (3) | | 25 (4) |
| Otros microorganismos | 30 (7) | | | |
| Etiología desconocida | 24 (6) | 29 (14) | | 71 (10) |

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; ECN: estafilococo coagulasa negativo; BGN: bacilos Gram-negativos

1.3.2. Factores de riesgo actuales para padecer EI

- a) **Valvulopatías y dispositivos intracardiacos**: si bien algunas bacterias como los enterococos o *S. aureus* pueden asentarse sobre endotelio sano, es más frecuente que los microorganismos colonicen un tejido previamente lesionado. Cualquier alteración valvular puede favorecerlo, incluso la **valvulopatía degenerativa**, que ocurre en hasta el 50% de los mayores de 60 años y es la valvulopatía predisponente más frecuente en la actualidad, desplazando a la valvulopatía reumática y las cardiopatías congénitas en nuestro medio [20,31]. En general las EI valvulares se van a dividir en EI sobre válvula nativa (EVN) y EI sobre válvula protésica (EVP) y en este último caso, se diferencia entre EI protésica **precoz** y **tardía**, en función de si el microorganismo causal se adquirió por contaminación perioperatoria de la válvula o no. Se define como EI precoz la que ocurre durante el primer año tras su inserción. Como se producen por contaminación durante el acto quirúrgico, los microorganismos más frecuente son los estafilococos coagulasa negativos (ECN). Con el tiempo, la prótesis se endoteliza y los microorganismos son los habituales de las válvulas nativas. La incidencia es del 0,3-0,7 episodios por cada 100 personas y año [30,34,35] y las EVP se da entre el 13 y el 22% de las EI [21,30,36]. Con respecto a los **dispositivos intracardiacos** (marcapasos, resincronizadores cardíacos o desfibriladores implantables), habría que destacar que cada vez se produce una incidencia mayor de EI asociada a los mismos, dado que el número implantado va en aumento [37]. Se ha descrito una incidencia de 55 casos por 100.000 pacientes portadores de marcapasos al año [30,38]. La forma de adquirir la EI es durante la inserción del dispositivo propiamente o cuando se recambia el generador. La etiología más común es también el ECN y en nuestro hospital constituye alrededor del 3% de los casos [20].
- b) **Endocarditis relacionada con la atención sanitaria**: la EI adquirida por procedimientos asistenciales es algo ya descrito desde la época de Osler [4], si bien de forma paulatina y lógica, ha ido adquiriendo una preponderancia en las series debido a la mayor asistencia médica a la población y al mayor número de acciones asistenciales en los enfermos crónicos (por ejemplo afectos de cáncer, diabetes) o procedimientos en la fase aguda de algunas enfermedades. Como ya se ha mencionado en el apartado previo, la incidencia de la misma llega hasta el 30% [17,21,24], lo cual conlleva un serio problema de salud pública, que obliga a la instauración de protocolos de prevención en la atención hospitalaria y extrahospitalaria.
- La fuente más frecuente de las ERAS es la inserción de catéteres venosos [27,39] seguido de la cirugía cardíaca valvular, la implantación de marcapasos u otros dispositivos intracardiacos, las fístulas arteriovenosas para hemodiálisis y las manipulaciones urológicas. Con menor frecuencia aún se han identificado otros procedimientos como la realización de colonoscopias, cateterismos cardíacos y gastrostomías [27,29].

Lo que parece claro es que las ERAS se dan en pacientes una media década mayor que la población general con EI, tienen más comorbilidad asociada (es mayor el porcentaje de diabéticos, afectos de insuficiencia renal en hemodiálisis o de neoplasias) y presentan más EI por estafilococos o enterococos, así como una mortalidad intrahospitalaria y tras el primer año de seguimiento superior [30]. Por ejemplo, en la serie de Fernández Hidalgo y colaboradores [27], en nuestro medio, la mortalidad intrahospitalaria fue del 45,8% en ERAS vs 22% en las EI de la comunidad y al año del 59,5% vs 29,6%, respectivamente.

- c) Pacientes sometidos a hemodiálisis: se trata de un grupo de pacientes que con más facilidad adquieren ERAS debido al acceso intravascular o fístula arteriovenosa en continuo uso, la degeneración valvular por calcificación debido a la alteración del metabolismo fosfocálcico y el deterioro inmunitario propio de la insuficiencia renal [30]. En nuestro medio, la EI adquirida en relación con la hemodiálisis representa entre el 2 y el 6% del total de pacientes con esta infección según las diferentes series [23,27]. Se ha estimado que la incidencia de EI en este grupo de población es entre 50 y 60 veces mayor que en la población general [40,41]. A pesar de que la puerta de entrada principal es el acceso venoso, la EI asienta sobre las válvulas izquierdas, mitral y aórtica, el microorganismo causal es *S. aureus* y la mortalidad es significativamente superior (entre un 25-50%) a la de la población general [30,42].
- d) Ancianos: como ya se ha mencionado previamente, la EI es infrecuente en niños y su incidencia aumenta con la edad [40]. A su vez, la edad media de los pacientes con EI se ha ido incrementando en las últimas décadas por los cambios sociosanitarios comentados en el apartado de epidemiología [30,42]. En la década de los 80, los pacientes tenían edades de entre 45-50 años y desde el año 2001, la edad media ha variado a mayores de 70 años [24,43]. Las mejoras sanitarias, tanto terapéuticas como preventivas, han condicionado que los ancianos sean el grupo poblacional en los que se dan más patologías valvulares, genitourinarias, gastrointestinales, tumorales o enfermedades crónicas como la insuficiencia renal o la diabetes, por lo que consecuentemente precisan más actuaciones diagnósticas o terapias invasivas que, a su vez, aumentan el riesgo de ERAS. La microbiología más frecuentemente implicada es *S.aureus*, seguido de los enterococos y *S. bovis*. López y cols. [44], en un estudio multicéntrico observaron que a pesar que había una tendencia al incremento de la mortalidad hospitalaria en función de la edad, esto se debía a la mortalidad postoperatoria, puesto que en los no intervenidos la mortalidad permanecía estable en los diferentes grupos de edad. Sin embargo, en una serie publicada en 2011, los autores describían que la edad no era un factor predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y que los pacientes octogenarios, tenían una estancia hospitalaria más corta, precisaban menos la cirugía y su mortalidad no fue superior [45]. Estos datos contradictorios pueden ser explicados por el bajo número de pacientes ancianos incluidos en las series, el no utilizar ETE para el diagnóstico en edades avanzadas con el consecuente

infradiagnóstico de la enfermedad o la restricción de la indicación de la cirugía en pacientes muy mayores.

- e) Cirrosis hepática: esta entidad favorece la EI tanto por la realización de procedimientos invasivos como por la propia inmunosupresión inherente a la hepatopatía que favorece las infecciones bacterianas. En una serie española, hasta el 40% de los pacientes cirróticos desarrollaban ERAS, presentaban una edad media 10 años menor que los que no padecían hepatopatía y el microorganismo detectado más comúnmente era *S. aureus* (25%), seguido de los estreptococos beta-hemolíticos (20%)[46]. Por otro lado, los enfermos de cirrosis con EI son intervenidos de cirugía de recambio valvular con menor frecuencia, debido a un mayor riesgo quirúrgico a pesar de existir una indicación quirúrgica teórica. El riesgo se vuelve inasumible debido a que la mortalidad llega a alcanzar en estadios Child¹ B y C hasta el 75% [23,46].

¹ Clasificación modificada de Child-Pugh: tabla 1 Anexos

- f) Adicción a drogas por vía parenteral (ADVP): en la actualidad en nuestro medio la ADVP no es tan frecuente como lo era en la década de los 80. En la última serie publicada de nuestro centro que corresponde al periodo del 2000 al 2011, el 6% de los pacientes con EI tenían antecedentes de ADVP, si bien la prevalencia ha ido disminuyendo según avanzaban los años y en la actualidad la ADVP es responsable de menos de un 3% de los casos [20]. En general, se produce una EI sobre la válvula derecha, si bien pueden verse afectadas las válvulas cardíacas izquierdas. El microorganismo más común es *S. aureus*, responsable de entre el 60 y el 90% de los casos y cada vez con más frecuencia se trata de cepas resistentes a la metilina. La mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes llega al 7%.

1.4. FISIOPATOLOGÍA

El factor que subyace a la aparición de la EI es la lesión del endotelio vascular. Ésta puede ocurrir por factores hemodinámicos o por traumatismo directo y provoca la liberación de citoquinas inflamatorias y factores tisulares que junto a la fibronectina favorece el depósito de fibrina y plaquetas sobre las cuales posteriormente se adhieren los microorganismos patógenos que han llegado gracias a una alteración de la barrera cutáneo mucosa y la consecuente bacteriemia [19, 47]. Es entonces cuando las vegetaciones asépticas formadas por agregados plaquetarios y fibrina se convierten en sépticas y según la patogenicidad del microorganismo, se coloniza la válvula y el miocardio o se generan abscesos y trayectos fistulosos. Todo ello se favorece por la creación de una biopelícula o agregado bacteriano, que contiene polisacáridos y proteínas, que ayuda a la persistencia de la bacteriemia y a la tolerancia antibiótica [48]. A partir de esto se da lugar a:

- a) Destrucción valvular e invasión local con formación de abscesos, fístulas y aneurismas, lo cual origina manifestaciones cardíacas.

- b) Embolias pulmonares y sistémicas, que se manifiestan según el órgano afectado como manifestaciones extracardíacas de la enfermedad.
- c) Bacteriemia persistente, la cual colabora al mantenimiento de un estímulo inmune que genera inmunocomplejos circulantes y vasculitis y que ulteriormente puede favorecer la glomerulonefritis y la aparición de aneurismas micóticos.

Por este mecanismo fisiopatológico, la EI suele localizarse en zonas de presión elevada (por ello es más frecuente en las cavidades izquierdas) y principalmente sobre insuficiencias valvulares, si bien puede asentar sobre el endotelio valvular o mural o sobre los dispositivos cardíacos, si los hubiere.

1.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de la EI es muy variable y, por lo tanto, se trata de una entidad que plantea un reto diagnóstico; lo cual ya reflejó William Osler en sus ponencias de 1885 al remarcar que pocas enfermedades presentan las dificultades en el diagnóstico como la entonces llamada endocarditis maligna [4]. Este hecho implica un potencial retraso en el diagnóstico de la enfermedad con las consecuencia que ello comporta.

Los síntomas varían según el microorganismo causal, la existencia o no de cardiopatía previa, la presencia o ausencia de prótesis o dispositivos cardíacos y la forma de presentación de la enfermedad. Ante este panorama podemos tener presentaciones clínicas diversas, pero en general, según la virulencia del microorganismo y el estado basal e inmunológico del paciente, la EI se presenta como:

- a) Infección aguda con rápida evolución a sepsis e incluso shock séptico
- b) Infección subaguda o crónica con febrícula y/o síndrome constitucional

El 90% de los pacientes desarrolla fiebre, con sensación distérmica, anorexia e incluso pérdida de peso y en el 85% de los casos se puede detectar un soplo cardíaco. A esto se ha de añadir que hasta un 25% de los pacientes presentan complicaciones embólicas en el momento del diagnóstico [17]. Los fenómenos vasculares e inmunes producidos por la EI son frecuentes: hemorragias en astilla, hemorragias conjuntivales, manchas de Roth y glomerulonefritis. Menos frecuentes son los clásicamente también descritos nódulos de Osler y manchas de Janeway. (*Imágenes 1, 2,3 y 4*) Las complicaciones embólicas ocurren en hasta el 30% de los casos, siendo frecuentes como forma de presentación de la enfermedad. Los embolismos se dan a nivel cerebral, esplénico, vasos periféricos (en las EI izquierdas) o pulmonares (en las EI derechas) [16,17,49] y pueden llegar a constituirse en verdaderos abscesos . En estos casos darán la clínica propia del órgano afecto (lo más frecuente, ictus). Por otro lado, puede haber manifestaciones propias de fallo cardíaco o de infección a distancia como osteomielitis vertebral o abscesos paravertebrales o periféricos [49]. En el caso de las EI en pacientes portadores de dispositivos, previo a la fiebre y los signos de sepsis, que ocurren cuando el microorganismo ha llegado al endocardio, se puede tener celulitis local, dolor en la zona del dispositivo o extrusión del mismo [19]. Los hallazgos de laboratorio pueden colaborar a establecer la sospecha diagnóstica; por tratarse de una enfermedad infecciosa, se pueden

detectar reactantes de fase aguda elevados (proteína C reactiva -PCR-, velocidad de sedimentación globular -VSG-), leucocitosis, anemia normocítica normocrómica y hematuria microscópica en caso de daño glomerular. La presentación como cuadro infeccioso con fiebre es más propio de los pacientes más jóvenes, pudiendo ser más atípica en ancianos o en pacientes inmunodeprimidos [17].

Por tanto, la sospecha clínica de una EI se ha de establecer ante un paciente con fiebre y signos de sepsis o bacteriemia mantenida de origen desconocido, máxime si se trata de un paciente con antecedente de valvulopatía o cardiopatía congénitas, recambio valvular o implantación de dispositivo cardíaco o que tenga otros factores de riesgo extracardíacos como ADVP, procedimiento dental reciente, inmunosupresión o vías venosas previas. O bien, ante la aparición de fiebre o sepsis que se asocie con fenómenos embólicos o inmunes o aparición de un nuevo soplo cardíaco o trastorno de la conducción [18,19].

Imagen 1. Manchas de Janeway y nódulos de Osler



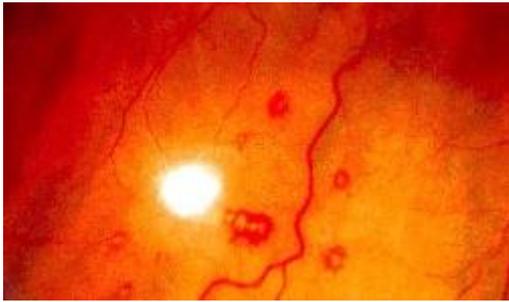
Imagen 2. Hemorragias en astilla



Imagen 3. Hemorragias conjuntivales



Imagen 4. Manchas de Roth



1.6. DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de certeza de EI, además de los hallazgos clínicos, se precisan estudios microbiológicos y de imagen cardíacos. Como ya se ha mencionado, el diagnóstico de la entidad puede no ser una tarea fácil y por ello, en 1994 Durack y colaboradores [50] establecieron una ayuda clínica en forma de una serie de criterios diagnósticos para establecer el diagnóstico de la EI, conocidos con *criterios de Duke*. Estos criterios llegaban a tener una sensibilidad de más del 80% (corroborados con hallazgos anatómopatológicos) y fueron validados por diferentes grupos en distintas poblaciones. No obstante, aún presentaban fallos en la detección de EI por determinados microorganismos y, sobre todo, en la excesiva amplitud a la hora de clasificar en el grupo de “EI posible”. Por estos motivos, Li y colaboradores [51] publicaron los *criterios de Duke modificados*.

➤ **Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de EI [51]**

| |
|---|
| <p>El definida</p> <p><i>Criterios patológicos:</i></p> <ol style="list-style-type: none">(1) Microorganismos demostrados por cultivo o examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardíaco o(2) Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa <p><i>Criterios clínicos:</i></p> <ol style="list-style-type: none">(1) 2 criterios mayores o(2) 1 criterio mayor y 3 criterios menores o(3) 5 criterios menores |
| <p>El posible</p> <ol style="list-style-type: none">(1) 1 criterio mayor y 1 criterio menor o(2) 3 criterios menores |
| <p>El descartada</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Diagnóstico alternativo firme o(2) Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o(3) Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con tratamiento antibiótico ≤ 4 días o(4) No se cumplen de los criterios de posible EI ya indicados |

Ver tabla siguiente para las definiciones de criterios mayores y menores

➤ **Definición de criterios clínicos mayores y menores utilizados en los criterios de Duke modificados para el diagnóstico de EI [51]**

| Criterios mayores |
|--|
| <p>1. Hemocultivos positivos para EI</p> <p>a. Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados: <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario o</p> <p>b. Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo de > 12 horas o En 3 o la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados (al menos 1 hora entre la primera y la última muestra) o</p> <p>c. Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnettii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800.</p> |
| <p>2. Evidencia de lesión de endocardio</p> <p>a. Ecocardiograma positivo para EI (el ETE está recomendado para pacientes con válvula protésica, que se clasifiquen al menos como “El posible” por criterios clínicos o IE complicada -absceso paravalvular-; el ETT es de primera indicación en el resto de pacientes) con observación de: Vegetaciones Absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca Perforación valvular o aneurisma Dehiscencia parcial nueva en una válvula protésica</p> <p>b. Nuevo soplo valvular (no válido empeoramiento de uno preexistente)</p> |
| Criterios menores |
| <p>1. Predisposiciones como enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral</p> |
| <p>2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C</p> |
| <p>3. Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan sólo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso (micótico), hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway</p> |
| <p>4. Fenómenos inmunes: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide</p> |
| <p>5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI</p> |

HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *Kingella denitrificans*.
Ig: inmunoglobulina.

Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología ante el avance de las nuevas técnicas cardiológicas de imagen, ha propuesto incluir entre los criterios mayores la aceptación de esta tecnología, aceptando la comprobación de implicación del endotelio cardiaco

mediante tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) así como las lesiones silentes detectadas por imagen (TC o RM) [17]. Se sustituye, por tanto, el apartado de los criterios mayores de “Evidencia de lesión en el endocardio” por “Pruebas de imagen positivas para EI”:

- **Definiciones de los términos usados en los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2015 para el diagnóstico de EI, apartado de técnicas de imagen [17]**

| Criterios mayores |
|--|
| <p><i>2. Pruebas de imagen positivas para EI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ecocardiograma positivo para EI: <ul style="list-style-type: none"> Vegetaciones Abceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca Perforación valvular o aneurisma Dehiscencia parcial nueva o válvula protésica b. Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por ¹⁸F-FDG PET/TC (sólo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos c. Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca |

1.6.1. Diagnóstico microbiológico

Para el correcto diagnóstico microbiológico es necesaria la extracción de tres pares de hemocultivos separados de intervalos de 30 minutos antes del inicio de la antibioterapia y obtenidos de diferentes lugares de punción venosa. Previa asepsia de la piel y con técnica cuidadosamente estéril, se han de extraer unos 10 ml de volumen preferiblemente de una vía periférica que hay que incubar en medios aeróbicos y anaeróbicos. La detección de bacteriemia con este procedimiento llega hasta el 96-98%. En el caso de la EI, puesto que la bacteriemia es continua, no es necesario esperar a los picos febriles para la extracción de hemocultivos. Una vez se haya identificado un microorganismo, se han de repetir tras 48-72 horas para comprobar la eficacia del tratamiento instaurado. Aunque en general la identificación del microorganismo tarda 2 días, en los casos de microorganismos atípicos o de crecimiento lento se ha de esperar más tiempo [16,17,19,52].

A pesar de todo ello, un porcentaje no despreciable de los pacientes afectos de EI no presentan crecimiento de microorganismos mediante los cultivos habituales. Es la denominada EI con hemocultivo negativo. Las causas para ello son variadas: toma de antibiótico previa a la extracción de los hemocultivos, bacterias atípicas (sobre todo intracelulares) u hongos como agente etiológico o diagnóstico alternativo (endocarditis marántica) [17,19]. En el caso de haber realizado la extracción con antibioterapia previa, se recomienda retirarla y volver a extraer la muestra para los hemocultivos. Para detectar microorganismos atípicos, se precisan cultivos en medios específicos y es conveniente la

realización de serologías para agentes etiológicos cuyo diagnóstico sea por esta vía. La recomendación en estos últimos casos depende de la epidemiología local. Los microorganismos así detectados son *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. y *Legionella pneumophila*. Otra forma de detección de microorganismos menos frecuentes que originan EI es mediante la metodología basada en la biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa o RCP), en sangre o en material quirúrgico que ayuda a detectar *Tropheryma whippelii*, *Bartonella* spp. y diversos hongos o levaduras como *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. [17].

En el caso de que las técnicas microbiológicas resulten negativas, hay que descartar siempre diagnósticos alternativos, como la endocarditis no infecciosa, y realizar un despistaje de enfermedades autoinmunes y neoplásicas.

1.6.2. Diagnóstico por imagen

a) Ecocardiografía: es la técnica de imagen principal para la detección de la EI ante sospecha de la misma. La *ecocardiografía transtorácica* (ETT) posee una sensibilidad del 75% para la detección de vegetaciones, porcentaje que asciende hasta más del 90% con la *ecocardiografía transesofágica* (ETE), de forma que un ETE negativo suele significar ausencia de enfermedad [53]. Sólo en el caso de alta sospecha clínica con un primer ETE negativo estaría indicado repetir el estudio al cabo de 7-10 días. Sin embargo, repetirlo una tercera vez no suele aumentar la sensibilidad. La especificidad de ambas pruebas cardiológicas es superior al 90% [17]. La ecocardiografía no sólo sirve para el diagnóstico sino también para monitorizar la enfermedad y detectar complicaciones. De hecho, el ETE es una muy buena técnica para detectar complicaciones cardiológicas locales de la EI como abscesos, fístulas o pseudoaneurismas, de las cuales se hablará más adelante [19]. Además, es la prueba de elección en el caso de prótesis valvulares y dispositivos cardíacos [17,19,53].

Las guías europeas han establecido una serie de recomendaciones para la realización de ETT o ETE ante la sospecha de EI.

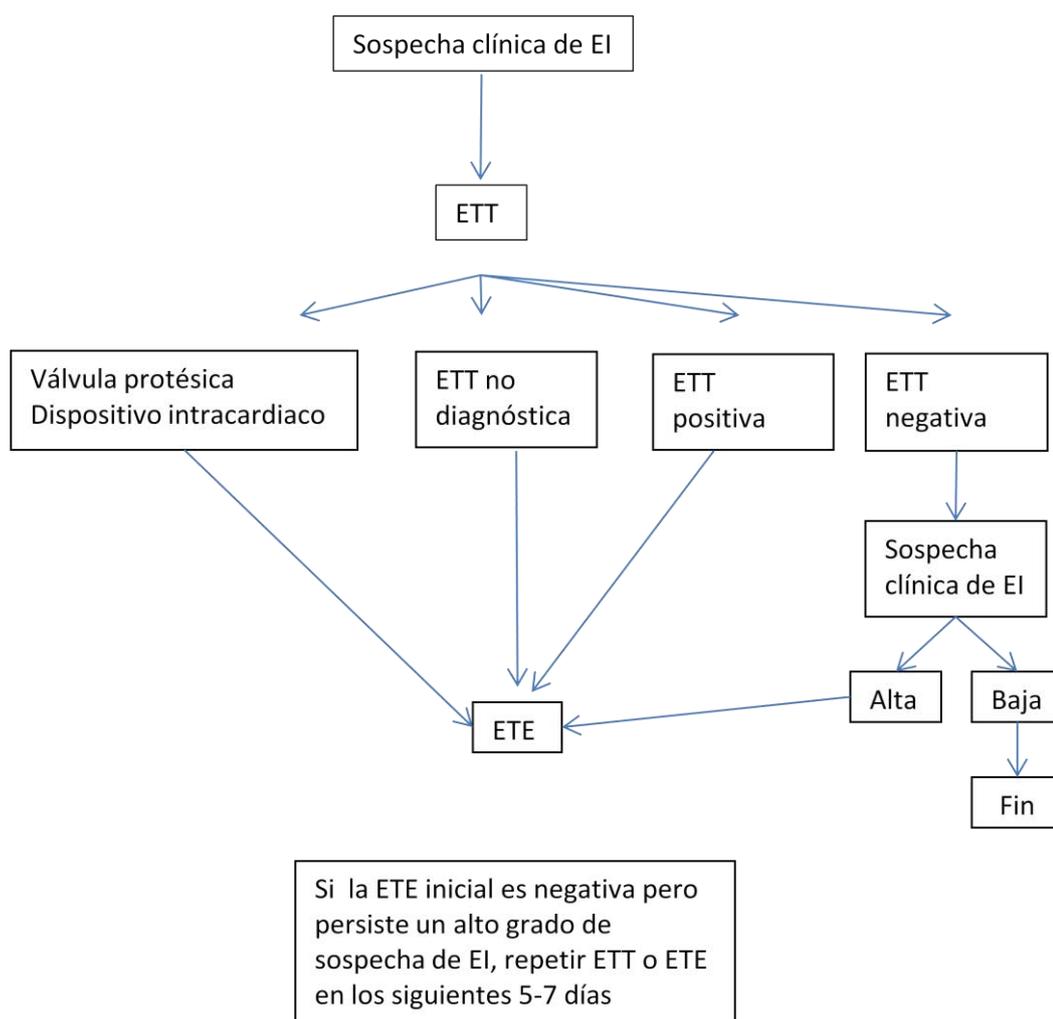
➤ **Recomendaciones de la Guía ESC 2015 sobre el papel de la ecocardiografía en la endocarditis infecciosa [17]**

| Recomendaciones | Clase ¹ | Nivel ² |
|--|--------------------|--------------------|
| A. Diagnóstico | | |
| Se recomienda ETT como prueba de imagen de primera línea si hay sospecha de EI | I | B |
| Se recomienda ETE para todo paciente con sospecha clínica de EI y ETT negativa o no diagnóstica | I | B |
| Se recomienda ETE para pacientes con sospecha clínica de EI portadores de válvula protésica o dispositivo intracardiaco | I | B |
| Se recomienda repetir la ETT y/o la ETE en los siguientes 5-7 días en caso de examen inicial negativo si persiste un alto grado de sospecha clínica de EI | I | C |
| Se debe considerar la ecocardiografía en la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> | Ila | B |
| Se debe considerar la ETE para pacientes con sospecha de EI, incluso cuando el examen por ETT sea positivo, excepto en EI aislada de válvula nativa derecha con ETT de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos | Ila | C |

| | | |
|--|-----|---|
| B. Seguimiento en tratamiento médico | | |
| Se recomienda repetir la ETT y/o ETE en cuanto se sospeche una complicación nueva en la EI (soplo nuevo, embolia, fiebre persistente, IC, absceso, bloqueo auriculoventricular) | I | B |
| Se debe considerar repetir la ETT y/o ETE durante el seguimiento de la EI no complicada para detectar complicaciones nuevas silentes y monitorizar el tamaño de la vegetación. El momento y la forma (ETT o ETE) de repetir el examen dependen de los hallazgos iniciales, el tipo de microorganismo y la respuesta al tratamiento inicial | IIa | B |
| C. Ecocardiografía intraoperatoria | | |
| Se recomienda ecocardiografía intraoperatoria para todos los casos de EI que requieran cirugía | I | B |
| D. Después de completar el tratamiento | | |
| Se recomienda ETT al finalizar el tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y la función valvular y cardíaca | I | C |

¹ Clases de recomendación: Tabla 2 Anexos; ² Niveles de evidencia: Tabla 3 Anexos

Por tanto, el algoritmo para el uso de ETT y ETE propuesto por la ESC es el siguiente [17] :



Las guías americanas actualizadas en 2015 van en la misma línea, recomendando también el ETT como primera prueba de imagen lo antes posible ante la sospecha de EI, (< 12 horas desde la evaluación inicial) y la realización de ETE si el ETT es negativo y hay alta sospecha de enfermedad o cuando se piensa en la existencia de complicaciones intracardiacas. Se considera que se ha de repetir el estudio en los siguientes 3-5 días o antes si hay empeoramiento significativo tras haber iniciado tratamiento precoz de la enfermedad [16].

Los hallazgos ecocardiográficos que hacen sospechar una EI son: la vegetación, el absceso, el pseudoaneurisma, la destrucción valvular y la nueva dehiscencia de una prótesis valvular [17].

- Vegetaciones: se trata de una masa intracardiaca que generalmente asienta en el lado de baja presión valvular, si bien podría localizarse en cualquier zona de los componentes valvulares y del aparato subvalvular o en el endocardio mural de las cámaras cardíacas o de la aorta ascendente. Si la vegetación es alargada y móvil suele tener más riesgo de embolismo que de obstrucción [53]. (*Imágenes 5 y 6*)
- Abscesos: suelen ser perivalvulares y aparecen más frecuentemente en las EI aórticas y protésicas, afectando a la interfibrosa mitroaórtica. En la imagen ecocardiográfica se suelen observar como áreas perivalvulares hipoecoicas, sin detectarse color en su interior. Se pueden complicar generando *pseudoaneurismas y fistulizaciones* [17,53]. (*Imágenes 6 y 7*)
- Lesiones destructivas valvulares: pueden hallarse de forma aislada pero frecuentemente se asocian a las vegetaciones. Producen aneurismas valvulares, perforaciones, prolapso valvular y rotura de cuerdas o de músculos papilares. Es por ello que ulteriormente producen regurgitación valvular severa y fallo cardíaco [53]. En el caso de las prótesis valvulares la destrucción valvular puede conllevar la *dehiscencia de una prótesis valvular* [17].

Con el desarrollo reciente del *ETE tridimensional o 3D*, se ha observado una mejora en la visualización y caracterización de las vegetaciones, evaluación de la lesión perivalvular, la dehiscencia de la válvula protésica y la perforación o fístula [54,55].

