



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia

Raquel Núñez Aragón^a, María Luisa Pedro-Botet Montoya^{a,*}, Lourdes Mateu Pruñonosa^a, Nuria Vallejo Camazón^b, Nieves Sopena Galindo^c, Irma Casas García^d, Sonia Molinos Arbós^e y Miquel Sabrià Leal^a

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de diciembre de 2011

Aceptado el 21 de marzo de 2012

On-line el 30 de mayo de 2012

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Infección adquirida en la comunidad

Infección nosocomial

Infección adquirida en el entorno hospitalario

RESUMEN

Introducción y objetivos: Nuestro objetivo primario es evaluar los factores asociados, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario comparándola con la adquirida en la comunidad y en usuarios de drogas por vía parenteral. Como objetivo secundario se analizan cambios ocurridos en el tiempo en la distribución de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo observacional y comparativo que incluyó los casos de endocarditis desde enero de