Imagen 5. Vegetación sobre válvula mitral



Vegetación (flecha) sobre válvula mitral

Imagen 6. ETE que muestra vegetación y absceso



Imagen 7. Pseudoaneurisma

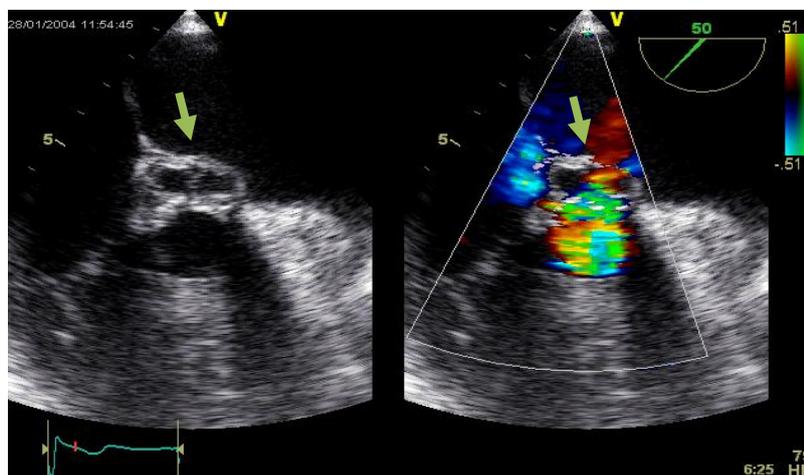


Imagen de pseudoaneurisma (flechas). Con el ecodoppler color se observa cómo se rellena la cavidad.

El ETT y el ETE también sirven para evaluar la función valvular y cardíaca que queda como consecuencia de la EI, pudiéndose valorar el tamaño ventricular y la función del ventrículo izquierdo (VI), cuantificar la regurgitación valvular y la obstrucción valvular, la función del ventrículo derecho (VD), estimar las presiones pulmonares y el derrame pericárdico.

La ecocardiografía, sin embargo, presenta alguna limitación para el diagnóstico de EI. Puede resultar una prueba no concluyente, sobre todo al inicio de la enfermedad y si ésta asienta sobre material protésico o dispositivos intracardíacos. También, en pacientes octogenarios se detectan menos vegetaciones y complicaciones perianulares, presumiblemente por la mayor fibrosis y calcificación valvular que dificultan el diagnóstico [45]. Se ha de tener presente al realizar un ETT o un ETE para el diagnóstico de EI que ni su sensibilidad ni especificidad alcanzan el 100% y que un ecocardiograma negativo no descarta completamente el diagnóstico [53]. De hecho, algunos autores han publicado que tras el ETE no hay diagnóstico definitivo hasta en el

10-20% de los pacientes, por no tener suficiente resolución o por artefactos de imagen [56]. Por ello se aconseja en esos casos realizar otras técnicas de imagen [55,56].

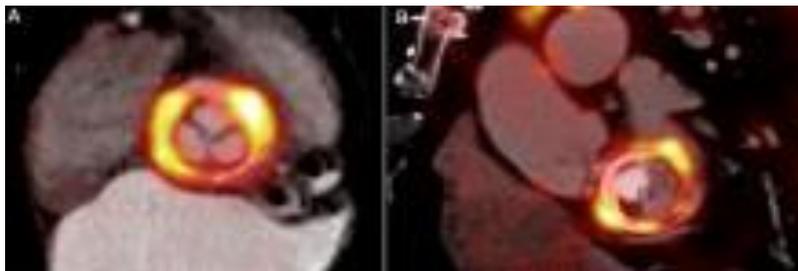
- b) Tomografía computarizada multicorte: sirve para detectar abscesos, pseudoaneurismas, fístulas y lesiones perivalvulares en general, describiendo muy bien su anatomía y gravedad. También sirve para la planificación quirúrgica, puesto que detecta la anatomía y calcificación de la válvula aórtica y la arteria aorta, en el caso de la EI izquierda y la implicación del parénquima pulmonar (presencia de infartos sépticos o abscesos) en el caso de la EI derecha [17]. Además la TC es útil para la detección de complicaciones embólicas o abscesos esplénicos o de otra localización.
- c) Resonancia magnética: se utiliza sobre todo para el diagnóstico de complicaciones neurológicas, por su demostrada mayor sensibilidad en esta área con respecto a la TC. Fuera de los pacientes con EI y síntomas neurológicos no tiene un impacto relevante, ya que la detección de lesiones abdominales mediante RM (mayoritariamente esplénicas: infartos, abscesos y hemorragias) no son relevantes en el diagnóstico de EI cuando se tiene en cuenta los hallazgos de una RM cerebral [57].
- d) Técnicas de medicina nuclear (SPECT y PET): desde su introducción, estas técnicas han demostrado un importante papel en el diagnóstico de la EI, sobre todo disminuyendo en número aquellos pacientes que quedaban clasificados como “EI posible” mediante los criterios de Duke modificados. Es tal la relevancia alcanzada que, como ya se ha descrito antes, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) las ha incluido como criterio de imagen para el diagnóstico de EI definitiva. Así mismo, detectan más embolismos periféricos [17].

- *Tomografía computarizada por emisión monofotónica o SPECT*: utiliza leucocitos autólogos marcados con isótopos (oxinato de ^{111}In u oxima de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropilenoamina) que se van acumulando con el tiempo, por lo que aparecen más en las imágenes tardías con respecto a las tempranas. El tiempo de estudio, por tanto, es prolongado, más que el del PET-TC, pero parece que es más específica para la detección de focos infecciosos y por tanto de EI [17,58].

- *Tomografía por emisión de positrones o PET*: esta técnica usa la administración de ^{18}F -FDG (fluorodesoxiglucosa), que se incorpora a los leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+ que se concentran en el lugar de la infección. Estos leucocitos expresan alta densidad de transportadores de glucosa y son metabólicamente muy activos y es por ello que captan el marcador. La imagen se adquiere en un solo momento, al cabo de 1 hora de administración de ^{18}F -FDG. La limitación mayor de esta técnica es que hay que interpretar los resultados con precaución en el caso de cirugía cardíaca reciente, ya que la respuesta inflamatoria normal

postoperatoria puede originar en sí misma captación del trazador. Además de esto pueden dar un aumento focal de captación los trombos activos, las placas ateroscleróticas blandas, las vasculitis, las reacciones a cuerpo extraño, las metástasis cardíacas de un tumor extracardíaco y los tumores cardíacos. Para mejorar el rendimiento diagnóstico se recomienda la combinación del ^{18}F -FDG PET con TC cardíaco (^{18}F -FDG PET-TC) para unir la alta sensibilidad en la detección de la inflamación del PET con la resolución para describir el daño estructural del TC cardíaco. (*Imagen 8*) Esta técnica esta especialmente indicada en pacientes con sospecha de El portadores de prótesis cardíacas o dispositivos cardíacos, ya que se ha demostrado que aumenta el diagnóstico de El sobre los criterios de Duke modificados y aporta información diagnóstica adicional. Así, en un reciente estudio de nuestro centro, se consiguió clasificar como El definida o descartada un 95% de los casos, al reclasificar el 90% de las previamente definidas como El posibles por los criterios de Duke modificados [59].

Imagen 8. El sobre válvula protésica



PET que muestra captación focal intensa de FDG en una prótesis valvular mitral y aórtica con El.

El ^{18}F -FDG PET-TC no sirve para la detección de embolias cerebrales debido a la captación fisiológica del córtex cerebral del marcador y a que las lesiones pueden ser < 5 mm; la actual resolución de la técnica [17]. Sin embargo, sí que se consigue detectar embolias sistémicas, frecuentemente silentes y tumores también *a priori* no conocidos, que se encuentran en estadios iniciales (15% y 6,5% en nuestra serie, respectivamente) [59].

1.7. TRATAMIENTO

Aunque al tratarse de una enfermedad infecciosa el tratamiento primordial es la antibioterapia, la cual va a depender del microorganismo causal; también hemos de tener en cuenta que se precisa un tratamiento más integral. Éste hace referencia tanto a las medidas sintomáticas como al soporte hemodinámico si aparece fallo cardíaco o sepsis. En estos casos, puede precisar ingreso en unidades de vigilancia más estricta, como unidades coronarias o de cuidados intensivos. En ocasiones con el tratamiento médico no es suficiente y se precisa cirugía cardíaca para extraer el material infectado (biológico, protésico o retirada de dispositivos cardíacos infectados), drenar abscesos y realizar técnicas correctoras (fundamentalmente recambio valvular). En este supuesto, la cirugía puede ser por tanto necesaria para evitar complicaciones severas e incluso la muerte, pero dado que en fase

aguda es también una cirugía de alto riesgo, la indicación y el momento de realización de la misma ha de ser cuidadosamente escogido y consensuado por un equipo médico especializado.

1.7.1. Tratamiento antibiótico

La antibioterapia ha de iniciarse tras la extracción de las muestras para los hemocultivos en los casos de sospecha diagnóstica de EI. Ya que en este momento aún es desconocido el microorganismo causal, se emplea la antibioterapia empírica establecida en las guías publicadas de acuerdo a los expertos en enfermedades infecciosas locales [19,60]. Hay que considerar si el paciente ha recibido antibióticos previamente, si se trata de una válvula nativa o protésica (y si es el caso, conocer el momento de la intervención para saber si es una EI precoz o tardía), si se ha adquirido en entorno sanitario o no y cuál es la epidemiología microbiana local [17].

Posteriormente el tratamiento se puede modificar de acuerdo al resultado de los cultivos, la resistencia del microorganismo causal, la presencia de material protésico, las características clínicas del paciente (como por ejemplo si padece insuficiencia renal o es inmunodeprimido) o la gravedad de la infección.

La duración del tratamiento en general es de 4 a 6 semanas preferiblemente por vía endovenosa, lo cual conlleva estancias hospitalarias largas. En algunos casos, si la situación del paciente y el microorganismo etiológico lo permite, se puede acabar el tratamiento en régimen de hospitalización a domicilio (HaD) o en los denominados hospitales de día, siempre una vez pasadas las 2 primeras semanas de antibioterapia endovenosa reglada, que es cuando el riesgo de complicaciones se minimiza [17,20]. En general los pacientes que se benefician de hospitalización a domicilio son aquellos que permanecen afebriles, hemodinámica y clínicamente estables, con hemocultivos negativos (por este requisito suelen ser EI sobre válvula nativa) y que se pueden tratar con antibióticos que sean factibles de administrar en domicilio. Si se cumplen estos requisitos, el pronóstico es igual que cuando se tratan en el hospital propiamente, tal y como avalan varios estudios [61,62,63].

De forma práctica, los tratamientos empíricos que se prescriben en el momento agudo ante una sospecha de EI han de cubrir estafilococos, estreptococos y enterococos tanto en el caso de EVN como de EVP. En el caso concreto de las EVP temprana o ERAS han de cubrir estafilococos resistentes a la meticilina, enterococos y, si es posible, patógenos Gram negativos diferentes del grupo HACEK. Como ya hemos mencionado, cuando se conozca el patógeno responsable, lo cual ocurre generalmente en menos de 48 horas, se ha de adaptar la antibioterapia a la sensibilidad microbiana. En la siguiente tabla propuesta en las últimas guías europeas podemos ver cuál es la antibioterapia empírica más aceptada según los expertos en el área. En nuestro centro se siguen estas indicaciones adaptándose a las particularidades epidemiológicas locales y de acuerdo con las características clínicas del paciente.

➤ **Propuesta de regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la EI en los críticos agudos (antes de la identificación de las patógenos) de la Guía ESC 2015 [17]**

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

¹ Clases de recomendación: Tabla 2 Anexos; ² Niveles de evidencia: Tabla 3 Anexos; ³ Se precisa

monitorización de niveles séricos para ajustar la dosis

EVN: endocarditis sobre válvula nativa; EVP: endocarditis sobre válvula protésica: iv: intravenosa; im: intramuscular. Los antibióticos se han de ajustar según la presencia de insuficiencia renal.

1.7.2. Tratamiento quirúrgico

Hoy en día la cirugía durante la fase activa de la EI se realiza en el 40-50% de los pacientes atendidos en centros de referencia y está aconsejada cuando el tratamiento antibiótico aislado les da pocas probabilidades de curación [19,30,64]. Lo que se intenta es extirpar el tejido infectado y reconstruir la anatomía cardíaca. Los candidatos no tienen que presentar comorbilidades o complicaciones que hagan disminuir la recuperación de forma relevante y la edad de forma aislada no es una contraindicación [19,45,65]. La mortalidad global hospitalaria es del 6-25% y la supervivencia a largo plazo del 70% [64].

Las indicaciones y momento de la realización del acto quirúrgico han sido ampliamente debatidas y aún hoy quedan algunas dudas sobre a quién intervenir y sobre todo, en qué momento. Un estudio francés describió que aquellos pacientes con indicación quirúrgica que eran intervenidos durante la primera semana de tratamiento antibiótico presentaban una tendencia a una menor mortalidad a los 6 meses, aunque a la vez también mayor disfunción valvular postoperatoria [66]. En el año 2012, Kang y cols. [67] en un ensayo randomizado compararon la cirugía practicada dentro de las primeras 48 horas con el tratamiento convencional en pacientes estables con EI sobre válvula nativa e insuficiencia valvular grave y

grandes vegetaciones por ecocardiograma y observaron que la intervención precoz llevó a una menor tasa de embolismo y muerte. No obstante, la población era joven, con escasa morbilidad y con estreptococos orales como agente causal principal, lo cual dista de la situación epidemiológica real en nuestra área.

En general el consenso actual es que hay 3 principales causas que obligan a la intervención quirúrgica:

a) Fallo cardíaco por insuficiencia u obstrucción valvular: la indicación más frecuente es presentar fallo cardíaco o el riesgo de desarrollarlo a corto plazo (60%). Lo que se conoce es que el pronóstico es infausto si hay shock cardiogénico o edema pulmonar refractario. Lo más adecuado es el paciente con regurgitación valvular grave pero bien tolerada tras un periodo de antibioterapia apropiada [19,30,68].

b) Infección no controlada o causada por un microorganismo con tratamiento antibiótico subóptimo: en las series europeas es el 40% de los casos [19,30,68]. A nivel local, la infección puede extenderse fuera del anillo valvular originando complicaciones como abscesos, pseudoaneurismas, fístulas o bloqueo auriculoventricular. En este caso de infección progresiva perivalvular la mortalidad puede ascender hasta el 40% incluso con cirugía [69]. A nivel sistémico, la infección puede resultar incontrolable a pesar del tratamiento antibiótico, bien sea por tratarse de un agente muy virulento o bien por ser resistente al tratamiento antibiótico. Los responsables de esta situación suelen ser *S.aureus*, *S. lugdunensis*, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos o levaduras [19].

c) Prevención de eventos embólicos: es la tercera indicación en frecuencia de la cirugía y la más controvertida, debido a que el riesgo de embolia en un individuo concreto es difícil de predecir [55]. En las series europeas, el 18% se han intervenido por tener ya una complicación embólica y el 48% debido al tamaño de la vegetación [30,68]. Las características de la vegetación, por tanto, influyen mucho en la aparición de embolismos. Como se describe más adelante, las vegetaciones de > 10 mm, muy móviles y de localización mitral son las que presentan más riesgo embólico [19].

En muchos casos, se da una combinación de las razones anteriormente expuestas para indicarse la cirugía.

Un aspecto relevante tras haber decidido en quién está indicada la cirugía es cuándo realizarla. Las guías europeas del 2009 establecieron indicaciones de *emergencia* (cirugía dentro de las siguientes 24 horas), *urgencia* (en los días siguientes) o *electiva* (cuando se considere indicada, tras al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico) [18] En la revisión de las guías del 2015, se han realizado pequeñas modificaciones [17].

➤ **Indicaciones y momento de la cirugía en la EI izquierda según la Guía ESC 2015 [17]**

| Indicaciones de cirugía | Momento | Clase¹ | Nivel² |
|--|------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Insuficiencia cardíaca | | | |
| EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico | Emergencia | I | B |
| EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica | Urgente | I | B |
| 2. Infección incontrolada | | | |
| Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación grande) | Urgente | I | B |
| Infección causada por hongos o microorganismos multiresistentes | Urgente/electiva | I | C |
| Hemocultivos persistentemente positivos pese a los adecuados tratamientos antibióticos y control de focos metastásicos sépticos | Urgente | Ila | B |
| EVP causada por estafilococos o bacterias Gram negativas no HACEK | Urgente/electiva | Ila | C |
| 3. Prevención de embolias | | | |
| EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes >10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado | Urgente | I | B |
| EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones >10 mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo | Urgente | Ila | B |
| EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas muy grandes (>30 mm) | Urgente | Ila | B |
| EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes (>15 mm) y sin otra indicación para cirugía ³ | Urgente | Ila | C |

¹ Clases de recomendación: Tabla 2 Anexos; ² Niveles de evidencia: Tabla 3 Anexos; ³ Se prefiere cirugía cuando sea factible un procedimiento que preserve la válvula nativa.

EVN: endocarditis sobre válvula nativa; EVP: endocarditis sobre válvula protésica; HACEK:

H. parainfluenzae, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. hominis*, *E. corrodens*, *K. kingae* y *K. denitrificans*.

En el caso de la cirugía por prevención de embolismos y tal y como refleja la tabla, la indicación es urgente, puesto que el máximo riesgo es en las 2 primeras semanas tras el inicio del antibiótico, con lo que parece lógico realizar la intervención lo antes posible para un adecuado balance riesgo-beneficio [55].

Para ayudar a decidir el tratamiento quirúrgico, se usa con cierta frecuencia el sistema EuroSCORE II, si bien esta escala se ha validado para la cirugía coronaria de by-pass y la cirugía valvular. Es por ello que se han desarrollado unas escalas específicas de EI a partir de la base de datos de la Society of Thoracic Surgeons [70] y de los datos de una serie de De Feo [71] que son superiores para predecir el pronóstico de la mortalidad postoperatoria. Se han identificado como predictores independientes de mortalidad operatoria y a largo plazo el uso prequirúrgico de inotrópicos y del balón de contrapulsación aórtico y la necesidad previa de revascularización coronaria y la de diálisis [17].

Una vez indicada la cirugía cardíaca, se recomienda realizar una coronariografía a todos los varones de más de 40 años, mujeres postmenopáusicas, pacientes con más de un factor de riesgo vascular o antecedentes de enfermedad coronaria. Sólo se excluye este estudio si se trata de una cirugía emergente o hay riesgo de que durante la cateterización se desprenda una vegetación aórtica (valorar entonces la realización de una TC coronaria para descartar estenosis significativa) [17] Tanto las guías americanas como las europeas aconsejan la ETE intraoperatoria para valorar el daño

local causado por la infección, la función de las válvulas no afectas y el resultado de la cirugía y mejorar el seguimiento postoperatorio temprano. De hecho, es interesante para evaluar las posibles fugas periprotésicas que pudieran quedar por factores técnicos tras la cirugía y no confundirlas en el seguimiento con aparición de complicaciones [16,17].

La técnica reparadora o el tipo de prótesis empleada no suele influir en la mortalidad operatoria, pero sí que tiene efecto a largo plazo ya que tiene relación con la necesidad de anticoagulación permanente o la recurrencia de la EI [64]. En el caso de que la infección sólo se localice en las cúspides valvulares o valvas se puede intentar la reparación valvular, sobre todo en el caso de las válvulas tricuspídea o mitral sin destrucción importante. Una perforación única en una valva se puede reparar con un parcha autólogo o de pericardio y una cuerda rota también se puede reemplazar por cuerdas de politetrafluoroetileno. Sin embargo, lo más frecuente es que se trate de una destrucción valvular o afectación perivalvular mayor que obliga a un recambio valvular con prótesis biológica o mecánica reparando también con parches, injertos o tubos valvulados las estructuras adyacentes [17].

Existen unos subgrupos de pacientes con EI y características peculiares que se tendrían que tener en cuenta a la hora de decidir la intervención quirúrgica.

- a) **Ancianos.** Las personas mayores de 65 años se someten a más procedimientos médicos, con lo que tienen más riesgo de EI y la presentación de ésta es más frecuentemente atípica, con síntomas sutiles que conllevan un retraso en el diagnóstico. Además en edades más avanzadas puede iniciarse antibioterapia empírica para intentar evitar ingresos hospitalarios. Debido a la comorbilidad que suelen presentar, la decisión quirúrgica puede ser compleja [64]. Recientemente, los pacientes octogenarios fueron evaluados en un análisis en España que halló que precisaban cirugía con menos frecuencia y que la mortalidad no fue mayor [45].
- b) **Pacientes con ADVP.** La mayoría tienen EI tricuspídea (70%) sin lesión valvular previa predisponente. El agente causal más frecuente es *S. aureus*, pero también pueden ser los responsables *P. aeruginosa*, hongos o levaduras, *Bartonella*, *Salmonella* o *Listeria* si bien en estos casos suele haber una infección concomitante con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El manejo de estos pacientes es complicado por la conducta adictiva que padecen, con intolerancia a estancias hospitalarias largas y mal cumplimiento terapéutico. Por ello, se suele abogar por tratamientos médicos lo más cortos posibles. No obstante, si hay afectación de cavidades izquierdas, las indicaciones son las mismas que en los pacientes sin este antecedente [64].
- c) **El sobre cavidades derechas.** Suele verse en pacientes con ADVP, portadores de dispositivos intracardíacos o catéteres venosos o con cardiopatías congénitas y se prefiere un manejo conservador, tanto en las EI que afectan a la válvula tricúspide (más frecuente) como pulmonar. En general, los embolismos pulmonares no son indicación de cirugía, la cual sólo se indica en el caso de sepsis no controlada y si

ésta es inevitable, se deberá intentar preservar la válvula nativa y si esto tampoco es posible, utilizar un injerto en lugar de una prótesis [19,64].

- d) **El sobre dispositivos.** Las El sobre dispositivos son cada vez más frecuentes como consecuencia de su mayor empleo. En ellas, además del tratamiento antibiótico, es necesario a menudo retirar todo el sistema. Normalmente, esto se puede lograr por vía percutánea, con lo que el riesgo de mortalidad es bajo. No obstante, para volver a implantar el nuevo dispositivo en un segundo tiempo, hay que garantizar la erradicación de la infección [30,55,64,72].

En el postoperatorio, se han de seguir los cuidados establecidos para cualquier cirugía valvular, si bien hay que tener en consideración las peculiaridades de la EI, entidad con una mortalidad hospitalaria elevada (10-20%) cuando se ha de intervenir de urgencia [73]; lo cual obliga a un seguimiento estrecho para detectar las posibles complicaciones postoperatorias que puedan acontecer. Entre ellas cabe destacar:

- coagulopatía grave que precise tratamiento con factores de coagulación
- hemorragia intratorácica que obligue a reexploración del tórax y corrección de la dehiscencia de sutura o alteración que la haya originado
- insuficiencia renal aguda que puede llevar a la necesidad de hemodiálisis
- ictus, que puede necesitar de tratamiento endovascular
- bajo gasto cardíaco
- neumonía
- bloqueo auriculoventricular, si se ha resecado parte del tabique o de la raíz aórtica y que puede precisar de colocación de marcapasos [17]

1.8. COMPLICACIONES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Un porcentaje relevante de pacientes con EI presenta algún tipo de complicación (58% fallo cardíaco y 27% de embolismos en la serie del Euro Heart Survey) y de éstos casi la mitad precisan por ello cirugía cardíaca [68]. Estas complicaciones pueden ser por extensión local de la enfermedad, es decir cardíacas, o pueden generarse a distancia por embolismos sépticos, las denominadas complicaciones extracardíacas, y todas ellas son las responsables de la persistencia de la alta morbimortalidad de la EI [74]. Cabe reseñar que las complicaciones sobre todo extracardíacas no serán iguales en las EI izquierdas que en las derechas.

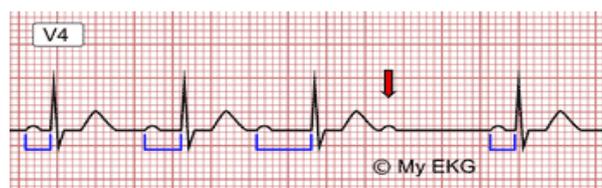
Por otro lado, existen unos microorganismos que *a priori* son más virulentos y, consecuentemente, pueden generar más complicaciones. Entre ellos se encuentran *S. aureus*, *S. bovis*, enterococos [28,49], bacilos Gram negativos y hongos o levaduras.

1.8.1. Complicaciones CARDÍACAS

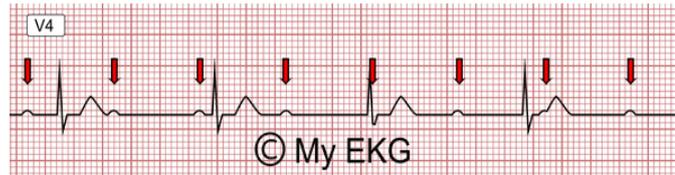
Son consecuencia de la *extensión local de la infección* y pueden aparecer de forma aislada aunque es común que se asocien. Su diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía (ETT y ETE) y con técnicas de imagen, fundamentalmente TC multicorte y PET.

- a) **Insuficiencia valvular:** aparece tanto por la presencia de *vegetaciones* que producen disrupción en el normal funcionamiento de la válvula, obstruyendo el paso de la sangre, como por la propia *destrucción y prolapso de la válvula con rotura de cuerdas tendinosas o de músculos papilares*, formación de *aneurismas valvulares* o por *perforación valvular*. La insuficiencia valvular puede conllevar una insuficiencia cardíaca grave que haga necesaria la cirugía de reparación o sustitución valvular de forma urgente tanto en EI sobre válvula nativa como protésica [16,17,53]. Se da más frecuentemente cuando la válvula afectada es la aórtica y esta insuficiencia cardíaca (IC) que se origina por todas estas alteraciones valvulares descritas es la complicación de la EI más común (del 42 al 60% de las EI sobre válvula nativa) [17].
- b) **Abscesos miocárdicos y trastorno de la conducción:** como ya se ha mencionado previamente, los abscesos suelen ser perivalvulares y aparecen más frecuentemente en las EI aórticas y protésicas, afectando a la interfibra mitroaórtica [17,53]. Los microorganismos que más comúnmente los originan son los ECN [75]. Debido a la consecuente dificultad en la transmisión del impulso eléctrico, se pueden producir trastornos de la conducción en forma de aparición de *bloqueos*, lo cual ocurre entre el 1 y el 15% de las EI. (*Imagen 9*) Así mismo, obliga a mantener a los pacientes con monitorización electrocardiográfica especialmente si ya se ha detectado la presencia de abscesos intramiocárdicos o son EI aórticas debido a que pueden precisar la implantación de marcapasos. La fibrilación auricular también puede surgir como complicación de la EI, sobre todo en pacientes con edad avanzada y se asocia a mayor riesgo de IC y de embolias. En este caso la decisión sobre la anticoagulación preventiva ha de ser cuidadosamente consensuada por el equipo multidisciplinar de EI [17]. Por otro lado, si el absceso se vacía pueden aparecer un *pseudoaneurisma* u originar *fistulas*. El tratamiento de todas estas complicaciones generalmente pasa por la cirugía precoz [16,17,18,53], salvo en aquellos abscesos de pequeño tamaño, sin fallo cardíaco, bloqueo de conducción o dehiscencia valvular, que se pueden tratar médicamente y a los que, de todos modos, se ha de realizar una vigilancia estrecha [17,53]. Se han descrito peores resultados de la cirugía si la indicación es la que nos ocupa con respecto a si es por otras causas (IC o prevención de embolismos)[17].

Imagen 9. Bloqueos cardíacos



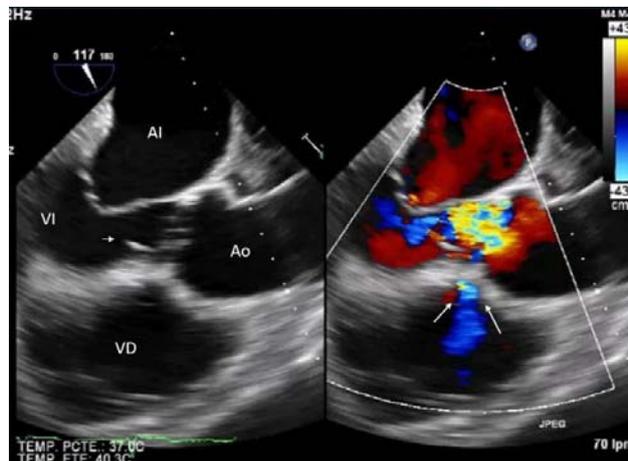
Ejemplo de bloqueo auricular ventricular de 2º grado tipo Mobitz II (fenómeno de Wenckebach).



Ejemplo de bloqueo auriculoventricular de 3er grado o completo.

- c) **Fístulas:** se producen a raíz de la presencia previa de un absceso o pseudoaneurisma que generan un trayecto fistuloso entre cavidades y generalmente acaban comunicando cámaras, cámaras y grandes vasos o una cámara con el pericardio; siendo lo más habitual entre una cavidad cardíaca y la aorta. Suelen requerir cirugía por tratarse de una manifestación de infección local no controlada [18,53]. *S. aureus* es el agente causal más asociado [17]. (Imagen 10)

Imagen 10. Fístula cardíaca consecuencia de EI



La flecha de la imagen de la izquierda señala una pequeña vegetación de la válvula aórtica, y en la imagen de la derecha las 2 flechas señalan el punto de comunicación entre aorta y ventrículo derecho que constituye una fístula entre ambas cavidades, siendo el chorro azul en ventrículo derecho (VD) el flujo de la fístula. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta.

- d) **Rotura del tabique interventricular:** se trata de una lesión grave, con la consecuente aparición de fallo cardíaco y necesidad de reparación quirúrgica.
- e) **Pericarditis:** es una complicación infrecuente, secundaria a la propia situación de IC o a la respuesta inflamatoria, o bien, a una EI que afecte al anillo mitral o tricuspídeo, un pseudoaneurisma aórtico, un absceso miocárdico, una miocarditis, una fístula con el pericardio o un émbolo coronario séptico; situaciones todas ellas en las que se puede provocar un derrame pericárdico purulento. El diagnóstico de esta grave situación es mediante ecocardiografía y el tratamiento el drenaje de la colección que se genera [53].

- f) **Oclusión coronaria:** se produce por un embolismo procedente de una vegetación, por oclusión de *ostium* por parte de la vegetación o por compresión de una arteria coronaria. Origina un síndrome coronario agudo que se ha de tratar como tal [53].
- g) **Miocarditis:** también rara, es secundaria a un absceso miocárdico previo o a una reacción inmunitaria y puede condicionar un trastorno en la función ventricular, pudiendo desencadenar arritmias ventriculares [17,53]. La mejor forma de detectar esta afección es mediante ETT o RM cardíaca.

En el caso concreto de la *EI protésica* hay mayor incidencia de afectación perivalvular con formación de abscesos y menor aparición de vegetaciones que en una EI sobre válvula nativa [76], si bien existen diferencias acerca de si se trata de una prótesis mecánica o biológica. En las primeras, el microorganismo se acantona en la sutura y el anillo de las prótesis mecánicas, lo que conlleva mayor frecuencia de abscesos y pseudoaneurismas perivalvulares, fístulas y dehiscencia protésica. En las segundas, suele darse mayor afectación de las valvas, con más vegetaciones y rotura valvular [53,77]. En consecuencia, en las EI sobre prótesis valvulares su destrucción puede conllevar la *dehiscencia* de la misma, siendo necesaria la reparación quirúrgica [17].

Con respecto a las EI de válvulas derechas, a pesar de su en general mejor pronóstico y menor frecuencia de complicaciones, se ha de remarcar que es bastante común objetivar mediante ecocardiograma lesiones valvulares extensas con insuficiencia severa [53].

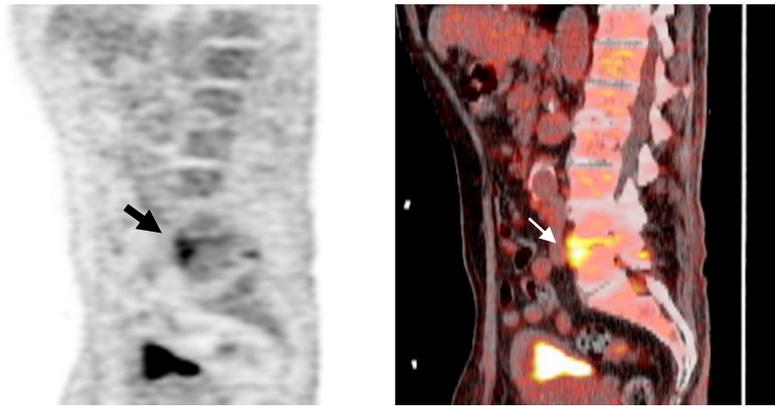
1.8.2. Complicaciones EXTRACARDÍACAS

Dentro de ellas se han de diferenciar las embólicas de las no embólicas.

a) Complicaciones extracardíacas no embólicas

a.1) Manifestaciones osteomusculares: las artralgias, mialgias y dolor lumbar son frecuentes en el paciente con EI. Pueden ser síntomas de una osteomielitis vertebral o espondilodiscitis (hasta el 15% de los pacientes con EI la presentan) o de una artritis séptica (hasta el 14%). Por otro lado, en un estudio de nuestro centro, Pigrau y cols. [78] describieron que hasta el 20% de los casos de osteomielitis vertebral presentaban también una EI. Son más comunes en los casos de EI por estafilococos y estreptococos. El diagnóstico es mediante RM de columna vertebral y/o PET-TC y es obligado un tratamiento antibiótico prolongado (generalmente de 6-8 semanas) [17]. (*Imagen 11*)

Imagen 11. Espondilodiscitis diagnosticada por PET-TC



Espondilodiscitis L4-L5 (flechas).

a.2) Insuficiencia renal: también es una complicación frecuente de la EI (6-30% según las series [17]). Las causas de la insuficiencia renal aguda son varias. Puede ocurrir por una glomerulonefritis vasculítica o por inmunocomplejos, por émbolos sépticos que originen un infarto renal, por bajo gasto cardíaco o por toxicidad de los antibióticos empleados que causen una nefritis intersticial aguda. Los antibióticos más relacionados con ello son los aminoglucosidos, la vancomicina y la penicilina a dosis elevadas. Los agentes de contraste utilizados en las técnicas de imagen diagnósticas también pueden conllevar un empeoramiento de la función renal. Si la insuficiencia renal es leve suele ser reversible, pero hay que tener en cuenta que en ocasiones se llega a precisar hemodiálisis. Obviamente en los pacientes con EI se ha de optimizar la prescripción de antibióticos y la indicación de las exploraciones complementarias potencialmente lesivas en este sentido [17,79].

a.3) Complicaciones neurológicas infecciosas: en este apartado se incluyen la encefalitis, la meningitis y los abscesos cerebrales, que se describirán más detalladamente en el apartado 1.9.

b) Complicaciones extracardíacas embólicas

Las complicaciones embólicas son muy frecuentes en la EI. Se han descrito hasta en un 20-50% de los pacientes [17,19,80]. No obstante, tras instaurar el tratamiento antibiótico, la frecuencia disminuye hasta el 6-21% [17,66,80]. Las más comunes son las cerebrales y las del bazo en las EI izquierdas y las pulmonares en las EI derechas y en las asociadas marcapasos. Un porcentaje relevante cursa de forma silente y se descubre con técnicas de imagen (20-50%) [17].

Hay una serie de factores que pueden ayudar a predecir el riesgo de embolia:

- *Tamaño, movilidad y localización de la vegetación.* Las vegetaciones de mayor tamaño, móviles y de localización mitral (sobre todo en su valva anterior) son las de mayor riesgo. La longitud de más de 10 mm y la movilidad de la vegetación son los dos predictores independientes de más relevancia. Si la vegetación es de más de 30 mm este riesgo es especialmente elevado [17,19,28,49,53,80,81].
- *Variación del tamaño de la vegetación con el tratamiento antibiótico* [17,19].
- *Microorganismo causal.* *S. aureus*, *S.bovis* y *Candida* spp producen con más frecuencia embolismos [17,80].
- *Embolismos previos* [80].
- *El multivalvular* [17].
- *Marcadores biológicos:* elevación de la troponina I, del péptido natriurético cerebral o BNP (por sus siglas en inglés brain natriuretic peptide) y de la PCR [81,82].

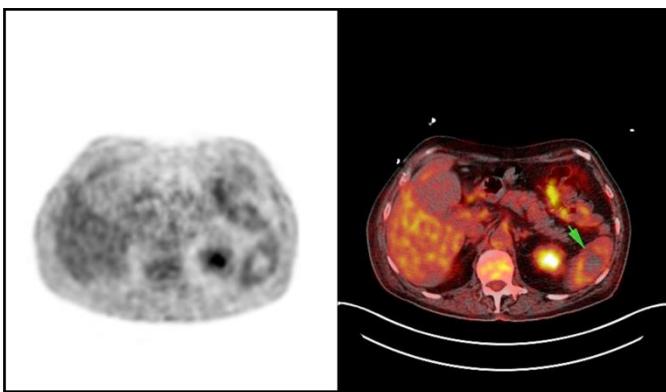
Es fácil inferir viendo estos factores que el ecocardiograma constituye una herramienta fundamental para poder establecer el riesgo de embolización. Thuny y cols. [49] observaron que efectivamente la longitud de la vegetación era un predictor relevante de nuevos eventos embólicos y de mortalidad, con lo que propusieron utilizar el ETE junto a la microbiología y la clínica para identificar pacientes de mayor riesgo a los que ofrecer tratamientos más agresivos, propuesta que también avalan Habib y cols [53].

No obstante, existen diferencias de opinión acerca de si es necesario realizar un rastreo mediante técnicas de imagen no invasivas para la detección de embolismos silentes, puesto que éstos no siempre influyen en la decisión de cirugía [83,84,85,86].

Como se ha avanzado anteriormente, la prevención de embolias es una indicación quirúrgica, aunque aún existen controversias acerca de en qué casos realizarla. Hay consenso sobre que es una opción razonable tanto en el izquierdo nativa como protésica si ya ha habido una complicación embólica previa, si se trata de una vegetación persistente de más de 10 mm a pesar de tratamiento antibiótico, si es una vegetación de más de 10 mm con afectación valvular grave o si son vegetaciones de más de 10 mm con otra indicación para cirugía [17,19,68]. En las guías europeas también se acepta la presencia de una vegetación aislada de más de 30 mm [17]. Esta cirugía debería ser precoz puesto que diversos estudios han demostrado que la mayor frecuencia de embolias se da las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico. A partir de ese momento, se reduce ostensiblemente [20,49,55,80,87].

b.1) Complicaciones esplénicas: la presencia de infartos esplénicos es muy común en la EI y suelen ser asintomáticos. Menos frecuentes son los abscesos, los cuales han de ser sospechados si hay fiebre persistente, dolor abdominal o cultivos persistentemente positivos. El diagnóstico se realiza con TC, RM, ecografía abdominal y/o PET que ayuda a discernir entre infarto y absceso en casos dudosos. El tratamiento es antibioterapia, si bien existen casos en que se ha de plantear la actuación quirúrgica mediante esplenectomía (rotura de bazo o abscesos de gran tamaño que no disminuyan con los antibióticos) o el drenaje percutáneo en los pacientes con alto riesgo quirúrgico. No existe consenso con respecto a la cirugía para esta complicación excepto que se ha de realizar antes de la cirugía cardiaca (salvo que ésta sea urgente) [17]. (Imagen 12)

Imagen 12. Infarto y absceso esplénico



Infarto esplénico (flecha) visualizado por PET-TC.



Abceso esplénico (flecha) visualizado por TC abdominal.

b.2) Embolismos cerebrales: son los embolismos más frecuentes [17,28] y llegan a constituir hasta el 65% del total. [19] Dado que se trata en gran parte del motivo del presente trabajo, se abordarán más detenidamente en el apartado siguiente.

1.9. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Las complicaciones neurológicas son de gran relevancia no sólo por su frecuencia sino también porque en el caso de aparecer influyen de forma muy importante en el manejo y el pronóstico de los pacientes. Su presencia incrementa el riesgo operatorio, alarga la estancia media hospitalaria y aumenta la mortalidad, la cual puede llegar a ser del 20-40% [21,23,28,81].

Aparecen en hasta un 20-50% de los enfermos con EI según las series [19,21,23,28,81]. No obstante, si evaluáramos las manifestaciones silentes el porcentaje puede ascender hasta el 92% [83].

Dentro de ellas y como se ha mencionado previamente, existen complicaciones embólicas y no embólicas. Estas últimas hacen referencia fundamentalmente a las complicaciones infecciosas y a la mayoría de las hemorragias cerebrales, las cuales pueden ser también consecuencia de un mecanismo embólico. A efectos prácticos, se desarrollarán en tres grupos:

- complicaciones no embólicas y no vasculares o **infecciosas**
- complicaciones embólicas cerebrales o **ictus isquémicos**
- complicaciones vasculares hemorrágicas o **hemorragias cerebrales**

Todas ellas suelen ocurrir precozmente en el curso de la enfermedad, antes incluso del diagnóstico de EI o como forma de presentación y hasta una semana tras el inicio de la antibioterapia, y ocurren más a menudo si se trata de una EI sobre válvulas izquierdas [17,28]. Así, en la serie de García Cabrera y cols. [28], donde se evaluaron 1345 pacientes de 8 centros con EI izquierdas, observaron que la cuarta parte de los pacientes tenían complicaciones neurológicas clínicamente manifiestas, mayormente ictus isquémicos, seguidas de complicaciones en forma de encefalopatía o meningitis. El microorganismo más frecuentemente asociado era *S.aureus*, de forma que hasta el 43,3% de los pacientes con EI por esta bacteria tenían al menos una complicación neurológica, el doble de lo observado con otros agentes etiológicos.

Los síntomas que han de alertar sobre la aparición de una complicación neurológica son la aparición de somnolencia, confusión, cefalea, crisis y focalidad neurológica (hemiparesia, afasia, diplopía, alteración de campos visuales...). En el caso de la presencia de *cefalea*, hay que realizar una cuidadosa valoración de la instauración de la misma, si se trata de un síntoma insidioso, que pudiera ser una manifestación más de una meningitis, o de instauración brusca, que obliga a descartar una hemorragia subaracnoidea (HSA) resultante de la rotura de un aneurisma micótico, por ejemplo. En el caso de aparición de *crisis*, éstas pueden ser focales, generalizadas o focales secundariamente generalizadas y ser síntoma de aneurisma no roto, absceso, infarto isquémico, hemorragia cerebral, HSA o encefalitis. Su tratamiento sería el etiológico y administrar fármacos antiepilépticos.

Como ha sido descrito, la sintomatología puede ser común en las diferentes complicaciones neurológicas, lo cual obliga a utilizar la neuroimagen para establecer un diagnóstico correcto, dada la implicación que conlleva que se trate de una complicación más o menos relevante.

1.9.1. Complicaciones NEUROLÓGICAS NO EMBÓLICAS NO VASCULARES

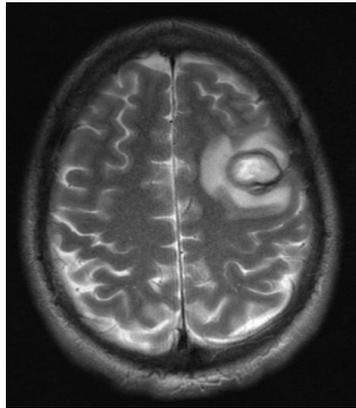
Se incluyen fundamentalmente las complicaciones propiamente **infecciosas** como la encefalitis, meningitis y abscesos cerebrales. El microorganismo que más frecuentemente las origina es *S.aureus* [17,28].

- a) **Encefalopatía y encefalitis:** la clínica es de síndrome confusional, somnolencia, fluctuación de nivel de conciencia y delirios. Puede estar en relación con la propia sepsis, con alteraciones hidroelectrolíticas o hipercápnicas secundarias a la EI o bien con la propia afectación del sistema nervioso central. En este último caso generalmente es por meningoencefalitis, aunque pequeños embolismos sépticos múltiples producirán también un síndrome encefalopático. Para dilucidar entre ambos se precisará la realización de una TC o RM craneal, que no mostrará hallazgos significativos en el caso de meningoencefalitis y sí lesiones isquémicas múltiples si se trata de embolismos sépticos.

- b) **Meningitis:** puede ir sola o con encefalitis asociada, la denominada **meningoencefalitis**. Entre el 2 y el 20% de los pacientes con EI tienen meningitis, [28,88], fundamentalmente los afectados por infecciones piógenas por *S.aureus* o enterococos. En aquellas EI subagudas o crónicas se puede detectar una reacción inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo [89]. Clínicamente cursa como un síndrome meníngeo (cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, fotofobia, papiledema si hay hipertensión endocraneal) y si se añade encefalitis puede haber encefalopatía y crisis epilépticas. El diagnóstico se efectúa por el análisis del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar. Como se ha mencionado, las complicaciones neurológicas pueden ser el debut de la EI, por lo que ante un paciente con meningitis se tendría que explorar signos clínicos de la misma y realizar una cuidada anamnesis. Especialmente atentos deberíamos mostrarnos ante una meningitis neumocócica, en la cual se puede desarrollar la *triada de Osler*: meningitis, neumonía y endocarditis [88,90].

- c) **Absceso cerebral:** se trata de la complicación infecciosa menos frecuente, el 2-13% de las mismas y aparece en los pacientes más graves [28,89,91,92]. Es más frecuente observarlos en las EI por *S.aureus*. Se objetivan al realizar una técnica de neuroimagen. La más sensible es la RM, donde se aprecian como lesiones redondeadas con un anillo que capta contraste en la unión entre sustancia gris y blanca. Pueden ser únicos o múltiples y originar edema perilesional y efecto masa. (*Imagen 13*) Es por ello que está indicada la monitorización mediante imagen a lo largo del tratamiento. Morris y cols. aconsejan realizar un estudio para despistaje de aneurismas intracraneales infecciosos en caso de presentar abscesos dada la posibilidad de precisar neurocirugía [89].

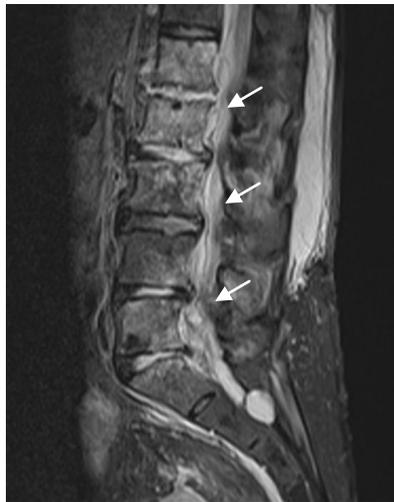
Imagen 13. Absceso cerebral producido por EI



Abceso cerebral frontal izquierdo que produce edema perilesional.

- d) Absceso espinal epidural:** infrecuente también, puede ser consecuencia de extensión local de una espondilodiscitis. Clínicamente dará dolor e impotencia funcional y/o paresia de extremidades inferiores o alteración de la sensibilidad o problemas esfinterianos según su localización y extensión. Se diagnostica mediante RM de columna. (*Imagen 14*)

Imagen 14. Absceso epidural



Espondilodiscitis multisegmentaria lumbar y múltiples colecciones abcesificadas desde D3 a S1 en región epidural anterior que originan compromiso del cordón medular y de la cola de caballo.

El tratamiento en todas estas complicaciones es antibioterapia adecuada durante 4-6 semanas, que logre atravesar la barrera hematoencefálica. En el caso de los abscesos múltiples son necesarios tratamientos más prolongados. Si son grandes o no responden al tratamiento antibiótico, los abscesos tanto cerebrales como espinales precisan de un drenaje quirúrgico [93].

Hay que tener en cuenta que estas complicaciones no constituyen un motivo de retraso de la cirugía de recambio valvular caso de que ésta sea necesaria. La excepción

la constituiría la presencia de hidrocefalia o de efecto masa por abscesos cerebrales en cuyo caso habría que priorizar la neurocirugía [89].

1.9.2. Complicaciones NEUROLÓGICAS EMBÓLICAS

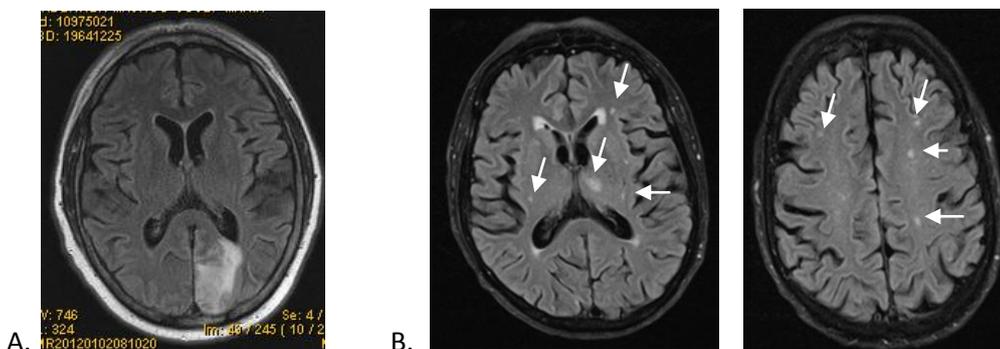
Hacen referencia a los **eventos cerebrales o ictus isquémicos**. En la serie de nuestro centro que evaluó los pacientes entre el año 2000 y 2011, se observó que el 20% de los enfermos padecían un ictus isquémico o hemorrágico y que ello influía de forma relevante en la mortalidad en la fase aguda (17% de los fallecidos murió por ictus) [22] En el mismo sentido, las grandes series publicadas muestran porcentajes similares: un 19% presentaban eventos vasculares (14% ictus isquémicos y 5% de hemorrágicos) en la serie de García-Cabrera [28]; un 22% en la de Thuny [94]; un 23,4% en los 145 casos de Cabell [95]; un 9,7% en el estudio de Eishi de pacientes con EI intervenidos [96]; un 40% encontró Sonnevile [88] y un 35% Snygg-Martin [86].

Por tanto, el ictus isquémico es la complicación neurológica *más frecuente*, hasta tres veces más que la hemorragia cerebral y suele ocurrir en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) [97], aunque pueden darse en cualquier localización. Los eventos isquémicos cerebrales pueden ser:

- ataques isquémicos transitorios (AIT), los cuales se definen como episodios breves y autolimitados de disfunción focal originados por isquemia cerebral o retiniana y sin lesión de infarto en la neuroimagen, suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral [98].
- Ictus o infartos cerebrales establecidos, que atendiendo a la severidad de la clínica y potenciales secuelas, se clasifican en infartos menores (también conocidos como ictus minor), moderados y graves. (*Imagen15*)
- Infartos cerebrales múltiples, comúnmente de pequeño-moderado tamaño, multiterritoriales y/o bihemisféricos. (*Imagen15*)

Cabe destacar que un mismo individuo puede padecer una combinación de ellos.

Imagen 15. Ejemplos de infartos cerebrales demostrados por RM craneal



A. RM cerebral que muestra infarto en territorio de arteria cerebral posterior (ACP) izquierda. B. Infartos cerebrales múltiples de pequeño tamaño. (flechas)

Los factores de riesgo para la aparición de un embolismo cerebral son los mencionados previamente para el resto de embolias, destacando:

- *Tamaño, movilidad y localización de la vegetación*: más de 10 mm, movilidad importante y si asienta fundamentalmente en válvula mitral, pero también aórtica o están ambas afectadas - *El multivalvular*-) [17,19,28, 86,94,95]
- *Virulencia del microorganismo*. De nuevo, el agente etiológico más común es ***S.aureus*** [17,28,86] aunque diferentes especies de enterococos y estreptococos también son comunes en las series publicadas. [28] Aquellos microorganismos de crecimiento lento como *Candida* spp. que potencialmente pueden generar vegetaciones de gran tamaño también condicionan un riesgo elevado. En un estudio colaborativo internacional en 2013 [99], se encontró que las EI originadas por el grupo HACEK se asociaban con mayor incidencia de ictus frente a las causadas por otros microorganismos (25% vs 17%, $p=0,005$) y en el análisis multivariante se observó que se asociaba a vegetaciones sobre válvula mitral y edades más jóvenes. No obstante, permanece aún sin clarificar por qué existe esta relación.
- *Embolismos previos* [80]

Según lo mencionado, se puede inferir que la localización de la EI influye de forma destacada en generar mayor o menor riesgo de eventos embólicos cerebrales. Las EI que asientan sobre las válvulas izquierdas son las que más complicaciones dan. Con respecto a si las EI sobre válvulas protésicas originan más ictus que las EI sobre válvulas nativas, existe discrepancia de resultados. La mayoría de los autores no han observado diferencias [87]. Al contrario, es infrecuente que las EI sobre dispositivos originen embolismos cerebrales.

El ictus constituye la primera manifestación de la EI en un porcentaje importante de casos, pudiendo ser el motivo de acudir a urgencias. Así, se ha descrito una tasa de ictus durante la primera semana de 4,82/1000 pacientes-día [87,94]. Sin embargo, la EI es una causa infrecuente de ictus. De hecho, el estudio retrospectivo de Chu [100] no demostró que realizar hemocultivos a todo ictus/AIT a modo de cribado fuera rentable. No obstante, puesto que la detección precoz es relevante en la evolución de la enfermedad, se tendría que tener en cuenta esta causa en portadores de prótesis valvulares cardíacas u otros grupos de riesgo, sobre todo si desarrollan fiebre o se ausculta un soplo previamente no conocido.

La sospecha de ictus isquémico se establece ante la instauración aguda de una focalidad neurológica como hemiparesia, afasia, disartria, diplopía, alteración de los campos visuales o afectación de los pares craneales (generalmente más de uno de estos síntomas combinados), si bien también puede debutar como una crisis epiléptica sintomática, en el caso de lesiones muy corticales o como un síndrome encefalopático, en el caso de múltiples embolismos.

El diagnóstico se realiza mediante TC o RM craneal. Esta última como ya se mencionó en el apartado correspondiente, es más sensible para la detección de cualquier complicación

nerológica, pero no siempre está disponible en la fase aguda del ictus para poderla realizar en ese momento. Por este motivo, en general se practica una TC craneal, que descarte hemorragia cerebral y nos afiance el diagnóstico de ictus isquémico y con posterioridad y si la situación hemodinámica del paciente lo permite, se completa el estudio mediante RM, la cual mejora la caracterización de las lesiones y puede modificar la estrategia terapéutica, sobre todo en lo que respecta a la demora de la cirugía [17,84].

Muchos embolismos cerebrales pueden ser pauci o asintomáticos y pasar desapercibidos. Se ha descrito que de un 30% a un 40% más de los pacientes asintomáticos neurológicamente poseen lesiones isquémicas cerebrales [86,89]. En esta línea, en un estudio del año 2009 se observó que hasta el 92% de pacientes con EI presentaban lesiones embólicas en la secuencia de difusión de la RM craneal [83] y en otro más reciente, se describen un 71,5% de anomalías cerebrales en pacientes diagnosticados de EI y asintomáticos neurológicamente [101].

Tal y como describieron Dickermann y cols. [87] el diagnóstico rápido y el inicio precoz del tratamiento antibiótico adecuado son fundamentales para prevenir tanto la primera complicación embólica como la recurrencia. Observaron una reducción global de ictus de 4,82 a 1,7/1.000 pacientes-día tras la instauración del antibiótico apropiado y que ocurría independientemente del microorganismo causal y de si se había requerido cirugía. Estos hallazgos han sido corroborados en otras series, observándose una reducción de la tasa de embolismos de hasta un 1-3% a partir de la segunda semana siempre y cuando no persistan vegetaciones de gran tamaño o la EI esté causada por microorganismos especialmente virulentos que no respondan a la antibioterapia adecuada. En el caso de que el paciente esté anticoagulado, a pesar de la reducción del embolismo, existe el riesgo de hemorragia cerebral [28,80].

En global, el padecer una complicación neurológica implica un peor pronóstico y una mayor mortalidad [17,22,85]. Thuny y colaboradores [94] observaron como predictores de mortalidad una puntuación baja en la escala de Glasgow [102, tabla 4 Anexos] y padecer una EI sobre válvula protésica. Sin embargo, Cooper [85] no detectó diferencias en la mortalidad de aquellos que tenían complicaciones neurológicas clínicas o subclínicas. Posiblemente estas diferencias en los hallazgos se deban a la heterogeneidad de las complicaciones neurológicas.

El tratamiento preventivo del ictus isquémico en los pacientes con EI ha de ser individualizado, al igual que en el resto de pacientes con esta entidad, pero difiere con respecto a los ictus de causa no infecciosa.

A pesar de que el ácido acetil salicílico (AAS) mostró un efecto beneficioso disminuyendo la carga bacteriana en la vegetación y en la diseminación hematógena en un modelo experimental de EI por *S. aureus*, [103] y de que se observara el mismo resultado en la clínica en algún subgrupo de pacientes [104]; no se ha demostrado que la antiagregación reduzca los eventos embólicos [105,106,107]. Por ello, dados los resultados contradictorios y la ausencia de evidencia firme de que la antiagregación sea un tratamiento efectivo, las guías americanas y europeas no recomiendan el inicio de antiagregación como prevención de eventos isquémicos, aunque en el caso de que se utilizara previamente no se requiere suspender si no hay signos de sangrado [16,17].

Por su parte, el uso de anticoagulación es un tema controvertido. La EI no es indicación *per se* de instaurarla, si bien la decisión de mantenerla se torna complicada en aquellos pacientes con válvulas mecánicas, fibrilación auricular, hipercoagulabilidad o complicaciones neurológicas. Aunque algunos autores consideran que puede reducir el riesgo de embolia precoz [108, 109], es también cierto que se ha observado un mayor riesgo de hemorragia cerebral en aquellos enfermos con EI que se encontraban previamente bajo tratamiento anticoagulante [28,110], especialmente si la infección era sobre válvula protésica (pacientes con indicación previa de anticoagulación) y por *S.aureus*, tal y como describieron Tornos y cols. [111]. Es por ello que hay estudios que recomiendan la suspensión de la anticoagulación al menos al inicio de la enfermedad, mientras persista la fase de sepsis [111,89,112] y es lo que recogen también los comités de expertos que elaboran las guías. En concreto, las guías americanas del año 2015 recomiendan la discontinuación de todas las formas de anticoagulación en los pacientes con EI sobre válvula mecánica que hayan tenido un evento embólico encefálico durante al menos 2 semanas (*recomendación clase IIa, nivel de evidencia C*)[16]. Las indicaciones de las europeas se resumen en la siguiente tabla:

➤ **Recomendaciones sobre el uso de tratamiento anticoagulante según la Guía ESC 2015 [17]**

| Recomendaciones | Clase¹ | Nivel² |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Se recomienda interrumpir toda anticoagulación cuando haya hemorragia intracraneal | I | C |
| Se debe considerar la sustitución del tratamiento de anticoagulación por vía oral (antivitamina K) por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular durante 1-2 semanas estrechamente monitorizada cuando se produzca un accidente cerebrovascular isquémico sin hemorragia | IIa | C |
| Se debe reiniciar el tratamiento con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular lo antes posible y después de discutirlo con el equipo multidisciplinario ante pacientes con hemorragia intracraneal y válvula mecánica | IIa | C |
| En ausencia de accidente cerebrovascular, se debe considerar la sustitución del tratamiento de anticoagulación oral por heparina no fraccionada o de bajo peso molecular durante 1-2 semanas estrechamente monitorizada en el caso de EI por <i>S.aureus</i> | IIa | C |
| El tratamiento trombolítico no está recomendado para pacientes con EI | III | C |

¹ Clases de recomendación: Tabla 2 Anexos; ² Niveles de evidencia: Tabla 3 Anexos

Tal y como puede observarse, se aboga porque la reintroducción de la anticoagulación se haga con heparina, que permite una mejor monitorización sobre todo en espera de una ulterior indicación quirúrgica, recomendación respaldada por Tornos [111] y otros autores [89,112,113].

Se dispone de muy poca experiencia con respecto al manejo de los nuevos fármacos anticoagulante orales en la EI (apixaban, rivaroxaban y dabigatran), en parte por su relativa reciente aparición y en parte por la no indicación en pacientes portadores de prótesis mecánicas [114].

Estos diferentes resultados de los estudios a favor y en contra de la antiagregación y la anticoagulación en la EI vienen presumiblemente dados por la gran diversidad clínica de los pacientes; que padecen EI sobre válvulas nativas o protésicas, con diferente localización, gravedad y presencia de vegetaciones de distinto tamaño, variabilidad en la virulencia del microorganismo causal y diversidad de complicaciones neurológicas (infartos cerebrales de distinto tamaño, transformación hemorrágica o aneurismas micóticos), lo que lleva a detectar claros sesgos de selección.

Por tanto, el tratamiento preventivo del ictus isquémico en la EI ha de individualizarse en cada caso y, a ser posible, consensuado con el comité de expertos del equipo multidisciplinar.

En cuanto al tratamiento en fase aguda del ictus, la trombolisis endovenosa con activador de plasminógeno tisular recombinante (r-tPA) está contraindicada [17,89]. Si bien es cierto que no hay una amplia experiencia al respecto, se han descrito en los pocos casos comunicados transformación hemorrágica grave con alta mortalidad [115,116,117,118]. Obviamente, si el ictus constituye la forma de presentación de una EI no conocida, se puede incurrir en establecer el tratamiento recomendado para los ictus de causas comunes si no existe la sospecha diagnóstica. Es por ello que se ha de instruir a los neurólogos y médicos tratantes de ictus en fase aguda de esta posibilidad y cuándo sospecharla.

En este contexto, la trombectomía mecánica puede ofrecerse como alternativa en los pacientes con sospecha o diagnóstico de EI e ictus en aquellos centros que dispongan de ella o de un circuito establecido para derivación de estos casos. Por el momento, no hay mucha experiencia al respecto, si bien los datos publicados son esperanzadores [17,119,120,121].

Una cuestión relevante cuando se produce un evento cerebral isquémico es su influencia en la cirugía valvular si ésta es necesaria. El ictus es un factor de riesgo independiente de mortalidad postoperatoria fundamentalmente por el riesgo de transformación hemorrágica durante la el proceso de anticoagulación de la circulación extracorpórea o la posible hipotensión durante la cirugía cardíaca. A su vez, el riesgo de transformación hemorrágica dependerá del tamaño del infarto y del tiempo de evolución hasta la intervención.

El consenso es que no se ha de demorar en los casos de AIT, infartos silentes o ictus menores [16,17,64,89,94]. En el caso de infartos mayores, se ha de esperar 2-4 semanas y siempre que el paciente no se encuentre en coma o tenga un déficit grave, la cirugía se ha de indicar sin demora si concurren fallo cardíaco, infección descontrolada, absceso o persistencia de alto riesgo de embolias [16,17,18,28,64,89,122,123]. En este último supuesto, Ruttmann y cols. [124] aseguran que el riesgo neurológico es relativamente bajo (3-6%), con buena probabilidad de recuperación completa.

El aspecto más controvertido es el tiempo que se recomienda esperar para realizar la cirugía en el caso de infartos moderado-graves. Con los datos del estudio de cohortes prospectivo colaborativo internacional sobre endocarditis (ICE-PCS), Barsic [125] comprobó que, tras ajustar por otros factores de riesgo, la cirugía temprana (< a 7 días) en los pacientes con EI e ictus no se acompañó de mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria ni al año. No obstante, en este estudio no se analizó la gravedad del infarto y pudiera ser que aquellos pacientes con ictus más graves no fueran sometidos a cirugía o lo hubieran hecho más tarde. En el estudio de Kang [67] el tratamiento quirúrgico precoz dentro de las primeras 48 horas de los pacientes con EI con insuficiencia valvular y grandes vegetaciones disminuyó la recurrencia de embolismos y la mortalidad en comparación con el tratamiento quirúrgico convencional. Como limitaciones en esta serie se incluían pacientes más jóvenes, con escasa comorbilidad y EI sobre válvulas nativas, diferente población a lo que atendemos en nuestro entorno. En este contexto, las guías clínicas no se pronuncian claramente y se establece la indicación

mencionada de programar sin demora si no hay déficit grave o coma ni transformación hemorrágica, sin definir claramente el tiempo de espera. Para estos pacientes el consenso del equipo multidisciplinar será el más válido.

En cualquier caso, se recomienda siempre realizar una neuroimagen, a ser posible, RM craneal puesto que sus resultados pueden modificar la estrategia con respecto a la intervención quirúrgica [17,88]. Podría incluso hacerse una TC craneal justo antes de la cirugía para descartar una transformación hemorrágica previa al acto quirúrgico [123].

1.9.3. Complicaciones NEUROLÓGICAS HEMORRÁGICAS

La hemorragia cerebral se da en el 4,5-31,5% de los pacientes según las series [28, 86,88,94,96,117]. De acuerdo a las observaciones de Klein [83] hasta un 57% de pacientes con EI presentaron microhemorragias en la RM craneal en comparación con el 15% detectado en los controles. Estas microhemorragias originadas por la EI suelen ser múltiples, de localización más cortical y de mayor tamaño que las provocadas por la hipertensión arterial siendo posiblemente de origen vasculítico [83,101]. Algunos autores aseguran que son un factor predictor de hemorragia cerebral [126].

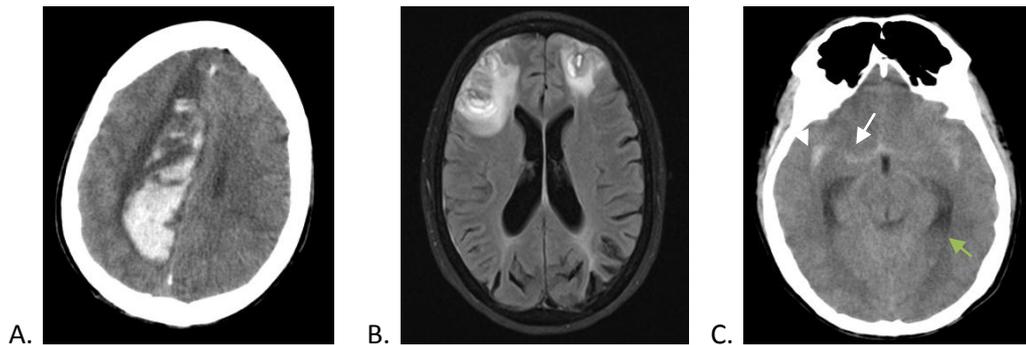
La relevancia de la hemorragia intracraneal estriba en que es la complicación neurológica que mayor mortalidad provoca junto a los infartos cerebrales extensos [22, 23,28,92,94].

La etiología de las hemorragias cerebrales en la EI es variable. Las causas y factores de riesgo se enumeran a continuación:

- **Hemorragias primarias** debidas a **arteritis necrótica o erosión séptica de la pared** (lo cual está más favorecido por microorganismos virulentos como *S.aureus*), **plaquetopenia** o **anticoagulación** [28,89,111].
- **Transformación hemorrágica (TH)** de un infarto cerebral embólico. La TH ocurre en aproximadamente 1/3 de los infartos isquémicos cerebrales y puede ser de instauración temprana o tardía y potenciada por la anticoagulación [92].
- **Rotura de un aneurisma micótico.**[16,17,89,92]. Se dedicará un apartado más adelante a esta entidad.

En cuanto a su localización, puede ser parenquimatosa o subaracnoidea (ésta última normalmente debida a la rotura de un aneurisma micótico).

Imagen 16. Ejemplos de hemorragias intracraneales demostrados por TC o RM craneal



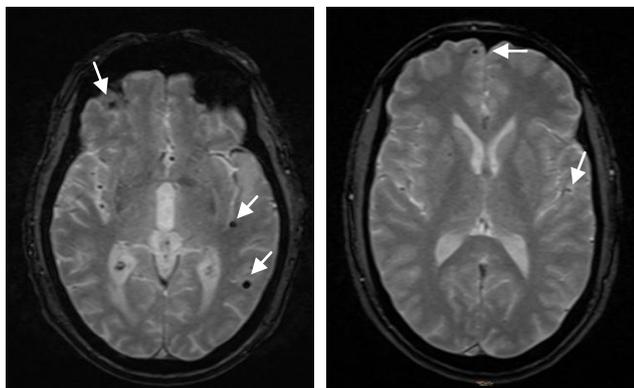
A. TC que muestra hemorragia paranquimatosa parasagital derecha. B. RM donde se observa TH de sendos infartos frontales. C. HSA que afecta a ambos valles silvianos y cisterna perimesencefálica (flechas blancas) con dilatación secundaria de astas ventriculares(flecha verde) detectada en TC.

El microorganismo más asociado al desarrollo de hemorragia intracraneal es de nuevo, *S. aureus* [28,92]. Así mismo, se ha observado que entre todas las bacterias, las del grupo HACEK presentan un exceso relativo de ictus hemorrágicos con respecto a embólicos, aunque no se conozca el mecanismo. Se postula que las manifestaciones inmunes y microvasculares en estos casos sean mayores, favoreciendo la aparición de microhemorragias [99].

Clínicamente la hemorragia cerebral se manifiesta de forma muy similar a los infartos cerebrales, en forma de focalidad neurológica aguda, encefalopatía o crisis sintomáticas aunque con mayor frecuencia origina cefalea y somnolencia que aquellos. A veces es también la primera manifestación de la enfermedad [92].

Se diagnostica mediante TC o RM craneal. Lo expresado en el apartado de los infartos cerebrales es también válido en esta entidad ya que la RM también es más sensible a la detección de pequeñas hemorragias, como las microhemorragias, que con frecuencia son clínicamente silentes. (Imagen 17) En la fase aguda de la instauración del déficit se suele realizar una TC craneal, que detecta comúnmente la hemorragia cerebral sintomática. Caso de poder completar el estudio con RM, ésta puede modificar la estrategia terapéutica [17,84]. Las técnicas de angioTC y angioRM así como la arteriografía, ayudarán a la detección de aneurismas micóticos que hayan podido ser la causa de la hemorragia intracraneal

Imagen 17. Microhemorragias detectadas por RM craneal



Múltiples sangrados corticales compatibles con microhemorragias en pacientes con EI (flechas) detectadas mediante secuencia de susceptibilidad magnética (T2 GR).

Dado que no existe un tratamiento específico, se recomiendan las mismas medidas del ictus hemorrágico de causa no infecciosa, como evitar la hipertensión arterial y suspender la anticoagulación. En caso de necesidad de reintroducción de la misma (por ejemplo en portadores de válvula mecánica) se ha de hacer con heparina de bajo peso molecular o fraccionada y con control clínico, analítico y de imagen estricto. No hay literatura con respecto al momento de hacerlo. Morris [89] sugiere esperar 10-14 días en el caso de la presencia de microhemorragias, pero nadie se pronuncia en el caso de haber un hematoma cerebral establecido. Es, de nuevo, responsabilidad del equipo multidisciplinar establecer la mejor estrategia terapéutica para el enfermo.

En la elaboración de las últimas guías americanas y europeas se mantiene la recomendación de demorar la cirugía cardíaca al menos 1 mes en el caso de EI y hemorragia intracraneal dado el peor pronóstico neurológico (*recomendación clase IIa, nivel de evidencia B*) [17,16,64]. Esto obedece a que la intervención en las primeras 4 semanas tras el evento conlleva una mayor mortalidad con respecto a la cirugía diferida, tal y como describieron García-Cabrera y cols. [28] quienes observaron un 75% versus 40% respectivamente. La excepción se podría encontrar en el caso de las microhemorragias cerebrales, cuando si es precisa la cirugía no se contraindica [92].

➤ **Aneurismas infecciosos intracraneales**

Los aneurismas infecciosos o micóticos no son la complicación más frecuente pero son relevantes porque pueden originar una hemorragia cerebral parenquimatosa o subaracnoidea y complican el tratamiento y pronóstico de los pacientes. De hecho, presentan una mortalidad muy elevada, global del 60% y que viene dada por el 30% en el caso de los aneurismas no rotos y el 80% en los rotos. Se dan en el 2-4% de los pacientes con EI [17,89], si bien es muy probable que esta cifra se encuentre infraestimada puesto que muchos son clínicamente silentes y de pequeño tamaño y sólo detectables por tanto con la arteriografía.

Se producen por la embolización séptica de los *vasa vasorum* o en la propia luz del vaso, lo que da lugar a una lesión inflamatoria de la adventicia e íntima que origina esta dilatación arterial con pared fina y friable y consecuente tendencia a la rotura. Debido a estas características, el tamaño del aneurisma infeccioso no es un predictor de su rotura [16,17]. La localización más típica es en las bifurcaciones y ramas distales de los vasos poligonales, especialmente de la ACM y pueden ser múltiples en el 20% de los casos [89,92]. En el caso de que el agente causal de la EI sea un hongo, los aneurismas suelen ser más proximales (en arterias carótidas y basilar) [127].

Los microorganismos causales más frecuentes vuelven a ser *S. aureus* y el grupo de estreptococos [16].

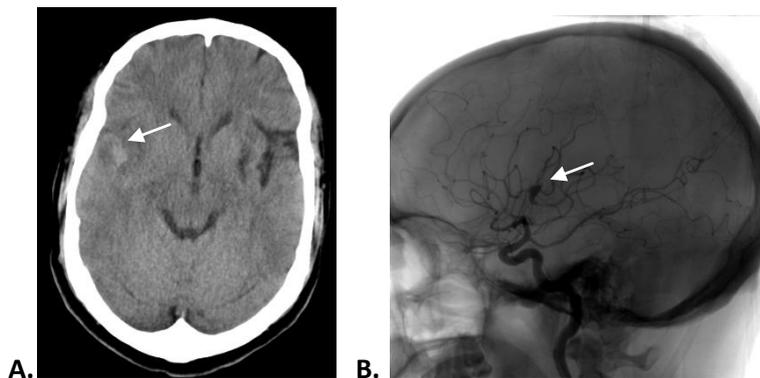
El aneurisma puede dar una clínica muy variable; desde ser asintomático hasta ocasionar síntomas por compresión cuando no se ha roto o por hemorragia cerebral.

- En general, un aneurisma no roto dará cefalea, crisis o un déficit focal por compresión de las estructuras adyacentes y ocupación de espacio. Hay que tener

en cuenta que si se encuentran más proximales en el árbol vascular, pueden originar oftalmoplejia e incluso proptosis.

- La rotura de un aneurisma genera una hemorragia parenquimatosa o subaracnoidea, que clínicamente se manifiesta también por cefalea brusca, somnolencia, disminución del nivel de conciencia, déficit neurológico focal, crisis comiciales, signos de hipertensión endocraneal o encefalopatía. En ocasiones, puede existir una cefalea centinela o cierta irritación meníngea si se produce una microrrotura previa del aneurisma antes del sangrado importante. (*Imagen 18*)

Imagen 18. Hemorragia parenquimatosa con componente subaracnoideo producida por un aneurisma micótico



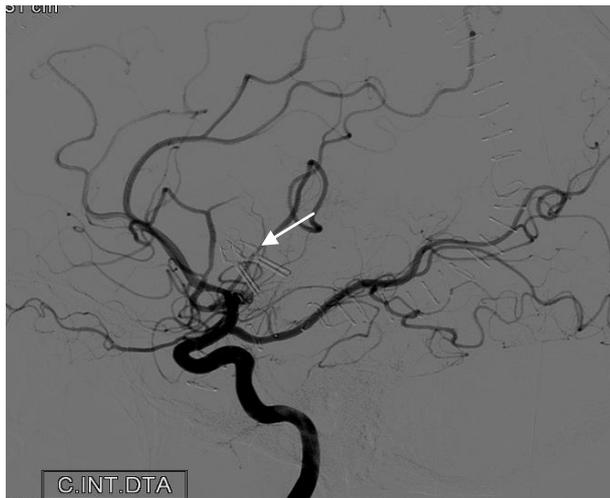
TC craneal que muestra hemorragia temporal izquierda(A; flecha) producida por un aneurisma micótico en la arteria cerebral media (ACM) izquierda detectado en la arteriografía (B;flecha).

El diagnóstico es como siempre, mediante neuroimagen. Las secuencias angiográficas actuales para valoración de los vasos con TC y RM permiten una detección adecuada de esta anomalía [128]. La arteriografía convencional, no obstante, sigue siendo la prueba de referencia y la que se debería realizar en caso de alta sospecha si el resto son negativas [16,129].

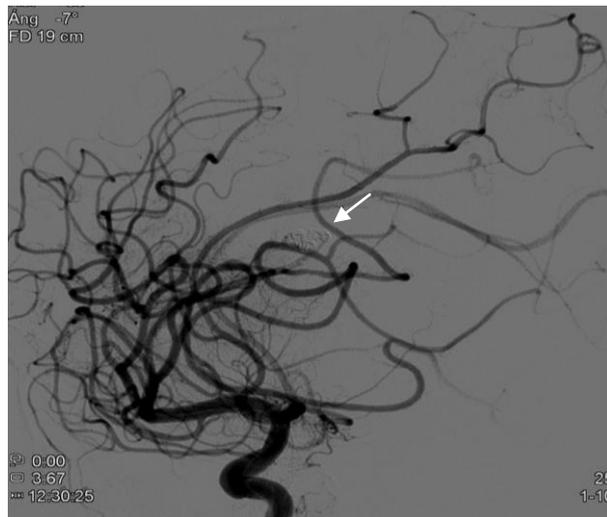
El manejo de los aneurismas dependerá de su tamaño, su localización y de si han sufrido una ruptura [17,89,130]:

- a) Los aneurismas de pequeño tamaño no rotos se han de tratar con antibioterapia y realizar controles de imagen (se ha sugerido cada 7-14 días).
- b) Los aneurismas rotos o no rotos de gran tamaño o que crecen paulatinamente a pesar de la antibioterapia adecuada, han de repararse vía endovascular si ello es posible. Los no accesibles o que se encuentren en áreas elocuentes o hagan efecto masa precisarán neurocirugía (*recomendación clase IIa, con nivel de evidencia B* según las guías europeas) . La técnica neuroquirúrgica más empleada es el clipaje del aneurisma, si bien en ocasiones se precisa ligadura proximal del vaso y/o realización de anastomosis arteriales. (*Imagen 19*)

Imagen 19. Aneurismas tratados



A. Arteriografía control postquirúrgico de un aneurisma de ACM derecha tratado mediante clipaje. Se observa el stop en el segmento inicial de la rama superior de la bifurcación de la ACM derecha con exclusión de la luz aneurismática (flecha).



B. Arteriografía de control tras embolización mediante coils de un aneurisma de ACM derecha, excluido de la circulación (flecha).

Paralelamente, siempre se ha de controlar las cifras de presión arterial para evitar su rotura o crecimiento de la hemorragia si ésta ya se ha producido y suspender la anticoagulación o sustituirla por heparina de bajo peso molecular en los casos en las que sea muy necesaria (previamente descartada la hemorragia intracraneal).

Por último, cabe decir que se aconseja posponer la cirugía cardiaca 2 ó 3 semanas tras la reparación del aneurisma [89,130].

1.10. RELEVANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

La EI es una entidad que requiere un manejo colaborativo por parte de diversas especialidades ya que es una enfermedad muy heterogénea en su presentación y que puede tener complicaciones muy diversas, lo cual influye de forma muy significativa en su tratamiento y pronóstico. Las manifestaciones clínicas y complicaciones dependen del microorganismo causal, de la existencia de valvulopatía o cardiopatía previa y de las comorbilidades del paciente. Es obvia, por tanto, la necesidad de diferentes estrategias terapéuticas médicas o quirúrgicas. Así mismo, al tratarse de una enfermedad relativamente infrecuente (un médico de familia a lo largo de su carrera se encontrará con un único caso de EI [131]), se requiere un alto nivel de experiencia de médicos de diversas especialidades. La relevancia de este planteamiento es máxima conforme no existen apenas ensayos clínicos que nos respalden el manejo clínico de estos pacientes. Es por ello que, basándose en la experiencia positiva de los grupos de valvulopatías o de otras cardiopatías, se inició la misma actitud colaborativa para el manejo de la EI [68,79,132,133].

Varios estudios han demostrado la eficacia del equipo multidisciplinar. Así, el equipo de Botehlo -Nevers [134] logró una disminución de la mortalidad al año de un 18,5% a un 8,2%. Posteriormente, un estudio italiano también demostró en 2013 que la introducción del equipo colaborativo redujo la mortalidad hospitalaria de un 28% a un 13% [135]. Por otro lado, un estudio realizado en nuestro centro, en el que se evaluaba pacientes trasladados desde hospitales secundarios, demostró que el tratamiento antimicrobiano erróneo al inicio de la enfermedad estaba asociado a una mayor mortalidad, lo cual afianza la necesidad del enfoque especializado [131].

Esta estrategia multidisciplinar ha sido finalmente recogida en las guías americanas de la American Heart Association/American College of Cardiology del 2014 (recomendación clase Ib) [136], en las guías británicas [79] y en las guías europeas de la ESC de 2015 [17]. En este último caso se recomienda derivar a un centro de referencia a los pacientes con EI complicada en una fase temprana de la enfermedad. Dichos centros han de disponer de instalaciones para cirugía cardíaca inmediata y han de contar con un equipo multidisciplinario (clase IIa, nivel B). En el caso de los pacientes con EI no complicada se pueden manejar en un centro que no sea de referencia siempre y cuando haya comunicación regular con el centro de referencia y se pueda derivar al mismo si fuese necesario (clase IIa, nivel B). Las recomendaciones de las guías británicas son prácticamente superponibles y detallan el traslado al centro de referencia para aquellos pacientes con [79]:

- El sobre válvula protésica o que es portador de dispositivo electrónico cardíaco implantado infectado
- Insuficiencia valvular grave incluso si en esos momentos hay estabilidad hemodinámica
- Abscesos cardíacos
- Microorganismos de especial virulencia, como *S. aureus* o de difícil tratamiento médico, como los hongos o las levaduras
- Falta de respuesta a la antibioterapia
- Ictus (u otro embolismo) y gran vegetación residual
- Embolismos recurrentes

- Fracaso renal

Un equipo multidisciplinar de EI debería estar compuesto por cardiólogos, incluidos cardiólogos dedicados a ecocardiografía y cardiólogos referentes en cardiopatías congénitas, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, cirujanos cardíacos, neurólogos y radiólogos y especialistas de medicina nuclear expertos en TC multicorte, RM cardíaca y cardiología nuclear [16,17]. Los británicos en sus indicaciones añaden que estén disponibles expertos en lesiones medulares (traumatólogos, rehabilitadores o neurocirujanos), cardiólogos especialistas en electrofisiología, nefrólogos para el mejor manejo de la insuficiencia renal y hematólogos para optimizar el manejo de la anticoagulación cuando ésta sea requerida [79]. Debido a la necesidad de tratamientos prolongados, es conveniente que médicos de los servicios de Hospitalización a Domicilio participen de forma activa en los comités [63].

➤ **Características del equipo multidisciplinario según la Guía ESC 2015 [17]**

| <i>Características del centro de referencia</i> |
|---|
| 1. Debe ser posible el acceso inmediato a procedimientos diagnósticos como ETT, ETE, TC multicorte, RM e imagen nuclear. |
| 2. Debe ser posible el acceso inmediato a cirugía cardíaca durante la fase inicial de la enfermedad, sobre todo en caso de EI complicada (IC, absceso, vegetación grande, complicaciones neurológicas y embólicas) |
| 3. Deben estar presentes en el centro diversos especialistas (equipo multidisciplinario de endocarditis), como cirujanos cardíacos, cardiólogos, anestesiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y cuando estén disponibles, especialistas en valvulopatías, cardiopatías congénitas, extracción de marcapasos, ecocardiografía y otras técnicas de imagen, así como neurólogos. También se tiene que disponer de instalaciones para neurocirugía y neurorradiología intervencionista. |
| <i>Papel del equipo multidisciplinario de endocarditis</i> |
| 1. El equipo multidisciplinario de endocarditis tiene que reunirse regularmente para discutir casos, tomar decisiones, tomar decisiones quirúrgicas y definir el tipo de seguimiento. |
| 2. El equipo multidisciplinario de endocarditis debe escoger el tipo, la duración y la forma de seguimiento del tratamiento antibiótico según un protocolo estandarizado que siga las guías actuales |
| 3. El equipo multidisciplinario de endocarditis debe participar en registros nacionales o internacionales, informar públicamente sobre la mortalidad y la morbilidad en su centro y participar en programas de mejora de calidad y de asesoramiento a los pacientes. |
| 4. El seguimiento tiene que organizarse en forma de visitas ambulatorias con una frecuencia que dependa del estado clínico del paciente (idealmente 1,3,6 y 12 meses tras el alta, ya que la mayoría de las complicaciones ocurren en ese periodo) |

ETT: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiografía transesofágica; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; IC: insuficiencia cardíaca

Tal y como se observa en la tabla precedente y como también aconsejan la mayoría de expertos [20,30,79,131,133,137] y la práctica clínica diaria, el comité especialista de EI es el indicado para el manejo clínico de la EI y tiene que reunirse periódicamente para debatir las estrategias que se han de seguir en cada paciente. Ha de estar disponible para recibir consultas de centros más pequeños, a través de medios de comunicación rápidos y viables, así como tener capacidad docente y dar a conocer sus resultados, para así alcanzar una mayor calidad asistencial. Como salvedad, se ha de tener en cuenta que las series y estudios publicados

parten mayoritariamente de centros de referencia, con lo que puede existir un sesgo de selección hacia pacientes más complejos que hay que valorar a la hora de extrapolar resultados a la población general afecta de EI (los evaluados en hospitales de segundo nivel y los tratados en centros de referencia) [131].

El comité de endocarditis en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, centro de referencia de EI en Cataluña, comenzó como proyecto en los años 80. Al inicio estaba formado por una cardióloga, un médico internista de enfermedades infecciosas y una microbióloga interesados en el tema, los cuales constituyeron el embrión de lo que luego sería el equipo multidisciplinar de EI. A lo largo de los años se han ido incorporando diferentes especialidades al mismo: cirugía cardíaca, radiología, neurología, medicina nuclear y el servicio de HaD. Todos los integrantes cumplen los requisitos establecidos de especial dedicación a la patología que nos ocupa (cardiólogas expertas en valvulopatías, ecocardiografía y cardiopatías congénitas, radiólogos expertos en TC y PET cardiacos o neuróloga con formación neurovascular). Puntualmente se contactan otros especialistas si es necesario (cirujanos generales, traumatólogos, nefrólogos). Quedó reconocido oficialmente a finales de 2009, si bien ya trabajaba como comité desde inicios del siglo XXI. Neurología comenzó su participación de forma reglada en el año 2013.

Como es requerido en la literatura, se realizan reuniones abiertas con periodicidad semanal donde se plantean los casos para su discusión. Así mismo, se realizan labores de docencia y publicación de resultados a la comunidad científica en diversos foros: congresos, cursos, jornadas, publicaciones... Desde el año 2.000 se recogen los datos clínicos de los pacientes de forma prospectiva gracias a lo cual se ha mejorado en el conocimiento de esta patología.

1.11. PRONÓSTICO

Como se ha mencionado previamente, el pronóstico de la EI no ha variado ostensiblemente a pesar de la aparición de la antibioterapia y de la cirugía de recambio valvular. Si bien es cierto que estos avances han logrado disminuir la mortalidad inicialmente, los cambios epidemiológicos han resultado en un estancamiento en las tasas de la misma. La EI en nuestro medio ha pasado de ser una enfermedad estreptocócica sobre válvulas nativas en pacientes jóvenes a ser una patología estafilocócica en pacientes añosos con comorbilidad relevante, sometidos a procedimientos sanitarios o portadores de prótesis cardíacas.

1.11.1. Pronóstico a corto plazo

La *mortalidad intrahospitalaria* se mantiene en la actualidad entre un 12-20% [19,25,26,68], aumentando a un 25-30% a los 6 meses [19]. Varía según la edad, las comorbilidades añadidas, el microorganismo causal, si hay fallo cardíaco o se trata de una EI sobre material protésico [79,138]. Así, se ha descrito una mortalidad de entre el 40-50% en paciente con EI sobre válvula protésica y fallo renal [139,140] y hasta del 64% en caso de fallo cardíaco grave [140]. A pesar de que en general los pacientes sometidos a cirugía son más

jóvenes y tienen menos comorbilidad, la mayoría se encuentran en clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA)⁴ y/o fallo cardiaco congestivo, lo cual les confiere una mayor mortalidad operatoria [68]. Por otro lado, las complicaciones neurológicas también contribuyen a aumentar la mortalidad de la EI [22].

No obstante, para establecer el pronóstico de un paciente concreto se ha de considerar fundamentalmente las patologías de base, la edad, el modo de adquirir la enfermedad, el microorganismo causal, la existencia o no de complicaciones intra/extracardiacas y los hallazgos ecocardiográficos [17,19,30]. De hecho, hace unos años se propuso una sencilla clasificación de riesgo constituida por 3 variables identificables en las primeras 72 horas tras el diagnóstico: presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, complicación perivalvular e infección por *S. aureus*. Si coexisten los tres factores la mortalidad llega al 79% [141,142]. Los autores aconsejan que estos pacientes de alto riesgo sean derivados a un centro de referencia, donde sean tratados por un equipo multidisciplinar [17,79]. El grupo de trabajo europeo de la EI ha resumido en una tabla las principales características que llevan a un mal pronóstico:

➤ **Predictores de mal resultado clínico en paciente EI según la Guía ESC 2015 [17]**

| |
|---|
| Características del paciente |
| Edad avanzada |
| EVP |
| Diabetes mellitus |
| Comorbilidad (e.g. fragilidad, inmunodeficiencia, enfermedad renal o pulmonar) |
| Complicaciones clínicas de la EI |
| Insuficiencia cardiaca |
| Insuficiencia renal |
| Extensión moderada-severa de accidente cerebrovascular isquémico |
| Hemorragia cerebral |
| Shock séptico |
| Microorganismo |
| <i>S.aureus</i> |
| Hongos o levaduras |
| BGN no HACEK |
| Hallazgos ecocardiográficos |
| Complicaciones perianulares |
| Insuficiencia valvular izquierda grave |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja |
| Hipertensión pulmonar |
| Vegetaciones grandes |
| Disfunción valvular protésica grave |
| Cierre mitral prematuro y otros signos de presiones diastólicas aumentadas |

EVP: endocarditis sobre válvula protésica.

⁴Clasificación funcional de la Insuficiencia Cardiaca de la New York Heart Association (NYHA): tabla 5 Anexos.

Lo que se puede inferir de todo lo anterior es que para mejorar el pronóstico de los pacientes, y obviando las medidas para la prevención de la infección ya comentadas al inicio del trabajo, hemos de ser capaces de detectar precozmente la enfermedad y una vez diagnosticada ésta identificar a aquellos sujetos de mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. Las estrategias para un diagnóstico precoz pasan por mantener informados a los pacientes de alto riesgo (portadores de prótesis o con antecedente previo de EI) sobre consultar en caso de fiebre con su médico referente y por ser capaces los sanitarios de prestar atención a cualquier bacteriemia en pacientes con valvulopatía, especialmente si es de origen estafilocócica o enterocócica y a enfermos de riesgo con fiebre de origen desconocido [32]. Para identificar los pacientes de alto riesgo, podemos hacer uso de los identificadores mencionados y realizar un seguimiento estricto, estableciendo de forma precoz la indicación de la cirugía de acuerdo con el consejo de los expertos. Enlazando con esto, y tal y como se ha explicado en el apartado anterior, se ha demostrado tanto en hospitales de segundo como de tercer nivel que el abordaje multidisciplinar de la entidad es lo más apropiado para el manejo de los pacientes con EI ya que disminuye la mortalidad. Por este motivo, se ha de intentar establecer en los hospitales colaboraciones entre las diferentes especialidades implicadas [17,30,79,131].

1.11.2. Pronóstico a largo plazo

El *pronóstico a largo plazo* viene dado por la edad avanzada, el fallo cardíaco, la comorbilidad, la recurrencia y el desarrollo tardío de IC, sobre todo cuando no es posible realizar la cirugía cardiaca de reparación. La supervivencia se encuentra entre el 60 y el 90% según las series [17,19]. Con el objetivo de minimizar esta mortalidad se requiere un seguimiento estrecho tras el alta hospitalaria para detectar de forma precoz la recidiva y la progresión de la disfunción valvular, a ser posible por un equipo multidisciplinar. Además del seguimiento clínico, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda realizar un ETE al finalizar la antibioterapia y ETT y hemocultivos de control en los meses 1,3,6 y 12 tras finalizar el tratamiento y cuando haya una sospecha clínica de empeoramiento [18].

El riesgo de recidiva es del 1-6% pacientes durante el primer año de seguimiento [17,19,143], con lo que se ha de instruir a los pacientes en la adecuada higiene oral y la consulta precoz en caso de aparición de síntomas sugestivos [16,17,19]. Así mismo, si durante el ingreso no se ha realizado una evaluación y tratamiento odontológico adecuados, tendría que hacerse en la fase de seguimiento. En el caso de pacientes con ADVP, se ha de intentar vincular al paciente a centros de deshabitación [16]. Esta recidiva puede ser en forma de recaída si es el mismo microorganismo o de reinfección si es otro diferente. Las *recaídas* son más frecuentes si se ha instaurado un tratamiento antibiótico inadecuado - tanto por el fármaco prescrito como por la dosis y la duración-, el microorganismo causal es resistente (e.g. *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetti* u hongos o levaduras), es una infección polimicrobiana, se ha realizado tratamiento empírico en una EI con hemocultivo negativo, es una EVP, hay extensión perianular, focos metastásicos persistentes (abscesos), cultivos de la válvula positivos, fiebre al 7º día de postoperatorio o es un paciente en diálisis crónica. La *reinfección* es más común en EVP, en pacientes con ADVP, en diálisis crónica y en aquellos con múltiples factores de riesgo para EI, como por ejemplo precisar procedimientos sanitarios frecuentemente. El padecer una

reinfección es una situación compleja puesto que estos pacientes presentan más riesgo de necesidad de sustitución valvular y de mortalidad [17]. La cirugía valvular tardía no es frecuente, entre un 3-8% de los pacientes con EI la necesitan en la actualidad y la causa suele ser empeoramiento de una insuficiencia valvular residual o descompensación de la función ventricular izquierda [17,22,144]. En este sentido, también los equipos multidisciplinares tienen un gran papel para lograr las actuaciones más acertadas en el seguimiento posterior de los pacientes [17].

2. Justificación del estudio

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las complicaciones neurológicas en la EI constituyen un problema de gran relevancia clínica debido a la importante morbimortalidad que generan. Es necesario conocer en la actualidad cuáles son estas complicaciones en nuestro medio y cómo se pueden prevenir, detectar precozmente y tratar para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

3. Hipótesis

3. HIPÓTESIS

La presencia activa de un neurólogo en el equipo multidisciplinar de la EI repercute positivamente en la atención integral de los pacientes al favorecer la detección y diagnóstico precoz de las complicaciones neurológicas y su tratamiento y optimizar el momento más adecuado para la cirugía cardiaca si la misma estuviera indicada. Esta actividad colaborativa debería de traducirse en un mejor pronóstico de la enfermedad.

4. Objetivos

4. OBJETIVOS

1. Analizar las complicaciones neurológicas en un centro de referencia de la EI en la actualidad: epidemiología, tipo de complicaciones, morbimortalidad e impacto en el pronóstico.
2. Analizar detalladamente las complicaciones neurológicas vasculares en los pacientes con EI en nuestra serie.
3. Comparar las características clínicas y el pronóstico en los pacientes con EI antes y después de la incorporación reglada de Neurología en el equipo multidisciplinar.
4. Conocer el impacto de los cambios introducidos por Neurología en el diagnóstico de complicaciones neurológicas e influencia en la toma de decisiones terapéuticas y de planificación de cirugía cardiaca si ésta es necesaria.

5. Metodología

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Analizamos los datos clínicos, terapéuticos y de pronóstico funcional de pacientes consecutivos con EI y complicaciones neurológicas recogidos en el registro prospectivo del comité de Endocarditis Infecciosa del Hospital Universitari Vall d'Hebron iniciado en enero del año 2000.

El Hospital Universitari Vall d'Hebron es un hospital universitario de 1.100 camas, considerado de referencia para pacientes que precisen de cirugía cardiaca y para la atención especializada de la EI.

Los pacientes se detectaron en los servicios de Urgencias, Enfermedades Infecciosas, Cardiología, Cirugía Cardiaca y Neurología. También se incluyeron en la casuística aquellos que eran derivados de otros centros para valorar cirugía cardiaca, durante la fase activa de la infección. La actuación clínica, solicitud de pruebas complementarias, tratamiento antibiótico de la EI, tratamiento de las complicaciones neurológicas e indicación de cirugía cardiaca, se lleva a cabo según las guías clínicas de los comités de expertos en endocarditis [16,17], la práctica clínica habitual y los protocolos locales; todo ello consensuado con el equipo multidisciplinar de EI.

A todos los pacientes se les realizó ETT y ETE, por parte de cardiólogos expertos en ecocardiografía, para el diagnóstico y durante el seguimiento de la enfermedad. Las vegetaciones se midieron en milímetros (mm), en dos dimensiones ortogonales, cuando en el ciclo cardíaco se observaban de mayor tamaño, siempre cogiendo la base de la vegetación y anotando el mayor diámetro obtenido. El microorganismo causal se obtuvo del resultado de los hemocultivos seriados, procesados de forma automatizada, del cultivo de válvulas o tejidos cardíacos obtenidos en la intervención quirúrgica o mediante serologías. Para el estudio de las complicaciones neurológicas se realizó TC craneal en fase aguda y si la situación clínica lo permitía, RM cerebral para mejor obtener una caracterización de la lesión.

Para este trabajo se han recogido de forma retrospectiva los datos introducidos prospectivamente entre los años 2000 y 2012 por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, y de forma prospectiva los datos desde el año 2013 hasta el 2015, a raíz de la incorporación de Neurología al comité hospitalario de EI en dicha fecha.

Del total de 793 pacientes con EI, 566 fueron diagnosticados en el periodo de 2000 a 2012 y 227 del 2013 al 2015. De éstos, **108** (19,1%) tuvieron una complicación neurológica en el primer periodo y **53** (23,3%) en el segundo.

5.2. VARIABLES RECOGIDAS

Las variables clínicas comunes recogidas para el análisis descriptivo son las siguientes:

- Datos clínico-epidemiológicos: edad, sexo, comorbilidad global representada por el índice de Charlson [145], fecha de diagnóstico de la EI (representada por el inicio de la antibioterapia adecuada), tipo de complicación neurológica, prueba complementaria indicada (en referencia a la realización de TC y/o RM), latencia desde la instauración de la antibioterapia correcta a la complicación, tiempo de seguimiento, procedencia de otro centro, antiagregación y anticoagulación previa al evento, presencia de secuelas y mortalidad.

- Datos etiológicos: microorganismo causal

- Datos ecocardiográficos: tipo de EI (sobre válvula nativa o prótesis), válvula afecta, presencia de vegetaciones (incluyendo número, tamaño y localización).

- Datos sobre el tratamiento: cambios con respecto a la anticoagulación, fecha de intervención cardíaca (si se ha precisado).

Además, en el caso de los pacientes recogidos prospectivamente se dispone de datos acerca de factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, ingesta de alcohol, fibrilación auricular), tratamiento de reperfusión si lo hubo, gravedad del ictus en fase aguda evaluada mediante la escala NIHSS [148,149] así como escala de Rankin modificada para conocer las secuelas posteriores al final del seguimiento.

5.3. DEFINICIONES Y ESCALAS

Para el diagnóstico de EI se utilizaron los criterios de Duke modificados [51] con la incorporación de las nuevas tecnologías (^{18}F -FDG PET –TC) que aumentan la sensibilidad del diagnóstico, tal y como ya se encuentra aceptado en las guías de la ESC [17] y se ha comprobado en nuestro grupo [59].

Se utilizó el índice de Charlson¹ [145] para evaluar la comorbilidad presente en el momento del ingreso. Se define como ausencia de comorbilidad una puntuación de 0-1, comorbilidad baja una puntuación de 2 y comorbilidad alta si es ≥ 3 .

La fecha de inicio del tratamiento antibiótico fue la correspondiente al primer día de antibioterapia efectiva, definida ésta por la establecida según las guías internacionales y locales y la literatura al respecto en el momento del diagnóstico y de acuerdo con el criterio de los expertos de Enfermedades Infecciosas del comité. Se incluyó también como válido el uso

de daptomicina a dosis de 10 mg/kg/ día como un tratamiento correcto para la EI causada por *S.aureus* resistente a la meticilina (SARM) [146].

Como en estudios previos [28], consideramos el tiempo de instauración de la complicación neurológica en relación al día de inicio de antibioterapia efectiva.

La cirugía cardíaca, como ya se ha mencionado, también se indicó de acuerdo con las guías americanas y europeas, [16,17] una vez evaluado el caso por el comité de EI. En el análisis únicamente se incluyeron a aquellos pacientes que fueron intervenidos durante el ingreso.

Las complicaciones neurológicas registradas son las siguientes:

a) Vasculares: incluyen infarto cerebral, hemorragia intracraneal (hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea), infarto cerebral con transformación hemorrágica y ataque isquémico transitorio.

b) No vasculares: meningitis, meningoencefalitis, encefalopatía, espondilodiscitis con afectación radicular o absceso epidural, absceso cerebral, absceso medular espinal, aneurisma micótico y cerebritis.

También se han descrito cefalea, crisis epilépticas o síndrome confusional como síntomas aislados cuando no se ha logrado avanzar más en el diagnóstico.

La escala de ictus del de National Institute of Health o escala NIHSS² [147], establece el grado de severidad de un ictus en la fase aguda y predice el pronóstico[148]. La puntuación NIHSS 0 equivale a la normalidad en la exploración neurológica y cuanto mayor sea la puntuación más grave será el ictus y por tanto mayores las secuelas. En el estudio de Montaner y cols.[149] se establece una correlación entre la puntuación obtenida en la escala y la probabilidad de secuelas:

NIHSS 0= sin secuelas, NIHSS 1= secuelas mínimas, NIHSS 2-5= secuelas leves, NIHSS 6-15= secuelas moderadas, NIHSS 16-20= secuelas importantes, NIHSS >20= secuelas graves.

Dado que en el periodo de 2000 a 2012 no se había recogido de forma reglada esta escala, para poder realizar comparaciones entre los dos periodos escogimos el punto de corte de 15 para diferenciar entre secuelas leve moderadas (puntuación NIHSS hasta 15) y secuelas graves (NIHSS > 15) en base a la publicación que se acaba de mencionar.

La escala de Rankin modificada³ evalúa la repercusión funcional de las secuelas [150,151]. En esta escala, la ausencia de repercusión funcional equivale a 0 y una puntuación de ≥ 3 representa dependencia.

¹Tabla 6 Anexos. ²Tabla 7 Anexos. ³Tabla 8 Anexos.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS Statistics 17.0.

Para el análisis descriptivo se han realizado tablas de frecuencia en las variables categóricas o de tipo nominal, y medidas de tendencia central y dispersión cuando las variables eran continuas. Así, las variables discretas se han expresado en número de casos (porcentaje) y las continuas en media \pm desviación estándar. Las variables numéricas cuyas distribuciones no cumplían criterios de normalidad (comprobado mediante Q-Q plot y test de Kolmogorov-Smirnov), se expresaron como mediana (rango intercuartílico).

Para evaluar las posibles diferencias existentes entre las características de los pacientes en los 2 periodos de valoración (2000-2012 vs. 2013-2015), se realizó la prueba ji-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en variables categóricas, el test ji-cuadrado de tendencia lineal en variables ordinales y el test de la t de Student en variables continuas, excepto en el caso de que éstas no cumplieran criterios de normalidad, realizándose entonces la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

Se realizaron análisis de supervivencia para poder determinar las tasas de mortalidad y de intervención quirúrgica durante el tiempo de seguimiento. Asimismo, se realizaron curvas de Kaplan-Meier, utilizándose el Log-Rank o Breslow como estadístico de contraste para establecer diferencias entre variables categóricas (incluyendo, entre éstas, el periodo de valoración); las comparaciones con variables numéricas se evaluaron mediante modelos de regresión de Cox simple. Se realizaron, además, análisis multivariantes mediante modelos de regresión de Cox múltiple para determinar los factores que se asociaron de forma independiente a una mayor mortalidad.

En el análisis prospectivo (2013-2015), además de los métodos descritos anteriormente, se realizaron modelos de regresión logística para establecer variables asociadas de forma independiente a un peor pronóstico funcional (mRS $>$ 2) en el seguimiento.

Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas realizadas que dieron como resultado un nivel de significación inferior a 0.05.

6. Resultados

6. RESULTADOS:

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS ENDOCARDITIS INFECCIOSAS CON COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

De los 793 pacientes con EI atendidos en nuestro centro desde el año 2000 hasta 2015, un 20,3% presentaron una o más complicaciones neurológicas. En total se han recogido 181 complicaciones neurológicas en 161 pacientes, que se detallan a continuación:

Tabla 1. Complicaciones neurológicas registradas en los pacientes con EI (2000-2015)

| | N=161 |
|--|-------------|
| Vascular (Ictus) | 148 (91,9%) |
| Infarto cerebral | 97 (60,2%) |
| Hemorragia intracraneal | 40 (24,8%) |
| Infarto cerebral con TH* | 24 (14,9%) |
| AIT* | 24 (14,9%) |
| Cefalea | 6 (3,7%) |
| Meningitis | 4 (2,5%) |
| Meningoencefalitis | 4 (2,5%) |
| Encefalopatía | 3 (1,9%) |
| Espondilodiscitis | 3 (1,9%) |
| Crisis epilépticas | 3 (1,9%) |
| Síndrome confusional | 3 (1,9%) |
| Absceso cerebral | 2 (1,2%) |
| Absceso medular espinal | 1 (0,6%) |
| Aneurisma cerebral | 1 (0,6%) |
| Somnolencia por sepsis vs. Encefalopatía | 1 (0,6%) |
| Cerebritis temporal izquierda | 1 (0,6%) |
| Espondilodiscitis con absceso epidural | 1 (0,6%) |

* TH: transformación hemorrágica; AIT: ataque isquémico transitorio

6.1.1. Características basales

La edad media fue de 61,5 años, mayoritariamente fueron varones y tenían una comorbilidad medida por el índice de Charlson de 2 (1-4).

El 71,9% de los casos se produjeron sobre válvula nativa y se afectaron fundamentalmente las del lado izquierdo. La presencia de vegetaciones fue muy frecuente (84%) y el tamaño medio de las mismas fue de 14,6 mm . Así mismo, hubo un porcentaje nada desdeñable (40,8%) de vegetaciones múltiples (≥ 2). Las EI con complicaciones neurológicas del lado derecho del corazón fueron inusuales (3,1%) y tan sólo se registró una sobre marcapasos documentada en el año 2008, que tuvo como complicación neurológica un AIT.

Tal y como puede apreciarse en la tabla 2, estafilococos y estreptococos fueron los microorganismos más frecuentemente detectados, siendo el agente causal más común *S. aureus*. *S.aureus* fue además el asociado a mayor mortalidad (63,5% de los casos), mientras que las EI por estreptococos presentaron mejor pronóstico (36,7%).

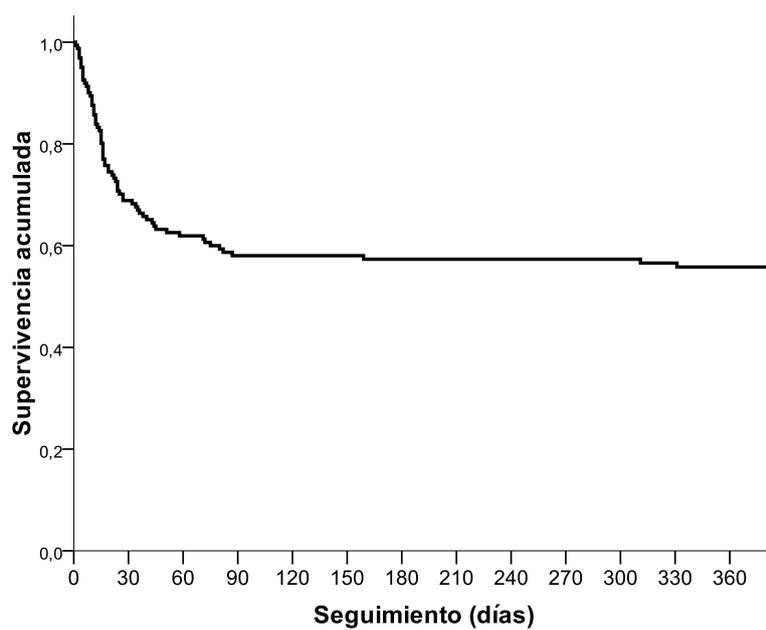
Tabla 2. Etiología de las EI con complicaciones neurológicas

| Microorganismo | N (%) |
|-----------------------------------|------------|
| <i>S.aureus</i> | 52 (32,3%) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 49 (30,5%) |
| -Grupo bovis | 8 (5%) |
| -Grupo viridans | 23 (14,3%) |
| -Otros | 18 (11,2%) |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 16 (9,9%) |
| Estafilococos coagulasa negativos | 17 (10,6%) |
| Otros* | 20 (12,4%) |

* Otros incluye: grupo HACEK, MAI: *Mycobacterium avium intracellulare* y hongos: *Aspergillus* spp.

Dado que el hospital es un centro de referencia, prácticamente la mitad de los casos fueron derivados de otros centros (44,7%), tanto de hospitales terciarios como comarcales. También el mismo porcentaje de pacientes (44,7%) hubo de ser sometido a cirugía cardiaca, la mayoría durante el primer mes (39,5%). Aproximadamente un tercio de los pacientes se encontraban anticoagulados previamente al evento neurológico y un 47,8% de los pacientes con complicaciones neurológicas fallecieron. La mediana de seguimiento fue de 243 días (RIQ: 17-727) y la tasa de supervivencia del global de pacientes con complicaciones neurológicas fue del 68,9% al primer mes, del 58% a los 3 meses y del 55,8% al año de seguimiento, tal y como se refleja en el gráfico.

Figura 1. Curva de supervivencia de las EI con complicaciones neurológicas



En la página siguiente se resumen las principales características del global de pacientes con EI y complicaciones neurológicas. La comorbilidad descrita es la definida en relación a la puntuación del índice de Charlson. (Tabla 6 Anexos)

Tabla 3. Análisis descriptivo del total de la muestra de EI con complicaciones neurológicas

| | | N=161 |
|---|---------------------------|-------------|
| Edad | | 61,5±15,8 |
| Sexo (Varón) | | 117 (72,7%) |
| Índice de Charlson | | 2 (1-4) |
| Comorbilidad | Ausencia (0-1) | 59 (36,6%) |
| | Baja (2) | 39 (24,2%) |
| | Alta (>=3) | 63 (39,1%) |
| Anticoagulación previa | | 56 (34,8%) |
| Antiagregación previa | | 25 (15,5%) |
| Procedencia | HUVH | 89 (55,3%) |
| | Otro hospital terciario | 35 (21,7%) |
| | Hospital de 2º nivel | 37 (23,0%) |
| <i>S. aureus</i> | | 52 (32,3%) |
| Tipo EI | Nativa | 115 (71,9%) |
| | Protésica | 45 (28,1%) |
| El protésica mecánica | | 30 (18,6%) |
| El protésica biológica | | 15 (9,3%) |
| Tipo de válvula afectada | Aórtica | 62 (38,5%) |
| | Mitral | 67 (41,6%) |
| | Mitral-Aórtica | 19 (11,8%) |
| | Tricúspide | 5 (3,1%) |
| | Mitral-Aórtica-Tricúspide | 1 (0,6%) |
| | Izquierda | 6 (3,7%) |
| | CIV* | 1 (0,6%) |
| Presencia de vegetaciones | | 126 (84,0%) |
| Localización vegetaciones | No | 24 (16,1%) |
| | Sí, sobre válvula nativa | 95 (63,8%) |
| | Sí, sobre protésica | 30 (20,1%) |
| Nº de vegetaciones | 1 | 64 (43,5%) |
| | 2 | 34 (23,1%) |
| | ≥3 | 26 (17,7%) |
| Tamaño vegetación | | 14,6±6,9 |
| Complicación vascular (ictus) | | 148 (91,9%) |
| Latencia inicio antibiótico a complicación (días) | | 0 (-5 – 8) |
| Intervención quirúrgica | | 72 (44,7%) |
| Mortalidad global | | 77 (47,8%) |

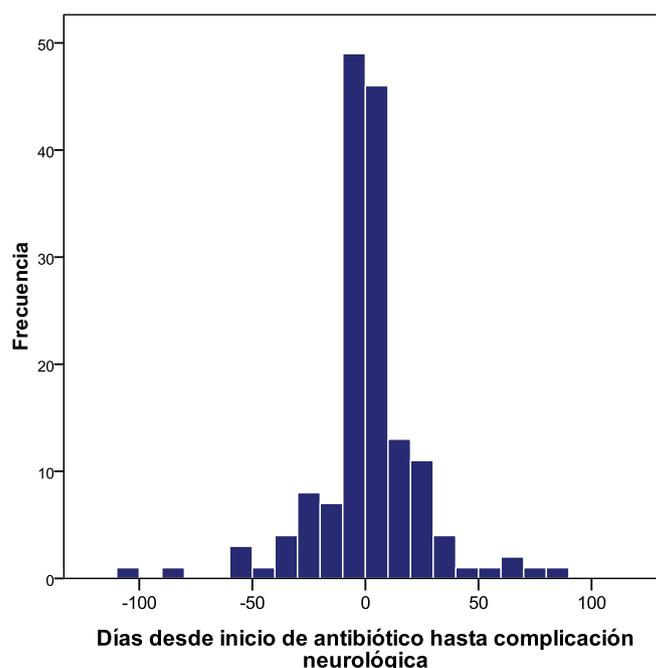
*CIV: comunicación interventricular

La complicación neurológica más frecuente fue el ictus, responsable de más del 90% de los casos y, como se había descrito en la tabla 1, lo es a expensas del ictus isquémico, representado por el infarto cerebral (60,2%) y el AIT (14,9%). La hemorragia intracerebral ocurrió en una cuarta parte de los pacientes, si bien si se contabilizaran las transformaciones hemorrágicas (TH) de un infarto isquémico previo, obtendríamos un 15% adicional. Las complicaciones neurológicas no vasculares o infecciosas en su conjunto (meningitis, meningoencefalitis, cerebritis o abscesos) fueron las siguientes en frecuencia (en total un 9,9%, de los cuales abscesos cerebrales fueron un 1,2% y medulares otro 1,2%). Los aneurismas cerebrales tan sólo se objetivaron en un 0,6% del global de los pacientes. No fue infrecuente que un mismo paciente presentara más de una complicación; de hecho un 10,6% presentaron más de una complicación neurológica (vascular y no vascular o dos no vasculares distintas). En este caso “vascular” podía incluir varias complicaciones de dicha índole a la vez, lo cual ocurrió en un 8,1% del total (hay que tener en cuenta que todos ellos fueron recogidos en el periodo de 2013 a 2014, donde representaban un 27,9%).

Para establecer el diagnóstico de dichas complicaciones se utilizaron técnicas de TC y RM craneal o medular según procediera. A un 50% de los pacientes se les realizó una TC, a un 12,2% una RM y a un 32,1% ambas exploraciones.

Cabe reseñar que, coincidiendo con los hallazgos de otros grupos clínicos, las complicaciones neurológicas acontecieron como debut de la EI o en los primeros días del diagnóstico y tratamiento antibiótico efectivo. Tal y como se observa en la siguiente figura, la mitad de los pacientes ya recibían tratamiento antibiótico antes de la complicación.

Figura 2. Tiempo desde inicio del antibiótico hasta la complicación neurológica



6.1.2 Complicaciones vasculares

Un total de 148 pacientes presentaron complicaciones cerebrovasculares, las cuales se detallan a continuación:

Tabla 4. Complicaciones neurológicas vasculares de los pacientes con EI

| | N=148 |
|--------------------------------------|------------|
| Infarto cerebral | 97 (65,5%) |
| Hemorragia intracraneal ¹ | 40 (27,0%) |
| Infarto cerebral con TH ² | 24 (16,2%) |
| AIT | 24 (16,2%) |

¹ Hemorragia intracraneal incluye hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea

² TH: transformación hemorrágica

La gran mayoría presentó un infarto cerebral (65,5%) y un 27% una hemorragia intracraneal. La combinación de más de una complicación vascular ocurrió en el 8,1% de los casos. Un 4,7% tuvieron un AIT previo al infarto cerebral y un 4,1% combinaron hemorragia intracraneal e infarto isquémico. Las hemorragias relacionadas con la anticoagulación fueron 21 (14,2%) y las hemorragias subaracnoideas (HSA) debidas a aneurismas se registraron en 2 pacientes. En uno debutó como cefalea y en otro como disminución de nivel de conciencia y focalidad aguda.

De los 148 pacientes, 105 se registraron en el periodo 2000-2012 y 43 en el periodo 2013-2015. Esto significa que el 18,6% (105/566) de los pacientes del primer periodo y el 18,9% (43/227) del segundo presentaron una complicación vascular. La mediana de seguimiento fue de 154 días (RIQ: 16,5-674). A continuación se muestran las principales características del global de pacientes. (Tabla 5)

Tabla 5. Análisis descriptivo del total de la muestra de EI con ictus

| | | N=148 |
|---|-------------------------|-------------|
| Edad | | 60,9±16,0 |
| Sexo (Varón) | | 110 (74,3%) |
| Índice de Charlson | | 2 (1-4) |
| Comorbilidad | Ausencia (0-1) | 54 (36,5%) |
| | Baja (2) | 37 (25,0%) |
| | Alta (>=3) | 57 (38,5%) |
| Diabetes Mellitus | | 36 (24,3%) |
| Anticoagulación previa | | 53 (35,8%) |
| Antiagregación previa | | 23 (15,5%) |
| Procedencia | HUVH | 79 (53,4%) |
| | Otro hospital terciario | 32 (21,6%) |
| | Hospital de 2º nivel | 37 (25,0%) |
| <i>S. aureus</i> | | 44 (29,7%) |
| Tipo EI | Nativa | 103 (70,1%) |
| | Protésica | 44 (29,9%) |
| El protésica mecánica | | 29 (19,6%) |
| El protésica biológica | | 15 (10,1%) |
| Tipo de válvula afectada | Aórtica | 55 (37,2%) |
| | Mitral | 61 (41,2%) |
| | Mitral-Aórtica | 19 (12,8%) |
| | Tricúspide | 5 (3,4%) |
| | Mitral-Aórtica-Tric. | 1 (0,7%) |
| | Izquierda | 6 (4,1%) |
| | CIV | 1 (0,7%) |
| Presencia de vegetaciones | | 117 (85,4%) |
| Nº de vegetaciones | 1 | 59 (44,0%) |
| | 2 | 30 (22,4%) |
| | ≥3 | 26 (19,4%) |
| Tamaño vegetación | | 14,7±7,1 |
| Valva anterior | | 38 (36,2%) |
| Valva posterior | | 26 (24,8%) |
| Latencia inicio antibiótico a complicación (días) | | 0 (-4 – 8) |
| Intervención quirúrgica | | 67 (45,3%) |
| Mortalidad global | | 27 (18,24%) |

Como se observa en la tabla, la media de edad fue 1 año más joven que si se contabilizan todas las complicaciones neurológicas (60,9 años) hubo un predominio de hombres. La comorbilidad categorizada por el índice de Charlson fue alta en el 38,5% de los pacientes, un 24,3% eran diabéticos, un 35,8% se encontraban previamente anticoagulados y un 15,5% antiagregados. *S. aureus* fue responsable de los ictus por EI en casi un tercio de los casos. Casi todos (70%) padecían una EI sobre válvula nativa, la válvula afectada fue generalmente la mitral (41,2%) o la aórtica (37,2%) y la presencia de vegetaciones fue muy elevada (85,4%), siendo el tamaño medio de las mismas de 14,7 mm. Como en el apartado anterior, se sigue verificando que las complicaciones vasculares acontecen al inicio de la enfermedad. El 45% hubo de ser sometido a cirugía cardíaca, mayoritariamente de forma precoz (en el primer mes el 39,9%) y un total de 27 pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento.

Tan sólo 3 pacientes con ictus isquémico fueron tratados con trombectomía; uno de ellos falleció y dos evolucionaron a un mRS3 en el seguimiento. Un único paciente fue tratado con trombólisis endovenosa dado que fue la forma de presentación y la sospecha de EI se estableció posteriormente, con resultado de incapacidad funcional (mRS 5). Ninguno de los sometidos a neurointervencionismo o trombólisis presentó una TH tras el procedimiento. Uno de los que presentó HSA aneurismática fue así mismo tratado endovascularmente del aneurisma cerebral, sin incidencias y con buena evolución (mRS 1).

6.2. COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ANTES Y DESPUÉS DE LA INCORPORACIÓN REGLADA DE NEUROLOGÍA AL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

6.2.1. Características basales

En el primer periodo 108 (19,1%) pacientes con EI tuvieron complicaciones neurológicas mientras que en el segundo fueron 53 (23,3%). En la tabla 6 se detalla la comparación de las principales características clínicas entre ambos periodos:

Tabla 6. Comparación de las características clínicas más relevantes entre ambos periodos

| | Periodo | | P |
|--------------------|----------------------|---------------------|--------------|
| | 2000-2012 (n=108) | 2013-2015 (n=53) | |
| Edad | 61,1±16,0 | 62,4±15,5 | 0,614 |
| Sexo (Varón) | 80 (74,1%) | 37 (69,8%) | 0,568 |
| Índice de Charlson | 2 (0-3) | 2 (2-4) | 0,002 |

| | | | | |
|---|-----------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| | Ausencia (0-1) | 50 (46,3%) | 9 (17,0%) | |
| Comorbilidad | Baja (2) | 21 (19,4%) | 18 (34,0%) | 0,003 |
| | Alta (≥ 3) | 37 (34,3%) | 26 (49,1%) | |
| Diabetes mellitus | | 26 (24,1%) | 14 (26,4%) | 0,747 |
| Anticoagulación previa | | 35 (32,4%) | 21 (39,6%) | 0,366 |
| Antiagregación previa | | 12 (11,1%) | 13 (24,5%) | 0,027 |
| Procedencia | HUVH | 56 (51,9%) | 33 (62,3%) | |
| | Otro hospital terciario | 23 (21,3%) | 12 (22,6%) | 0,239 |
| | Hospital 2º nivel | 29 (26,9%) | 8 (15,1%) | |
| <i>S. aureus</i> | | 36 (33,3%) | 16 (30,2%) | 0,688 |
| Tipo EI | Nativa | 84 (78,5%) | 31 (58,5%) | 0,008 |
| | Protésica | 23 (21,5%) | 22 (41,5%) | |
| El protésica mecánica | | 19 (17,6%) | 11 (20,8%) | 0,628 |
| El protésica biológica | | 4 (3,7%) | 11 (20,8%) | <0,001 |
| Válvula aórtica | | 47 (43,5%) | 35 (66,0%) | 0,007 |
| Válvula mitral | | 68 (63,0%) | 19 (35,8%) | 0,001 |
| Presencia de vegetaciones | | 90 (90,9%) | 36 (70,6%) | 0,001 |
| Localización vegetaciones | No | 9 (9,2%) | 15 (29,4%) | |
| | Sí, sobre válvula nativa | 71 (72,4%) | 24 (47,1%) | 0,002 |
| | Sí, sobre válvula protésica | 18 (18,4%) | 12 (23,5%) | |
| Nº de vegetaciones | 1 | 45 (51,1%) | 19 (52,8%) | |
| | 2 | 25 (28,4%) | 9 (25,0%) | 0,391 |
| | ≥ 3 | 18 (20,5%) | 8 (22,2%) | |
| Tamaño vegetación | | 14 \pm 7,4 | 15,4 \pm 6,2 | 0,230 |
| Valva anterior mitral | | 30 (37,0%) | 9 (28,1%) | 0,369 |
| Valva posterior mitral | | 24 (29,6%) | 6 (18,8%) | 0,238 |
| Complicación vascular (ictus) | | 105 (97,2%) | 43 (81,1%) | 0,001 |
| Más de una complicación neurológica | | 8 (7,4%) | 9 (17%) | 0,063 |
| Latencia inicio antibiótico a complicación (días) | | -1 (-6 - 7) | 0 (-3 - 9,5) | 0,130 |
| Neuroimagen: | | | | |
| No TC/RM | | 9 (8,7%) | 0(0%) | |
| TC | | 62 (59,6%) | 16 (30,8%) | <0,001 |
| RM | | 5 (4,8%) | 14 (26,9%) | |
| TC y RM | | 28 (26,9%) | 22 (42,3%) | |
| Intervención quirúrgica | | 48 (44,4%) | 24 (45,3%) | 0,920 |
| Fibrinolisis | | 0 (0%) | 1 (1,9%) | 0,329 |
| Neurointervencionismo | | 0 (0%) | 3 (5,7%) | 0,034 |

Al comparar los pacientes atendidos entre los años 2000-2012 y 2013-2015 se observa que la edad y la distribución por sexos fue similar.

Sin embargo, como dato relevante, los pacientes del segundo periodo se diferenciaban de los del primero en que tenían una mayor comorbilidad ($p=0,002$), representada por un mayor porcentaje de pacientes con índice de Charlson > 2 (19,4% en el primer periodo vs. 34% en el segundo; $p=0,003$) y especialmente ≥ 3 , definido como comorbilidad alta (34,3% en el primer periodo vs. 49,1% en el segundo; $p=0,003$). [figuras 3 y 4].

Figura 3. Comparación del índice de Charlson categorizado entre periodos

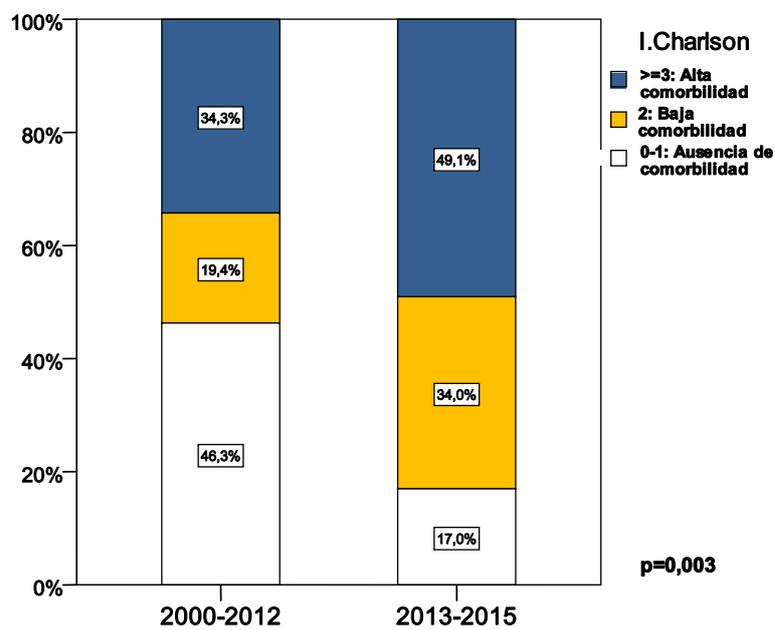
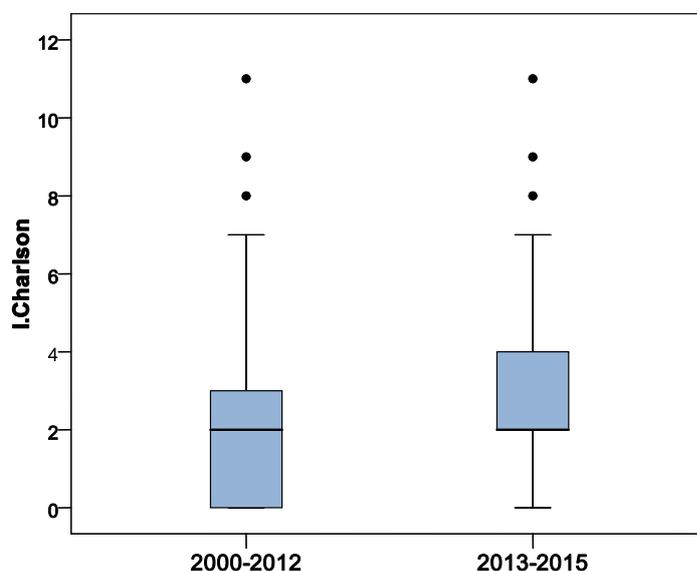


Figura 4. Distribución del índice de Charlson categorizado en ambos periodos



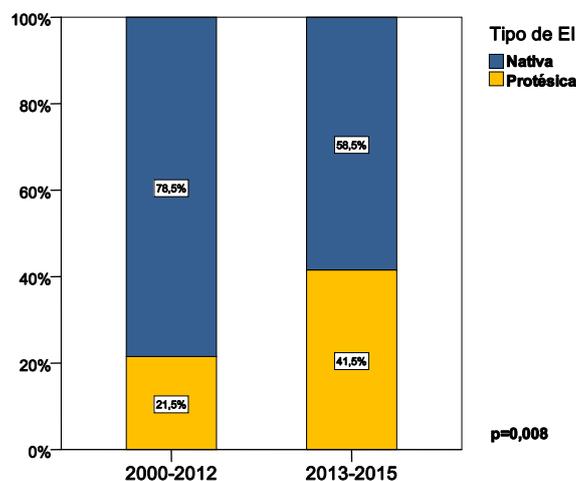
El número de pacientes previamente anticoagulado fue equiparable en ambos períodos pero no resultó así en cuanto a los pacientes previamente antiagregados, que fueron más frecuentes a partir del 2013 (11,1% en el periodo 2000-2012 vs. 24,5% en el segundo periodo; $p=0,027$).

La cirugía en los abscesos cerebrales se empleó en uno de los casos, en el periodo más reciente (y con resultado de mRS 0 en el seguimiento).

La frecuencia de ingresos desde otros hospitales se mantuvo sin cambios a lo largo de ambos periodos al igual que el microorganismo causal más común (*S. aureus*).

En cuanto a las características de los episodios de EI, también se observaron ciertas diferencias. Una de las más relevantes es que, aunque siguen siendo más frecuentes las EI nativas, el porcentaje de EI sobre válvula protésica fue significativamente superior en el periodo 2013-2015 (41,5% vs. 21,5%; $p=0,008$) [figura 5], fundamentalmente a expensas de las prótesis biológicas (20,8% vs. 3,7%; $p<0,001$). La infección ocurrió más en la válvula aórtica en este segundo periodo ($p=0,007$). Es posible presumir que estos resultados se explican por el cambio epidemiológico acontecido en los últimos años. La EI se produce en la actualidad sobre valvulopatías degenerativas, siendo la más frecuente de éstas la aórtica. Esta entidad es más común en ancianos, a los que por edad se les suelen colocar prótesis biológicas. Por otro lado, se detectó una mayor presencia de vegetaciones en el periodo 2000-2012 frente al 2013-2015 ($p=0,001$), posiblemente también por haber en ese primer periodo más EI nativas, en las que ocurren más las vegetaciones frente a las EI protésicas, donde la afectación perivalvular es la norma y se producen menos vegetaciones. No obstante, el tamaño y la localización de las vegetaciones, no varió.

Figura 5. Comparación tipo de EI entre periodos



Tampoco se modificó el tiempo entre el inicio de antibioterapia efectiva y la complicación neurológica ni el porcentaje de pacientes que precisaron recambio valvular.

Sí que varió, sin embargo, el número relativo de pacientes con ictus, que fue un 16% menor tras la incorporación de Neurología al equipo multidisciplinar ($p=0,001$), probablemente por la mayor detección de complicaciones no vasculares. Cabe añadir que hubo una tendencia a una mayor frecuencia de los pacientes en padecer más de una complicación neurológica (7,4% en el periodo de 2000 a 2012 vs. 17% de 2013 a 2015, $p=0,063$), atribuible también a la mayor detección de complicaciones tras la incorporación de la neuróloga al equipo.

En relación con las técnicas de neuroimagen empleadas para el diagnóstico de las complicaciones neurológicas, se observó como en el periodo 2000-2012 se realizó TC en el 59,6% de los pacientes, RM en el 4,8% y en el 26,9% tanto TC como RM; mientras que desde el 2013 al 2015, se realizaron TC/angioTC/TC multimodal en el 30,8% de los casos, RM/angioRM en el 26,9% y ambas técnicas (TC y RM) en el 42,3% ($p < 0,001$). Cuando se solicitaron ambas pruebas normalmente en fase aguda se empleó la TC y para una mejor categorización de la imagen previa a decisiones terapéuticas la RM. En un 8,7% de los casos en el primer periodo y en un 0% en el segundo no se realizó ninguna prueba radiológica. Es decir, en el segundo periodo se realizaron más estudios de RM y combinados que en el primero.

Además, fue en este periodo reciente cuando se realizaron los tratamientos de reperfusión descritos en el apartado 6.1.2 (una trombolisis sistémica y tres trombectomías cerebrales). Ello se explica tanto por una mayor presencia de Neurología en el equipo como por una mayor experiencia en el centro para la realización de procedimientos de neurointervencionismo.

Con respecto a la necesidad de intervención quirúrgica cardíaca, hubo un total de 72 pacientes con EI y complicaciones neurológicas que la precisaron (44,7%). En ambos periodos se intervinieron un porcentaje similar. Los factores asociados a la misma fueron el índice de Charlson, siendo en este caso los que menor índice tenían los que se sometieron a la cirugía ($p=0,036$); los que provenían de otro centro (en este caso, seguramente haya un sesgo de selección ya que se trata de pacientes derivados para valoración quirúrgica; $p < 0,001$) y la presencia de vegetaciones ($p=0,007$). La mediana en días hasta la intervención fue de 12,5 días (RIQ 5-27) del 2000-2012 y de 23,5 (RIQ 11,5-49) 2013-2105 ($p=0,035$); esta diferencia puede obedecer en parte a la mayor complejidad de los pacientes atendidos en el segundo periodo.

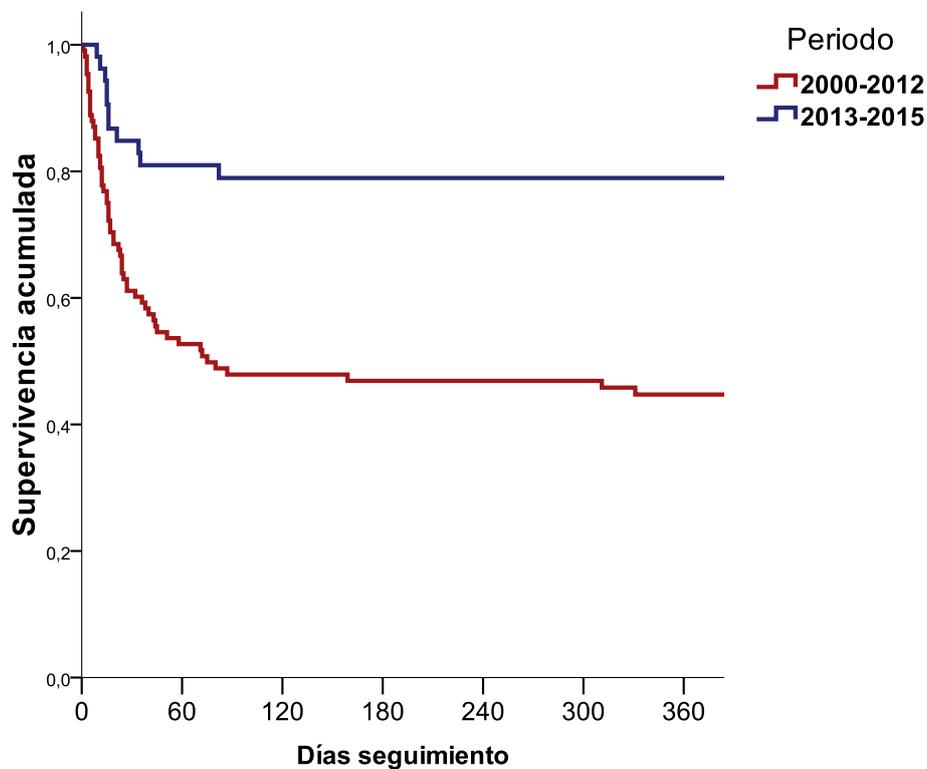
6.2.2. Evolución

Un total de 77 (47,8%) pacientes con EI y complicaciones neurológicas fallecieron durante el seguimiento. Sin embargo, el índice de mortalidad fue muy diferente entre los periodos que se están comparando (62% vs 18,9%; $p < 0,001$). Así, la supervivencia en el periodo más actual fue claramente más alta que en 2000-2012:

| | | Supervivencia | | | P |
|---------|-----------|---------------|---------|-------|--------|
| | | 1mes | 3 meses | 1 año | |
| Periodo | 2000-2012 | 61,1% | 47,9% | 44,7% | <0,001 |
| | 2013-2015 | 84,9% | 79,0% | 79,0% | |

Casi todos los fallecimientos se produjeron en los 2-3 primeros meses de seguimiento en ambos periodos.

Figura 6. Comparación de la supervivencia entre los diferentes periodos



Se analizaron los factores que podían asociarse a mortalidad y, como se resumen en la tabla 7, se observó que el período en el que se hubiera producido la EI ($p=0,001$), la edad ($p=0,001$), el índice de Charlson más elevado ($p=0,001$), la diabetes mellitus ($p=0,004$), la procedencia ($p=0,002$), la etiología por *S.aureus* ($p=0,020$), el mayor número de vegetaciones ($p=0,023$) y que éstas estuvieran en la valva anterior de la mitral ($p=0,044$) eran factores asociados con la mortalidad.

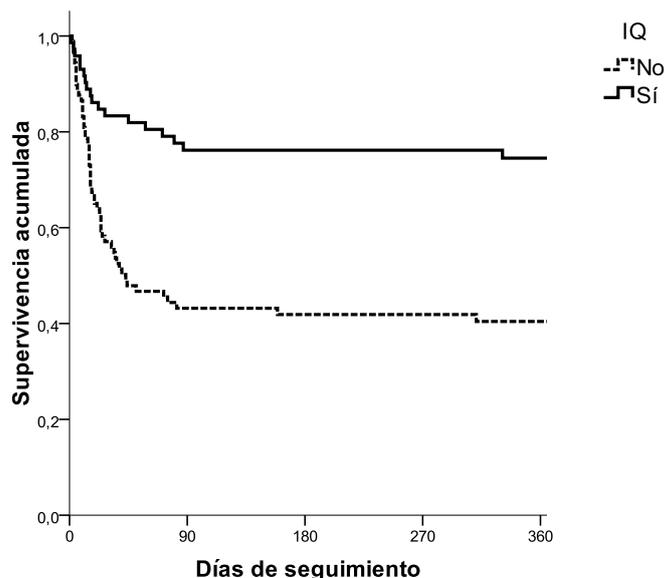
En cuanto a la procedencia de otro centro, se observó que fallecieron más los que acuden directamente. Es posible que haya un sesgo en este sentido, dado que los pacientes más graves no sean trasladados y fallezcan en sus hospitales.

Tabla 7. Factores asociados a mortalidad

| | | Mortalidad seguimiento | | P |
|---|-------------------------|------------------------|---------------|--------|
| | | No (n=84) | Sí (n=77) | |
| Periodo | 2013-2015 | 41 (48,8%) | 12 (15,6%) | <0,001 |
| | 2000-2012 | 43 (51,2%) | 65 (84,4%) | |
| Edad | | 57,6±15,5 | 65,7±15,1 | 0,001 |
| Sexo (Varón) | | 61 (72,6%) | 56 (72,7%) | 0,926 |
| Índice de Charlson | | 2 (0-3) | 2 (1-4) | <0,001 |
| Comorbilidad | Ausencia (0-1) | 38 (45,2%) | 21 (27,3%) | 0,001 |
| | Baja (2) | 21 (25,0%) | 18 (23,4%) | |
| | Alta (≥3) | 25 (29,8%) | 38 (49,4%) | |
| Diabetes mellitus | | 14 (16,7%) | 26 (33,8%) | 0,004 |
| Anticoagulación previa | | 25 (29,8%) | 31 (40,3%) | 0,214 |
| Antiagregación previa | | 15 (17,9%) | 10 (13,0%) | 0,768 |
| Procedencia | HUVH | 38 (45,2%) | 51 (66,2%) | 0,020 |
| | Otro hospital terciario | 24 (28,6%) | 11 (14,3%) | |
| | Hospital 2º nivel | 22 (26,2%) | 15 (19,5%) | |
| <i>S. aureus</i> | | 19 (22,6%) | 33 (42,9%) | 0,002 |
| Tipo EI | Nativa | 62 (74,7%) | 53 (68,8%) | 0,533 |
| | Protésica | 21 (25,3%) | 24 (31,2%) | |
| El protésica mecánica | | 12 (14,3%) | 18 (23,4%) | 0,219 |
| El protésica biológica | | 9 (10,7%) | 6 (7,8%) | 0,566 |
| Válvula aórtica | | 45 (53,6%) | 37 (48,1%) | 0,326 |
| Válvula mitral | | 44 (52,4%) | 43 (55,8%) | 0,577 |
| Presencia de vegetaciones | | 71 (87,7%) | 55 (79,7%) | 0,193 |
| Localización vegetaciones | No | 10 (12,5%) | 14 (20,3%) | 0,397 |
| | Sí, válvula nativa | 55 (68,8%) | 40 (58,0%) | |
| | Sí, válvula protésica | 15 (18,8%) | 15 (21,7%) | |
| Nº de vegetaciones | 1 | 29 (41,4%) | 35 (64,8%) | 0,023 |
| | 2 | 29 (34,3%) | 10 (18,5%) | |
| | ≥3 | 17 (24,3%) | 9 (16,7%) | |
| Tamaño vegetación | | 14,9±6,8 | 13,7±7,1 | 0,391 |
| Valva anterior | | 29 (43,3%) | 10 (21,7%) | 0,044 |
| Valva posterior | | 16 (23,9%) | 14 (30,4%) | 0,406 |
| Complicación vascular (ictus) | | 76 (90,5%) | 72 (93,5%) | 0,533 |
| Latencia inicio antibiótico a complicación (días) | | -1 (-8 - 1) | 0 (-3 - 10,5) | 0,849 |

Un factor especialmente descrito como asociado a la mortalidad y que se describe a continuación por su especial relevancia es la realización de **cirugía cardíaca**. En nuestra serie, los pacientes con complicaciones neurológicas que se intervinieron quirúrgicamente tienen una mejor supervivencia que los que no ($p < 0,001$):

Figura 7. Curvas de supervivencia según intervención quirúrgica



Además, en un análisis multivariante se observó que la intervención quirúrgica se asocia de forma independiente a la mortalidad, como se refleja en la tabla:

Tabla 8. Análisis multivariante de mortalidad

| Variables | HR (I.C. 95%) | p |
|-------------------------------------|---------------------|--------|
| Periodo (2000-2012) | 4,053 (2,159-7,608) | <0,001 |
| Edad | 1,027 (1,010-1,045) | 0,002 |
| <i>S. aureus</i> | 1,940 (1,219-3,087) | 0,005 |
| No procedencia de otro centro | 1,758 (1,046-2,954) | 0,007 |
| Comorbilidades (Índice de Charlson) | 1,405 (1,059-1,863) | 0,018 |
| No intervención quirúrgica | 1,886 (1,128-3,151) | 0,015 |

Con todo ello, la mortalidad es mucho menor entre los pacientes con EI y complicaciones neurológicas durante el periodo 2013-2015. Estos resultados siguen siendo altamente significativos tras realizar un análisis multivariante ajustado mediante un modelo de regresión de Cox, donde se puede observar que esta asociación se produce

independientemente de otros factores que contribuyen a una mayor mortalidad, como la edad, el agente causal de la EI (*S. aureus*) y la mayor comorbilidad de los pacientes.

Por tanto, la incorporación de Neurología al equipo multidisciplinar mejora de forma significativa e independiente el pronóstico de los pacientes con EI y complicaciones neurológicas.

6.2.3. Comparación entre ambos periodos de las complicaciones vasculares

Dado que las complicaciones vasculares son las más frecuentes, las que mayor morbimortalidad ocasionan y que su tratamiento ha experimentado una importante evolución en las últimas décadas, se consideró interesante analizar las diferencias pronósticas a raíz de la incorporación de Neurología en el comité de EI.

En términos globales, las diferencias basales entre ambos periodos, 2000-2012, donde se produjeron 105 complicaciones vasculares y 2013-2015 donde hubo 43 ictus fueron similares a las encontradas en la evaluación del conjunto de complicaciones neurológicas.

En el periodo 2013-2015, el índice de Charlson fue más elevado ($p < 0,001$), el porcentaje de pacientes antiagregados mayor (25,6% vs. 11,4%; $p = 0,031$), hubo un mayor número de pacientes con EI sobre prótesis cardiacas (48,8% vs. 22,1%; $p = 0,001$), a expensas de prótesis biológicas (25,6% vs. 3,8%; $p < 0,001$) y de localización aórtica (65,1% vs. 44,8%; $p = 0,025$) o mitral (37,2% vs. 61,9%; $p = 0,006$). Sin embargo, hubo menor presencia de vegetaciones (73,2% vs. 90,6%; $p = 0,008$), tal y como acontecía al analizar todas las complicaciones neurológicas. Así mismo, observamos que se tardó menos en instaurar el tratamiento antibiótico. En el primer periodo, la complicación neurológica ocurría de mediana -1 (-6 -8) días antes de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado mientras que en el segundo se instauraba el día de la complicación [0 (-2 -10) días] ($p = 0,043$).

Existieron también diferencias en el subtipo de ictus, de forma que en el segundo periodo hubo más ictus isquémicos [36 (83,7%) vs 61 (58,1%); $p = 0,003$] y más infartos cerebrales con transformación hemorrágica. Los porcentajes de hemorragia intracraneal [12 (27,9%) vs. 28 (26,7%); $p = 0,877$] y de AIT [8 (18,6%) vs. 16 (15,2%)] no mostraron diferencias significativas en ambos periodos. Hubo 7 pacientes (4,7% del global) que tuvieron un AIT además del infarto cerebral, 6 (4,05% del global) con infarto y hemorragia intracerebral y 12 (8,1%) con más de una complicación cerebrovascular. Hay que reseñar que todas estas combinaciones se hallaron tan sólo en el periodo de 2013 a 2015, lo que sugiere que no se registraban las complicaciones tan meticulosamente en la etapa previa. Los tratamientos de reperfusión (una trombolisis sistémica, realizada sin conocimiento del diagnóstico de EI y 3 trombectomías) se realizaron también, como ya se ha referido previamente, en esta segunda etapa. En el primer periodo del total de 28 hemorragias, la mitad (50%) eran pacientes previamente anticoagulados y en el segundo periodo hubo 7 (58,3%) pacientes anticoagulados del total de 12 con esta complicación ($p = 0,565$).

Tampoco hubo diferencias en las secuelas al alta, catalogadas como sin déficit al alta, déficit leve-moderado (NIHSS hasta 15) o déficit grave (NIHSS>15) ($p=0,360$). El número de pacientes intervenidos fue similar en ambos grupos (44,8% de 2000 a 2012 vs. 46,5% de 2013 a 2015, $p=0,846$), si bien, como en el análisis global, se tardó más en realizar la intervención en el segundo periodo, con una mediana de 12 días (RIQ 5-27) vs. 25 días (RIQ 15-49); $p=0,013$, respectivamente.

La mortalidad entre los pacientes con EI e ictus fue del 18,24% y ésta se produjo al inicio de la enfermedad. La tasa de supervivencia del global fue del 68,8% al primer mes, del 57% a los 3 meses y del 54,6% al año de seguimiento. Los factores asociados a la mortalidad en el seguimiento fueron los mismos que en conjunto de las complicaciones neurológicas: periodo 2013-2105 ($p=0,001$), edad ($p<0,001$), índice de Charlson mayor ($p<0,001$), comorbilidad estratificada según el índice de Charlson ($p=0,002$), diabetes mellitus ($p=0,003$), procedencia ($p=0,011$), *S. aureus* ($p=0,002$), número de vegetaciones ($p=0,004$), si éstas están situadas en valva anterior ($p=0,019$) y como novedad, el déficit al alta según la escala NIHSS, de forma que déficits graves se asocian a mayor mortalidad ($p<0,001$):

| | | Éxito | | |
|-----------------|---------------|------------|------------|------------------|
| | | No | Sí | |
| | No | 42 (60,0%) | 18 (28,1%) | |
| Déficit al alta | Leve-moderado | 22 (31,4%) | 10 (15,6%) | <0,001 |
| | Grave | 6 (8,6%) | 36 (56,3%) | |

A pesar de que *a priori* por estudios previos se podría intuir que el tipo de ictus, isquémico o hemorrágico, puede tener una implicación en la mortalidad, no se encontró que tuviera relación con la misma (ni tan siquiera las hemorragias en pacientes anticoagulados).

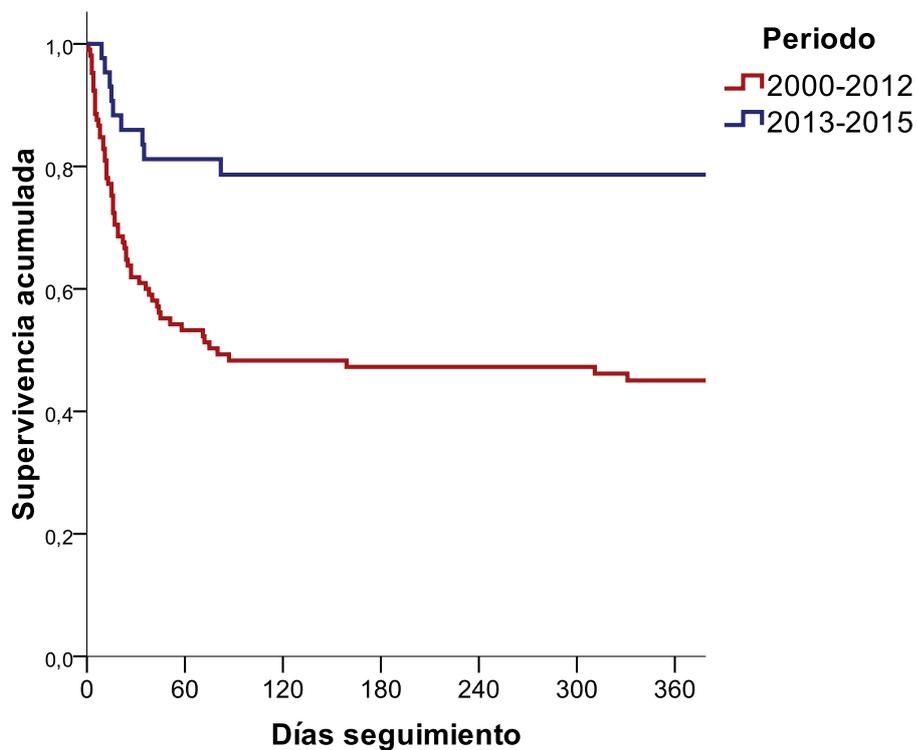
Como vimos al analizar las complicaciones neurológicas en general, la mortalidad es mucho menor entre los pacientes con complicaciones cerebrovasculares durante el periodo 2013-2015. Estos resultados siguen siendo altamente significativos tras realizar un análisis multivariante ajustado mediante un modelo de regresión de Cox, donde se puede observar que esta asociación se produce independientemente de otros factores que contribuyen a una mayor mortalidad, como la edad, *S. aureus* y la mayor comorbilidad de los pacientes.

Tabla 9. Factores asociados de forma independiente a mortalidad en las complicaciones vasculares (análisis multivariante)

| Variabes | HR (I.C. 95%) | P |
|------------------------------|---------------------|--------|
| Periodo (2000-2012) | 3,556 (1,787-7,077) | <0,001 |
| Edad | 1,030 (1,012-1,048) | 0,001 |
| <i>S. aureus</i> | 2,204 (1,352-3,591) | 0,002 |
| Procedencia de otro centro | 2,144 (1,272-3,614) | 0,004 |
| Comorbilidades (I. Charlson) | 1,378 (1,022-1,857) | 0,036 |

Así, como también se ha descrito para el global de complicaciones, los pacientes con ictus y EI presentan una mayor supervivencia en la actualidad ($p=0,001$). La supervivencia en el periodo más actual fue claramente más alta que en 2000-2012, tanto al mes (86,0% vs. 61,9%), a los 3 meses (78,7% vs. 48,3%), como al año de seguimiento (78,7% vs. 45,0%) y la mortalidad es precoz, en los 2-3 primeros meses de seguimiento.

Figura 8. Comparación de la supervivencia de los pacientes con ictus entre periodos



6.3. EVOLUCIÓN DE LAS ENDOCARDITIS INFECCIOSAS CON COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DURANTE EL PERIODO 2013-2105

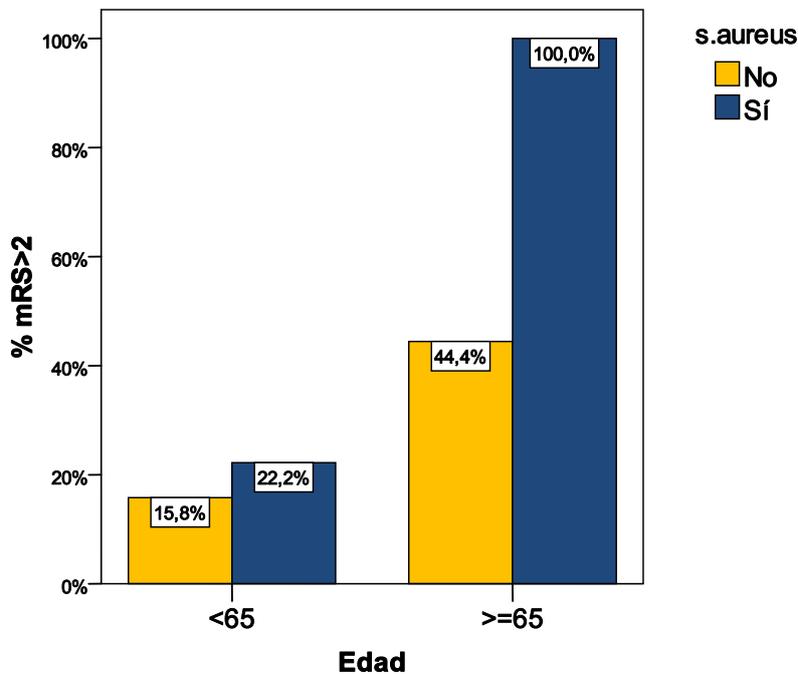
A partir de la entrada de Neurología en el equipo multidisciplinar en el año 2013, se han recogido datos de la gravedad del ictus de forma reglada utilizando la escala NIHSS y evaluando las secuelas funcionales a través de la escala de Rankin modificada (mRS).

6.3.1. Serie global

Del 2013 a 2015 evaluamos la situación funcional de los pacientes mediante la escala de Rankin durante el seguimiento. Hubo algo más de un tercio de los pacientes (34%) sin ninguna secuela (mRS=0) y casi dos tercios (62,3%) funcionalmente independientes (mRS ≤2). El 7,5% tuvieron mRS 1, 20,8% mRS 2, 11,3% mRS 3, 1,9% mRS 4, 1,9% mRS 5 y 22,6% mRS 6.

El análisis multivariante mediante regresión logística mostró como factores predictores independientes de la dependencia funcional (mRS > 2), la infección por *S.aureus* y la edad de los pacientes. Precisamente la combinación de estas dos variables ofreció un 100% de mal pronóstico durante el seguimiento.

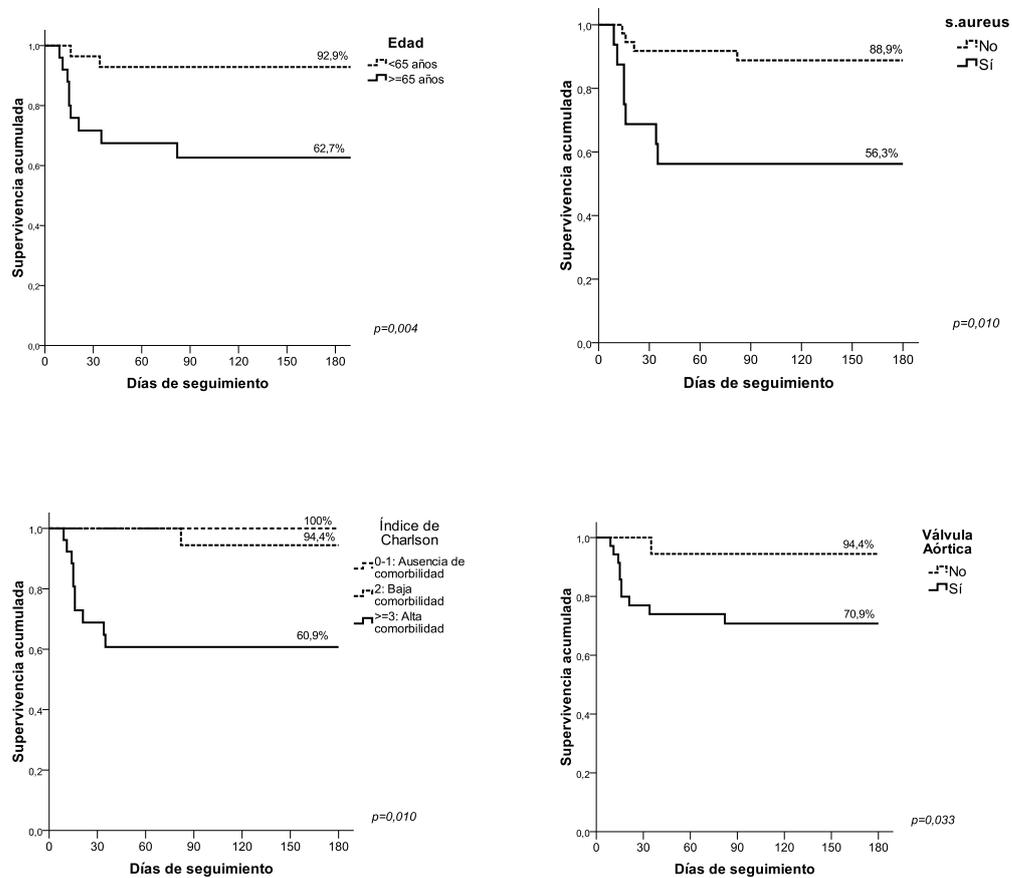
Figura 9. Combinación de la edad y la infección por *S.aureus* en relación con mRS>2



Durante el seguimiento, murieron 12 pacientes de los 53. La tasa de supervivencia del global de pacientes con complicaciones neurológicas fue del 84,9% al primer mes y del 79% a los 3 meses y al año de seguimiento.

Tras realizar un análisis multivariante mediante regresión de Cox, se obtuvieron como factores predictores independientes de mortalidad: la edad [HR(IC 95%)= 1,107 (1,027-1,194), p=0,008], la infección por *S. aureus* [HR(IC 95%)= 40,738 (6,091-272,5), p<0,001], la mayor comorbilidad [HR(IC 95%)= 5,602 (1,320-23,770), p=0,019] y la EI sobre válvula aórtica [HR(IC 95%)= 16,528 (1,553-175,883), p=0,020].

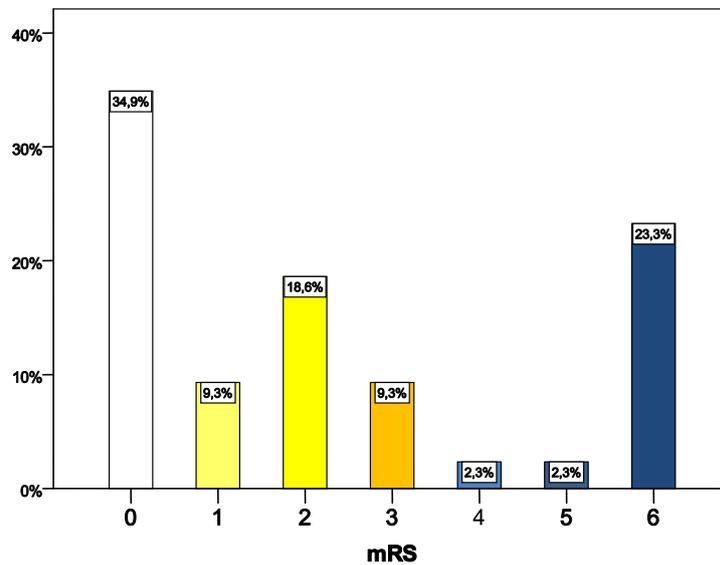
Figura 10. Curvas Kaplan Meier de las variables asociadas de forma independiente a la mortalidad (2013-2015)



6.3.2. Complicaciones vasculares

Los pacientes evaluados en el periodo 2013-2015 (n=43) presentaban una puntuación media en la escala NIHSS de 2 (0-9,5) en la fase aguda del evento y de 0 (0-4) al alta hospitalaria y un mRS 2 (0-5) al finalizar el seguimiento. Concretamente, la distribución de los pacientes según la mRS fue la que sigue:

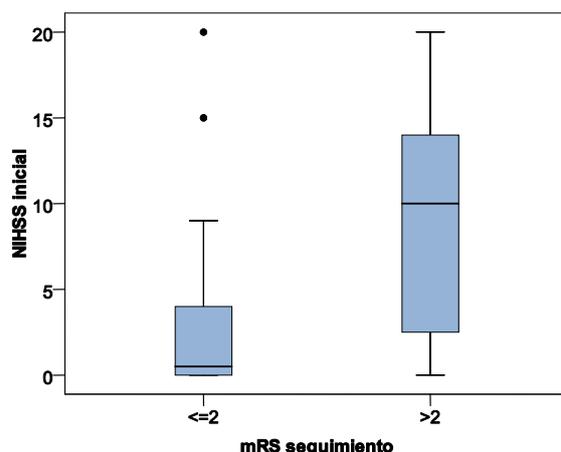
Figura 11. Escala de Rankin modificada de los pacientes en el seguimiento (2013-2015)



Se observa que hubo un 34,9% de pacientes que están funcionalmente perfectos, sin ninguna secuela (mRS=0), siendo la mayoría de los pacientes (62,8%) funcionalmente independientes (mRS≤2). Un total de 16 (37,2%) son funcionalmente dependientes o han fallecido durante el seguimiento (mRS>2), esto es, tienen un mal pronóstico funcional.

Los posibles factores que se hallaron asociados a un mal pronóstico funcional fueron la edad ($p=0,023$), el índice de Charlson ($p=0,018$), la NIHSS inicial y al alta ($p=0,017$ y $p=0,002$ respectivamente) y el haber padecido un AIT como complicación ($p=0,018$). En este último caso, no se registró ningún paciente con mRS >2. Tras realizar un análisis multivariante mediante regresión logística, se obtuvo la NIHSS inicial como único factor predictor independiente de peor pronóstico [OR, IC 95% 1,159 (1,021-1,316), $p=0,022$]. De hecho, en el siguiente gráfico se muestra cómo aquellos con un mRS >2 en el seguimiento tenían una NIHSS inicial mucho más alta.

Figura 12. Asociación de NIHSS inicial con mRS>2



Además de lo también analizado para el global de las complicaciones neurológicas, se evaluaron otros factores de riesgo vascular que pudieran influir en la aparición de complicaciones cerebrovasculares o en su evolución, como la hipertensión arterial, la dislipemia, la fibrilación auricular, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la anticoagulación y la antiagregación previas. Se observó que no tuvieron una correlación estadísticamente significativa con el pronóstico ni con la mortalidad.

Se analizó más detalladamente la actitud tomada con respecto a la anticoagulación: hubo 21 pacientes anticoagulados previamente (39,6% del total); de ellos a 5 (23,8%) no se les retiró cuando se les diagnosticó de EI, a 8 (38,1%) se les suspendió antes de la complicación neurológica o la realización de la neuroimagen y a 8 (38,1%) después. Sin embargo, a la hora de analizar la actitud ni el pronóstico evaluado por mRS ni la mortalidad resultaron estadísticamente significativos, presumiblemente por un escaso tamaño muestral. No se dispone de estos datos en el periodo 2000-2012 para establecer una comparación.

Sin embargo, sí que fueron factores asociados a la mortalidad en este último periodo la edad ($p=0,047$), el índice de Charlson elevado ($p<0,001$), la diabetes mellitus ($p=0,004$), la infección por *S.aureus* ($p=0,013$), la EI sobre válvula aórtica ($p=0,05$) y la presencia de vegetaciones ($p=0,05$). Ni las escalas NIHSS inicial ni al alta estuvieron asociadas ($p=0,327$ y $p=0,111$, respectivamente). (Tabla 10)

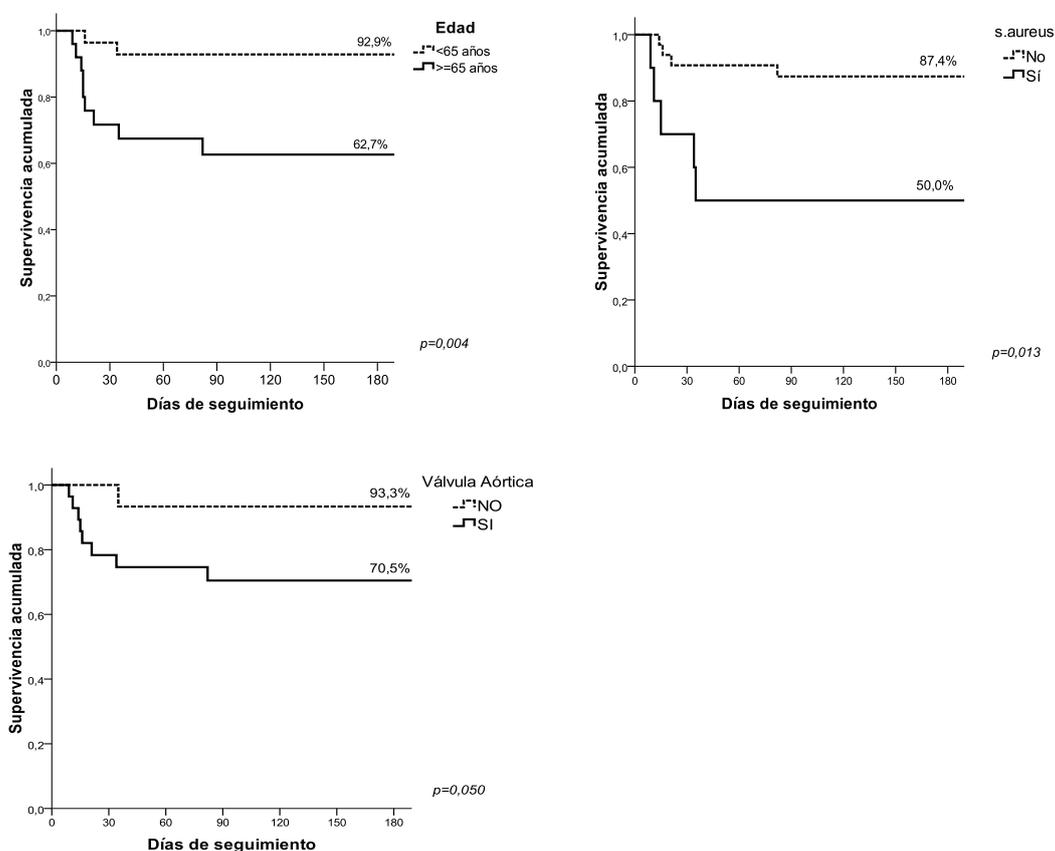
Tabla 10. Factores asociados a mortalidad (2013-2015)

| | | Mortalidad seguimiento | | P |
|--------------------|----------------|------------------------|-----------|------------------|
| | | No (n=33) | Sí (n=10) | |
| Edad | | 58,5±16,6 | 70,1±10,0 | 0,047 |
| Índice de Charlson | | 2 (2-3,5) | 5 (3-8) | <0,001 |
| Comorbilidad | Ausencia (0-1) | 5 (15,2%) | 0 (0%) | 0,017 |
| | Baja (2) | 15 (45,5%) | 2 (20,0%) | |
| | Alta (>=3) | 13 (39,4%) | 8 (80,0%) | |

| | | | |
|---------------------------|------------|-----------|--------------|
| Diabetes mellitus | 5 (15,2%) | 6 (60,0%) | 0,004 |
| <i>S.aureus</i> | 5 (15,2%) | 5 (50%) | 0,013 |
| Válvula aórtica | 19 (57,6%) | 9 (90%) | 0,050 |
| Presencia de vegetaciones | 25 (80,6%) | 5 (50%) | 0,050 |

Tras realizar un análisis multivariante mediante regresión de Cox, se obtuvieron como factores predictores independientes de mortalidad la edad [HR(IC 95%)= 1,139 (1,050-1,236), p=0,002], la infección por *S.aureus* [HR(IC 95%)= 93,844 (9,292-947,808), p<0,001] y la EI sobre válvula aórtica [HR(IC 95%)= 21,048 (1,867-237,332), p=0,014]. (Figura 11)

Figura 13. Curvas Kaplan-Meier de las variables asociadas de forma independiente a mortalidad (2013-2105)



7. Discusión

7. DISCUSIÓN:

Al analizar los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento se infiere una clara relevancia de las complicaciones neurológicas en la EI debido a su elevada frecuencia, las dificultades que comportan en el manejo terapéutico y al pronóstico que condicionan. Su presencia modifica el riesgo operatorio, prolonga la estancia media hospitalaria e incrementa la mortalidad [21,23,28,81].

Sin embargo, el término “complicación neurológica” tiene un diferente significado en los estudios publicados, de forma que no existe uniformidad en los resultados de los mismos. En algunos sólo hacen referencia a las complicaciones vasculares [22], que si bien son las más relevantes no son las únicas y en otras ocasiones los síntomas secundarios a complicaciones neurológicas son definidos como propias complicaciones (e.g. “cefalea”, que en realidad puede ser el síntoma de diferentes complicaciones: meningoencefalitis, abscesos, infartos cerebrales o hemorragias intracraneales). Todo ello puede conllevar a una confusa interpretación del efecto de las complicaciones neurológicas en la EI y de cuáles son los factores predisponentes [28].

Por otro lado, muchos registros publicados tienen limitaciones en cuanto a que fueron analizados de forma retrospectiva, son series de pocos casos (se trata de una enfermedad de baja incidencia) o que se han realizado en centros de referencia para EI. [86,87,95,96,152]. Por ello surgió la necesidad de realizar estudios colaborativos para intentar paliar alguna de estas limitaciones [28,94].

En el presente trabajo se han analizado retrospectivamente datos de los años 2000 a 2012, pero introducidos de forma prospectiva por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, y de forma prospectiva desde el año 2013 hasta el año 2015, a raíz de la incorporación de Neurología al comité hospitalario de EI en el año 2013. En esta última etapa, se recogieron las complicaciones como tales y no los síntomas a través de los cuales se manifestaban, a no ser que no se encontrara la causa del síntoma.

En nuestra serie se diagnosticaron 181 complicaciones neurológicas en 161 pacientes de un total de 793 enfermos de EI, o lo que es lo mismo, un 20,3% de los pacientes con EI presentaron clínica neurológica, lo cual es concordante con las frecuencias halladas en estudios previos [19,21,23,28,81]. La edad media de 61,5 años es similar a la de otras series, [28,94] y también se cumple que en la actualidad los pacientes que contraen EI presentan mayor comorbilidad [19], con un índice de Charlson elevado (mediana de 2 en el global de la

serie y un 39% de casos ≥ 3), en especial durante el segundo periodo evaluado (2013-2105), donde los pacientes con índice de Charlson ≥ 3 alcanzaban casi la mitad. La etiología microbiológica más frecuente fue *S.aureus* [16,19,22,28]. La mayoría de los pacientes tenían El sobre válvulas nativas del lado izquierdo, con una alta prevalencia de vegetaciones de tamaño >10 mm, todo lo cual está descrito como factores de riesgo para padecer complicaciones neurológicas [16,17]. Se observó más El sobre valvulopatías aórticas que mitrales conforme avanzaron los años; seguramente porque es la patología degenerativa más frecuente, y además, debido a que la edad de presentación es mayor, las prótesis que se colocan con más frecuencia son biológicas.

Las complicaciones se dan al inicio de la enfermedad, siendo con mucha frecuencia el síntoma inicial. De ahí que el comienzo de la antibioterapia adecuada en nuestra serie sea de media el día 0 con respecto a la complicación [17,28,87]. Las más comunes fueron, de forma similar a la literatura publicada [22,28,86,88,94,95,96], las complicaciones vasculares, con un 65,5% de infartos cerebrales y un 27% de hemorragias intracerebrales. A este respecto, se observó una mayor detección en el periodo 2013-2015 de infartos con transformación hemorrágica, presumiblemente por un seguimiento neurológico más exhaustivo y la realización de neuroimagen de control. Con respecto a la escasa frecuencia de aneurismas en nuestra serie (0,6%, cuando las frecuencias descritas son del 2-4% [17,89]), es posible que la explicación sea que no se hubieran recogido correctamente en la base o el no haber realizado angioTC, angioRM o angiografía de forma reglada. En la actualidad sí que se realizan los estudios no invasivos ante la presencia de un evento vascular hemorrágico o incluso TC multimodal si en fase aguda de la complicación neurológica está indicado por la gravedad del ictus y la posibilidad de trombectomía. Aún así, hubo una muy probable infraestimación de aneurismas por ser silentes o de pequeño tamaño y sólo detectables mediante angiografía.

El porcentaje de pacientes que precisaron cirugía cardíaca fue de casi la mitad de los casos (44,7%), al igual que los pacientes que fallecieron tras haber padecido la complicación neurológica, frecuencias también similares a las de otros estudios previos [21,23,28].

Al comparar los datos entre periodos, antes y después de la incorporación de la especialidad de Neurología en el equipo multidisciplinar, se comprobó el valor añadido del neurólogo. En el análisis descriptivo, lo más relevante es la mayor complejidad de los pacientes del segundo periodo, con un porcentaje especialmente elevado de pacientes con índice de Charlson ≥ 3 y también un mayor número de pacientes con prótesis aórticas biológicas atribuible al cambio epidemiológico de la enfermedad [19,29,30]. A pesar de ello, la tasa de supervivencia es mayor en los últimos años, incluso tras ajustar por los factores asociados a mortalidad en el análisis multivariante.

La presencia del neurólogo ha motivado un estudio más reglado de las complicaciones neurológicas, siguiendo los protocolos y escalas validadas internacionalmente, que permitirán a su vez, comparar más adecuadamente nuestros resultados con otros grupos. El uso de la escala NIHSS para la valoración de la gravedad del ictus en la fase aguda o la escala funcional de Rankin son ejemplos de ello. Por otro lado, el empleo de las técnicas de neuroimagen en

todos los pacientes con complicaciones neurológicas (a casi un 70% de los pacientes en el segundo periodo se les realizó una RM frente a un 30% en la etapa previa) permite un diagnóstico más preciso de las mismas y con ello establecer un mejor plan terapéutico para los pacientes, lo que explicaría en parte la mejoría en el pronóstico observada. Además, las decisiones conjuntas para el manejo de la anticoagulación o la demora a la cirugía se pueden tomar más adecuadamente con la información que aporta el estudio detallado del parénquima y el árbol vascular cerebral.

En la última década, se ha evolucionado en el tratamiento de la fase aguda del ictus gracias al neurointervencionismo, si bien en los pacientes con EI se aplicó en un número pequeño de casos (3) y todos ellos en el último periodo 2013-2015, con lo que por el momento no se puede realizar una correcta evaluación de los resultados.

Con todo ello y tal y como se ha demostrado en este trabajo, la mortalidad en los pacientes con EI y complicaciones neurológicas ha disminuido con la participación de Neurología desde el año 2013, incluso a pesar de otros factores que influyen de manera independiente en la mortalidad como son la edad de los pacientes, la existencia de comorbilidades y la etiología por *S.aureus*.

Como limitaciones al presente estudio se pueden enumerar que se trata de un análisis en un centro de referencia para EI, con lo que existió un sesgo de selección puesto que presumiblemente hubo pacientes que tanto por no ser diagnosticados y/o tener una evolución favorable como por lo contrario, por su estado de gravedad, no fueron trasladados a nuestro hospital y no representan a la totalidad de pacientes con EI. Por otro lado, la imposibilidad de poder comparar correctamente algunos apartados que no fueron registrados antes de la participación de Neurología en el comité, como es el registro de la gravedad del ictus con la escala validada NIHSS o la escala funcional de Rankin o la clasificación más concreta de los eventos neurológicos (complicaciones y no síntoma o mayor detección de transformaciones hemorrágicas u otras complicaciones) constituye otra limitación que pudo influenciar en los resultados. También el menor número de casos en el análisis prospectivo de 2013-2015 conlleva una pérdida de potencia estadística y una menor capacidad para detectar diferencias significativas en los subanálisis. Por último, la experiencia y aprendizaje continuado del grupo multidisciplinar y la irrupción de nuevos fármacos pueden hacer que paulatinamente se mejore en la atención global del paciente con EI independientemente de Neurología, si bien probablemente esta limitación se vea superada por la mayor concienciación y enseñanza de conceptos clínicos neurológicos que la presencia del neurólogo/a en el grupo aporta.

Quedan muchas cuestiones por dilucidar, como la influencia real de las microhemorragias en el riesgo de hemorragia sintomática [126] y el riesgo que pueden suponer frente a la cirugía o la anticoagulación, averiguar cuándo y en qué pacientes es conveniente suspender la anticoagulación [16,17,89,111], valorar si es necesario el estudio de imagen cerebral sistemático a todo paciente con EI, realizar una mejor evaluación de las nuevas técnicas de reperfusión en los pacientes con ictus y EI o saber si es seguro derivar a los pacientes con EI y complicaciones neurológicas a completar el tratamiento en régimen de HaD,

entre algunas de ellas. Para contestar estas preguntas en un futuro se hace necesaria la presencia de Neurología en los equipos multidisciplinares de EI.

En resumen, podemos afirmar que la participación de un especialista en Neurología en el grupo de expertos mejora la calidad de la asistencia ofrecida a los pacientes con EI al favorecer la concienciación del resto de integrantes del equipo para la detección de las complicaciones neurológicas y la actuación con premura frente a las mismas de una forma más especializada. La integración de esta especialidad favorece, por tanto, un manejo más experto que a través de decisiones terapéuticas consensuadas revierten en un mejor pronóstico [17].

8. Conclusiones

8. CONCLUSIONES:

- 1.** Las complicaciones neurológicas en los pacientes con endocarditis infecciosa son más frecuentes en las válvulas nativas izquierdas, en pacientes con comorbilidad elevada y cuyo agente etiológico es *S.aureus*. Se presentan en los primeros días de la enfermedad o son el debut de la misma; casi la mitad de los pacientes precisan de cirugía cardíaca y originan una elevada mortalidad. Las más frecuentes son las vasculares y, dentro de ellas, las isquémicas son más comunes que las hemorrágicas, aunque no es infrecuente que coexistan varias complicaciones a la vez.
- 2.** Los pacientes del segundo periodo, tras la incorporación del neurólogo en el equipo multidisciplinar en el año 2013, presentaron más comorbilidad y las complicaciones neurológicas ocurrieron con mayor frecuencia sobre válvulas protésicas biológicas al compararlos con el periodo anterior.
- 3.** Tras la incorporación de Neurología al equipo multidisciplinar, se ha observado un mayor uso de técnicas de resonancia magnética, una mayor detección de complicaciones no vasculares y un mayor número de pacientes con varias complicaciones neurológicas, así como una implementación en el uso de escalas neurológicas de gravedad y funcionalidad y de nuevos tratamientos en fase aguda del ictus.
- 4.** La mortalidad es menor en el periodo comprendido entre los años 2013 y 2015 de forma estadísticamente significativa tras ajustar por los factores asociados a la misma, resaltando la importancia de la participación del especialista en Neurología dentro de los equipos multidisciplinarios de atención a los pacientes con EI.

9. Bibliografía

1. "Goulston, Theodore". *Dictionary of National Biography*. London: Smith, Elder & Co. 1885–1900.
2. **Osler W.** The Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis. *Br Med J.* 1885 Mar 7; 1(1262): 467-470.
3. **Osler W.** The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J.* 1885 Mar 14; 1(1263): 522-526.
4. **Osler W.** The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J.* 1885 Mar 21; 1(1264): 577-579.
5. **Loewe L.** The combined use of penicillin and heparin in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *Can Med Assoc J.* 1945 Jan; 52(1): 1–14.
6. **Dolphin A,** Cruickshank R. Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis. *Br Med J.* 1945 Jun 30;1(4408):897-901.
7. **Hoyt RE,** Bysell FE. Staphylococcus Aureus Endocarditis: treatment with penicillin- Report of a case. *Cal West Med.* 1945 Nov;63(5):226-227.
8. **Green ET.** Subacute bacterial Endocarditis with Cerebral Embolism Successfully treated with penicillin and heparin. *Can Med Assoc J.* 1945 Nov;53(5):425-427.
9. **Christie RV.** Penicillin in Subacute Bacterial Endocarditis. *Lancet.* 1946 Mar 16;1(6394):369-371.
10. **Ward GE,** Meanock RI et al. Treatment of subacute bacterial endocarditis by penicillin; preliminary report on 18 cases. *Br Med J.* 1946 Mar 16;1:383-386.
11. **Orjebin P,** Edouard P. Osler's disease caused by antibiotic-resistant Staphylococcus aureus cured following splenectomy and valvulotomy for calcified aortic stenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1959 Jan;52(1):17-25.
12. **Barratt-Boyes BG.** Surgical correction of mitral incompetence resulting from bacterial endocarditis. *Br Heart J.* 1963 Jul;25:415-420.
13. **Stinson EB.** Surgical Treatment of Infective Endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979 Nov-Dec;22(3):145-168.
14. **Potier JC,** Ollitrault S, Breut C, Bazin C, Maiza D, Khayat A, Commeau P, Scanu P, Grollier G. Infective endocarditis on native valves. Report of a series of 142 surgically treated cases. *Rev Med Interne.* 1989 Sep-Oct;10(5):420-428.
15. **Tleyjeh IM,** Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest.* 2007;132:1025-1035.
16. **Baddour LM,** Wilson W, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 132:1435-1486.
17. **Habib G,** Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miró JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos P, Vilacosta I, Zamorano JL. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de la

- endocarditis infecciosa. Aprobada por la Asociación Europea de Cirugía Cardiorácica (EATCS) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM). Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la Endocarditis Infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):69.e1-e49.
18. **Habib G**, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of Infective Endocarditis (new version 2009): The task Force on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-2413.
 19. **Cahill TJ**, Prendergast BD. Infective Endocarditis. *Lancet* 2016; 387:882-893.
 20. **Fernández Hidalgo N**, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*.2013;66:728-733.
 21. **Murdoch D**, Corey R, Hoen B, Miró J, Fowler VC, Bayer A, 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 for the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med* 2009;169(5):463-473.
 22. **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-E530.
 23. **Galvez-Acebal J**, Rodríguez-Baño J, Martínez- 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 Jan 22; 10:17.
 24. **Selton Suty C**, Célar M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B on behalf of the APEEI study group. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective endocarditis: a 1 year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (9):1230-1239.
 25. **Kiefer T**, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miró JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Utili R, Wang A for the ICE-PCS Investigators. Association between valvular surgery and mortality among patients patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011; 306(20):2239-2247.
 26. **Castillo JC**, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Muñoz I, Concha M, Vallés F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who are not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;83:525-530.
 27. **Fernández Hidalgo N**, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 15;47:1287-1297.
 28. **García Cabrera E**, Fernández Hidalgo N, Almirante B, Ivanova Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez Acebal J, Hidalgo Tenorio C, Ruiz Morales J, Martínez Marcos FJ, Requera 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. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2272-2284.
29. **Yew HS**, Murdoch DR. Global trends in Infective Endocarditis epidemiology. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:367-372.
30. **Fernández Hidalgo N**, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(7):394-406.
31. **Day MD**, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2009;119:865-870.
32. **Fowler VG Jr**, Miró 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, Anquera 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(24): 3012-3021.
33. **Baddley JW**, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakis S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG, Chu VH, Cabell C on behalf of the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group (ICE-PCS). Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:519-529.
34. **Sidhu P**, O’Kane H, Ali N, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20 year comparison. *Ann Thorac Surg*. 2001 May;71 (5 Suppl):S257-260.
35. **Varstela E**. Personal follow-up of 100 aortic valve replacement patients for 1081 patient years. *Ann Chir Gynaecol*. 1998;87;205-212.
36. **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 Aug;31:1890-1897.
37. **Sohail MR**, Usilan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:46-53.
38. **Duval X**, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Leport C for the Association pour l’Etude et la prevention del’Endocardite Infectieuse. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 1;39:68-74.
39. **Benito N**, Pericas JM, Gurguí M, Mestres CA, Marco F, Moreno A, Horcajada JA, Miró JM. Health Care-Associated Infective Endocarditis. A growing entity that can be prevented. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Nov;16(11):436.
40. **Hoen B**, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briancon 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 prevention del’Endocardite Infectieuse Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1 year survey in France. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):75-81.

41. **Abbot KC**, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron*. 2002 Jun;91:203-209.
42. **Rekik S**, Trabelsi I, Hentati M, Hammami A, Jemaa MB, Hachicha J, Kammoun S. Infective Endocarditis in hemodialysis patients: clinical features, echocardiographic data and outcome: a 10 year descriptive analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Aug; 13(4):350-354.
43. **Correa de Sa DD**, Tleyjeh IM, Anavekar MB, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, Bachuwar A, Pazdernik M, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:422-426.
44. **López J**, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarria 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 Feb 23;121:892-897.
45. **López-Wolf D**, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J, Revilla Am, Manchado R. Endocarditis infecciosa en pacientes octogenarios. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):329-333.
46. **Fernández Guerrero ML**, González LJ, Gorgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Oct;29:1271-1275.
47. **Widmer E**, Que YA, entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8(4):271-279.
48. **Flemming HC**, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(9):623-33.
49. **Thuny F**, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G; Iarussi D, Ambrosi P, Calabro 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.
50. **Durack DT**, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994;96:200-209.
51. **Li JS**, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Ralph Corey G. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-638.
52. **Lee A**, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546-3548.
53. **Habib G**, Badano L, Triboulloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyn B, Fox K, Aakhus S, European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202-219.
54. **Liu YW**, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Li WT, Lin LJ, Chen JH. Usefulness of realtime three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand cardiovasc J*. 2009;43:318-323.
55. **Cahill TJ**, Prendergast BD. Current controversies in infective endocarditis. *F1000Res*. 2015 Nov 18;4: pii:F1000 Faculty Rev-1287.
56. **Bruun NE**, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2014;35(10):624-632.

57. **Iung B**, Klein I, Mourvillier B, Olivot JM, Detaint D, Longuet P, Ruimy R, Fourchy D, Laurichesse JJ, Laissy JP, Escoubet B, Duval X. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J cardiovasc Imaging*. 2012;13:703-710.
58. **Rouzet F**, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, Iung B, Vahanian A, Le Guludec D, Hyafil F. Respective Performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*.2014;55:1980-1985.
59. **Pizzi MN**, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González- Alujas MT, Oristrell G, Gracia-Sánchez L, González JJ, Rodríguez-Palomares J, Galiñanes M, Maisterra-Santos O, García-Dorado D, Castell-Conesa J, Almirante B, Aguadé-Bruix S, Tornos P. Improving the diagnosis of Infective Endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132:1113-1126.
60. **Gould FK**, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JAT, Spry MJ, Watkin RW. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269-289.
61. **Duncan CJA**, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1650-1654.
62. **Cervera C**, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, Falces C, Mestres CA, Marco F, Robau M, Gatell JM, Miró JM. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* . 2011 Oct;29(8):587-592.
63. **Andrew MM**, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatients parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001 Jul 15;33(2):203-209.
64. **Prendergast BD**, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010 Mar 9;121:1141-1152.
65. **Di Salvo G**, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24:1576-1583.
66. **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;32:2027-2033.
67. **Kang DH**, Kim YJ, Kim SH et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-2473.
68. **Tornos P**, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian AI. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005 May;91:571-575.
69. **Anguera I**, Miró JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, Román JA, de Alarcón A, Ripoll T, Navas E, González- Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, García- Bolao I,

- Fariñas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR; Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J*. 2005;26:288-297.
70. **Gaca JG**, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, Hughes GC, Glower DD, Gammie JS, Smith PK. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:98-106.
71. **De Feo M**, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, Della Ratta EE, Nappi G, Della Corte A. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:307571.
72. **Baddour LM**, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device related infections. *Circulation*. 2003;108:2015-2031.
73. **Thuny F**, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379:965-975.
74. **Hasbun R**, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *J Am Med Assoc*. 2003;289:1933-1940.
75. **Chan KL**. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ*. 2002;167:19-24.
76. **Habib G**, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:274-281.
77. **Piper C**, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart*. 2001;85:590-593.
78. **Pigrau C**, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1287.
79. **Chambers J**, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, Arden C, Grothier L, Wilson J, Campbell B, Gohlke-Barwolf C, Mestres CA, Rosenhek R, Pibarot P, Otto C. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100:524-527.
80. **Vilacosta I**, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoeremann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-1495.
81. **Durante ME**, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J*. 2003;146:311-316.
82. **Shiue AB**, Stancoven AB, Purcell JB, Pinkston K, Wang A, Khera A, de Lemos JA, Peterson GE. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2010;106:1011-1015.
83. **Klein I**, lung B, Labreuche J, Hess A, Wolff M, Messika-Zeitoun D, LavaléeP, Laissy JP, Leport C, Duval X and the IMAGE Study Group . Cerebral Microbleeds Are Frequent in Infective Endocarditis : A Case-Control Study. *Stroke*. 2009;40:3461-3465.
84. **Duval X**, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnaout F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C. IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis)

- Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152:497-504.W175
85. **Cooper HA**, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation.* 2009;120:585-591.
86. **Snygg-Martin U**, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23-30.
87. **Dickermann SA**, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086-1094.
88. **Sonneville R**, Mirabel M, Hajage D et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1474-1481.
89. **Morris NA**, Matiello M, Lyons JL, Samuels MA. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management and impact on cardiac surgery. *The neurohospitalist.* 2014;4(4):213-222.
90. **Lucas MJ**, Brouwer MC, van der Ende A, van der Beek D. Endocarditis in adults with bacterial meningitis. *Circulation.* 2013;127(20):2056-2062.
91. **Greco N**, Tiu C, Terecoasa E, Bajenaru O. Endocarditis and stroke. *Maedica (Buchar).* 2014 Dec;9(4):375-381.
92. **Soneville R**, Mourvillier B, Bouadma L, Wolff M. Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2011 Apr 20;1(1):10.
93. **Molnar A**, Beyer R, Florian S, Muresanu DF, Trifan C, Muresan I, Sacui D, Scridon T, Balanescu RN. Drainage of cerebral abscesses prior to valve replacement in stable patients with acute left-sided infective endocarditis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(4):534-539.
94. **Thuny F**, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007;28:1155-1161.
95. **Cabell CH**, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J.* 2001;142:75-80.
96. **Eishi K**, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1745-1755.
97. **Derex L**, Bonnefoy E, Delahaye F. Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol.* 2010;257(3):315-321.

98. **Albers GW**, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG, TIA working group. Transient ischemic attack: Proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347(21): 1713-1716.
99. **Chambers ST**, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Bouza E, Forno D, del Río A, Hannan MM, Harkness J, Kanafani ZA, Lalani T, Lang S, Raymond N, Read K, Vinogradova T, Woods CW, Wray D, Ralph Corey G, Chu VH. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. HACEK Infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS ONE*. 2103 May;8(5):e63181.
100. **Chu SY**, Merkler AE, Cheng NT, Kamel H. Readmission for infective endocarditis after ischemic stroke or transient ischemic attack. *The Neurohospitalist*. 2015;5(2):55-58.
101. **Hess A**, Klein I, Lung B, Lavalley P, Illic-Habensus E, Dornic Q, Arnoult F, Mimoun L, Wolff M, Duval X, Laissy JP. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1579-1584.
102. **Teasdale G**, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-84.
103. **Kupferwasser LI**, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation*. 1999;99:2791-2797.
104. **Habib A**, Irfan M, Baddour LM; Le KY, Anavekar NS, Lohse CM, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckekberg JM, Sohail MR. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*. 2013;15:227-235.
105. **Chan KL**, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D for the investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):775-780.
106. **Chan KL**, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson TI, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):37-41.
107. **Snygg-Martin U**, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:899-904.
108. **Rasmussen RV**, Snygg-Martin U, Olaison L, Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Major cerebral events in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Cardiology*. 2009;114:284-291.
109. **Snygg-Martin U**, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Feb;30(2):151-157.
110. **Heiro M**, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis. *Arch Intern Med*. 2000;160:2781-1787.

111. **Tornos P**, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8;159:473-475.
112. **Sila C**. Anticoagulation should not be used in most patients with stroke with infective endocarditis. *Stroke*. 2011;42:1797-1798.
113. **Rasmussen RV**. Anticoagulation in patients with stroke with infective endocarditis is safe. *Stroke*. 2011;42:1795-1796.
114. **Stöllberger C**, Bonner E, Finsterer J. Enterococcus faecalis bacteremia and mitral valve endocarditis under dabigatran for stroke prevention. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 1;174(3):836-838.
115. **Walker KA**, Sampson JB, Skalabrin EJ, Majersik JJ. Clinical characteristics and thrombolytic outcomes of infective endocarditis-associated stroke. *Neurhospitalist*. 2012;2(3):87-91.
116. **Fuentes Fernández I**, Morales Ortiz A, Sanmartín Monxó J, Jara Rubio R. Evolución fatal tras trombólisis de un ictus secundario a endocarditis infecciosa. *Neurología*. 2016 Jul-Ago; 31(6)421-423.
117. **Ong E**, Mechtouff L, Bernard E, Cho TH, Diallo L, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*. 2013;260:1339-1342.
118. **Bhuva P**, Kuo SH, Claude Hemphill J, López GA. Intracranial hemorrhage following thrombolytic use for stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care*. 2010;12:79-82.
119. **Jackson JL**, Kalkidian GB, Nandan SA. Infective endocarditis complicated by acute ischemic stroke from septic embolus: successful solitaire FR thrombectomy. *Cardiol Res*. 2012;3:277-280.
120. **Sukumaran S**, Jayadevan ER, Mandilya A, Sreedharan SE, Harikrishnan S, Radhakrishnan N, Silaja PN. Successful mechanical thrombectomy of acute middle cerebral artery occlusion due to vegetation from infective endocarditis. *Neurol India*. 2012;60:239-240.
121. **Kim JM**, Jeon JS, Kim TW, Kang DH, Hwang YH, Kim YS. Forced arterial suction thrombectomy of septic embolic middle cerebral artery occlusion due to infective endocarditis: an illustrative case and review of literature. *Neurointervention*. 2014 Sep;9(2):101-105.
122. **Angstwrum K**, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhüpl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol*. 2004;251:1220-1226.
123. **Rossi M**, Gallo A, De Silva RJ, Sayeed R. What is the optimal timing for surgery in infective endocarditis with cerebrovascular complications? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jan;14(1):72-80.
124. **Ruttman E**, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006;37:2094-2099.
125. **Barsic B**, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabé JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, Querido Fortes C, Olaison L, Pangercic A, Patel M, Rudez I, Syed tamin S, Vincelj J, Bayer AS, Wang A; for the International Collaboration on Endocarditis-

- Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013;56:209-217.
126. **Okazaki S**, Sakaguchi M, Hyun B, Nagano K, Tagaya M, Sakata Y, Sakaguchi T, Kitagawa K. Cerebral microbleeds predict impending intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(5):483-488.
127. **Jones HR**, Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain*. 1989;112(pt.5):1295-1315.
128. **White PM**, Teasdale EM, Wardlow JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology*. 2001;219:739-749.
129. **Hui FK**, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, Toth G, Hussain S. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:449-452.
130. **Peters PJ**, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating Endocarditis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:742–748.
131. **Fernández-Hidalgo N**, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Prognosis of the left sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital prospective analysis of referral bias and influence and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011 May;17:769-775.
132. **Head SJ**, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr, Leon MB, Marco J, Bogers AJ, Kappetein AP. The rationale for heart team decision-making in coronary artery disease. *Eur heart J*. 2013; 34:2510-2518.
133. **Holmes DR Jr**, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *JACC*. 2013;61:903-907.
134. **Botelho-Nevers E**, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riveri A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169:1290-1298.
135. **Chirillo F**, Scotton P, Rocco F, Rigolli R, Borsatto F, Pedrocco A, De Leo A, Minniti G, Polesel E, Olivari Z. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1171-1176.
136. **Nishimura RA**, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ; Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2430-2488.
137. **Delahaye F**, Rial MO, De Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:788-793.
138. **Gelsomino S**, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Lucà F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1469-1476.

139. **Wang A**, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C, Almirante B, Muñoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabé J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354-1361.
140. **Habib G**, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Coviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riveri A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005;91:954-959.
141. **San Román JA**, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria 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 Apr;10:369-377.
142. **López J**, Fernández- Hidalgo N, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, Sevilla T, Gómez I, Pozo E, Sarriá C, San Román JA. Internal and external validation of a model to predict adverse outcomes in patients with left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2011;97:1138-1142.
143. **Thuny F**, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, Avierinos JF, Riberi A, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94-101.
144. **Martínez- Sellés M**, Muñoz P, Estevez A, Del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Créixems M et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1213-1217.
145. **Charlson M**, Pompei P, Ales KL, Mckenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-383.
146. **Kafani Z**, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miró JM, Lalani T, Vigliani G, Champion M, Corey R, Levine D. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferme Infecc Microbiol Clin*. 2010;doi:10.1016/j.eimc.2009.07.015.
147. **Brott T**, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870.
148. **Adams HP Jr**, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in acute Stroke treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126-131.
149. **Montaner J**, Álvarez Sabín J. NIH stroke scale and its adaptation to Spanish. *Neurología*. 2006 May;21(4):192-202.
150. **Rankin J**. Cerebrovascular accidents in patients over the age of 60. II: Prognosis. *Scott Med J*. 1957; 2:200-215.
151. **Bonita R**, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988 Dec;19(12):1497-1500.

152. **Lopez-Dupla M**, Hernández S, Olona M, Merce J, Lorenzo A, Tapiol J, Gómez F, Santamaría J, García R, Auguet T, Richart C, Castells E, Bardají A, Vidal F. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Nov;59:1131-1139.

Anexos

Tabla 1. Clasificación modificada de Child-Pugh

Se trata de una clasificación pronóstica de la severidad de la enfermedad hepática, basada en el grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía.

| Parámetros | Puntuación | | |
|------------------------------|------------|------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Ascitis | Ausente | Leve | Moderada |
| Bilirrubina (mg/dl) | ≤ 2 | 2-3 | > 3 |
| Albúmina (mg/dl) | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 |
| Tiempo de protrombina | | | |
| a) Segundos sobre el control | 1-3 | 4-6 | > 6 |
| b) INR | < 1,8 | 1,8-2,3 | > 2,3 |
| Encefalopatía | No | Grado I-II | Grado III-IV |

*Grados de encefalopatía: I- cambio de personalidad y apraxia; II- confusión y asterixis; III- estupor, coma superficial; IV- coma profundo, hipotonía

La puntuación obtenida se correlaciona con el grado, el cual a su vez lo hace con la supervivencia del paciente al año y a los dos años.

| Grado | Puntos | Supervivencia al año (%) | Supervivencia a los 2 años (%) |
|--|--------|--------------------------|--------------------------------|
| A: enfermedad bien compensada | 5-6 | 100 | 85 |
| B: compromiso funcional significativo | 7-9 | 80 | 60 |
| C: enfermedad descompensada | 10-15 | 45 | 35 |

Tabla 2. Clases de recomendación

| Grados de recomendación | Definición | Expresiones propuestas |
|-------------------------|---|-----------------------------|
| <i>Clase I</i> | Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo | Se recomienda/está indicado |
| <i>Clase II</i> | Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento | |
| <i>Clase IIa</i> | El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia | Se debe considerar |
| <i>Clase IIb</i> | La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión | Se puede recomendar |
| <i>Clase III</i> | Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial | No se recomienda |

Tabla 3. Niveles de evidencia

| | |
|-----------------------------|--|
| Nivel de evidencia A | Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis |
| Nivel de evidencia B | Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados |
| Nivel de evidencia C | Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros |

Tabla 4. Escala de Glasgow

Mide el nivel de conciencia utilizando la apertura ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora. La puntuación normal es 15 y la mínima 3. Una puntuación de 13 a 15 denota afectación cerebral leve, de 9 a 12 moderada y de 3 a 8 severa.

| Respuesta | Puntuación |
|---------------------------------|-------------------|
| Apertura ocular: | |
| Esponánea | 4 |
| Al estímulo verbal | 3 |
| Al estímulo doloroso | 2 |
| No respuesta | 1 |
| Respuesta motora: | |
| Obedece órdenes | 6 |
| Localiza al estímulo doloroso | 5 |
| Retira al estímulo doloroso | 4 |
| Flexión anormal (decorticación) | 3 |
| Extensión (descerebración) | 2 |
| No respuesta | 1 |
| Respuesta verbal: | |
| Orientado/a | 5 |
| Confuso/a | 4 |
| Palabras inapropiadas | 3 |
| Sonidos incomprensibles | 2 |
| No respuesta | 1 |

Tabla 5. Clasificación funcional de la Insuficiencia Cardíaca de la New York Heart Association (NYHA)

| Clase | Características |
|--------------------------|--|
| I: Asintomático/a | Sin limitación durante la actividad ordinaria. No hay fatiga, disnea, palpitaciones ni angina. |
| II: IC Leve | Leve limitación para la actividad física. Asintomático en reposo. |
| III: IC Moderada | Limitación marcada para la actividad física, sin síntomas en reposo, pero que aparecen con niveles bajos de actividad. |
| IV: IC Severa | Limitación severa, con síntomas incluso en reposo. |

IC: Insuficiencia cardíaca

Tabla 6. Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

| Índice de Charlson | |
|---|---|
| Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello o bien evidencia de que existieron cambios de enzimas y/o en electrocardiograma | 1 |
| Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos no se incluirán como tales | 1 |
| Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro | 1 |
| Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC ¹ con mínimas secuelas o AVC transitorio | 1 |
| Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico | 1 |
| Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC ² y asma | 1 |
| Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide | 1 |
| Úlcera gastroduodenal: incluye aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras | 1 |
| Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica | 1 |
| Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los únicamente tratados con dieta | 1 |
| Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición | 2 |
| Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma mantenida y repetida | 2 |
| Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar | 2 |
| Tumor o neoplasia sólida: pacientes con cáncer pero sin metástasis documentada | 2 |
| Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas | 2 |
| Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma | 2 |
| Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía) | 3 |
| Tumor o neoplasia sólida con metástasis | 6 |
| SIDA definido: no incluye portadores asintomáticos | 6 |
| Índice de comorbilidad (suma de puntuación total)= | |

¹AVC: Accidente vascular cerebral ²EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se define como ausencia de comorbilidad una puntuación de 0-1, comorbilidad baja una puntuación de 2 y alta si el puntaje es ≥ 3 . Existe una correlación directa entre puntuación y comorbilidad con lo que cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la comorbilidad.

Tabla 7. Escala de ictus del National Institute of Health (NIH Stroke Scale-NIHSS)

1a. Nivel de conciencia.

- 0. Alerta
- 1. No está alerta, pero reacciona con una estimulación mínima
- 2. No está alerta, precisando una estimulación repetida para reaccionar
- 3. Coma

1b. Preguntar al paciente por el mes en que estamos y su edad.

- 0. Ambas respuestas correctas
- 1. Una respuesta correcta
- 2. Ambas incorrectas

1c. Pedir al paciente que cierre y abra los ojos y que cierre y abra la mano no parética.

- 0. Ambos movimientos correctos
- 1. Un movimiento correcto
- 2. Ambos movimientos incorrectos

2. Movimiento ocular (sólo movimientos horizontales)

- 0. Normal
- 1. Parálisis parcial
- 2. Desviación forzada

3. Test del campo visual

- 0. Sin pérdida de campo visual
- 1. Hemianopsia parcial
- 2. Hemianopsia completa
- 3. Hemianopsia bilateral (incluye ceguera cortical)

4. Parálisis facial: pedir al paciente que muestre los dientes y que levante las cejas y cierre los ojos fuertemente.

- 0. Movimientos normales y simétricos
- 1. Parálisis menor: labio superior flácido, asimetría en la sonrisa
- 2. Parálisis parcial: parálisis casi total en la parte inferior de la cara
- 3. Parálisis completa de un lado o en ambos: ausencia de movimiento facial en la parte superior e inferior de la cara

5. Función motora de los brazos (5a derecho, 5b izquierdo): se pide al paciente que extienda los brazos al frente, con las palmas hacia abajo (si está sentado) o que levante los brazos en ángulo de 45° (si está tendido) y se valora si mantiene la posición durante 10 segundos.

0. No hay caída: se mantiene la posición durante 10 segundos
1. Caída progresiva durante los 10 segundos sin llegar a caer del todo
2. Cae del todo pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad
3. Cae totalmente sin evidencia de esfuerzo contra la gravedad
4. No hay movimiento
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación

6. Función motora de las piernas (6a derecha, 6b izquierda): se realiza siempre en posición supina, pidiendo al paciente que levante la pierna en ángulo de 30° y se valora si mantiene la posición durante 5 segundos.

0. No hay caída: se mantiene la posición durante 5 segundos
1. Caída progresiva durante los 5 segundos sin llegar a caer del todo
2. Cae del todo pero se observa un cierto esfuerzo contra la gravedad
3. Cae totalmente sin evidencia de esfuerzo contra la gravedad
4. No hay movimiento
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación

7. Ataxia de los miembros: se pide al paciente que se toque la nariz con la punta del dedo (ambos brazos) y que se toque la rodilla de una pierna con el talón de la otra y lo deslice a lo largo de la espinilla (ambas piernas).

0. No hay ataxia
1. Ataxia en un miembro
2. Ataxia en ambos miembros
9. Amputación del miembro o inmovilización de la articulación

8. Sensibilidad: valorar la reacción ante el estímulo de un pinchazo con una aguja, en diferentes partes del cuerpo (brazos, piernas, cara)

0. Normal, no hay pérdida de sensibilidad
1. Pérdida de sensibilidad débil o moderada: el paciente nota el contacto pero no percibe si es con la punta o con el lado plano de la aguja
2. Pérdida total de sensibilidad: el paciente no nota el contacto

9. Lenguaje: valorar la comprensión mostrada en todas las pruebas anteriores, así como la capacidad para leer una frase corta o describir un dibujo simple (los pacientes en coma, ítem 1a=3, se puntúan 3 en esta prueba).

0. Normal, sin afasia

1. Afasia leve o moderada: el paciente tiene dificultades de habla y/o comprensión, pero se puede identificar lo que quiere decir

2. Afasia severa: sólo hay una comunicación mínima y es muy difícil identificar lo que quiere decir

3. Afasia global, mutismo. No hay posibilidad de hablar ni de comprender

10. Disartria: valorar la capacidad del paciente para articular correctamente un texto leído o repetir algunas palabras.

0. Articulación normal

1. Disartria ligera o moderada: se pueden entender las palabras pero con dificultad

2. Disartria severa: es casi imposible entender las palabras o el paciente casi no puede hablar

9. El paciente está intubado o tiene otra dificultad física para hablar

11. Extinción (supresión, inatención) y negligencia: se valora por la reacción del paciente ante un estímulo doloroso bilateral simultáneo y simétrico (extinción) y por sus reacciones ante los estímulos visuales, táctiles, auditivos, espaciales o personales, en las pruebas anteriores (negligencia).

0. No hay anormalidades

1. Extinción frente a la estimulación bilateral simultánea o negligencia en una de las modalidades sensoriales

2. Hemi-extinción severa o negligencia frente a más de un estímulo

Tabla 8. Escala de Rankin modificada

| Puntaje | Descripción |
|---------|---|
| 0 | Ningún tipo de síntomas |
| 1 | Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales |
| 2 | Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades previas, pero es capaz de manejar sus propios asuntos sin ayuda |
| 3 | Discapacidad moderada; requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin ayuda |
| 4 | Discapacidad moderadamente severa; incapaz de caminar y de atender sus necesidades corporales sin ayuda |
| 5 | Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones permanentes |
| 6 | Muerte |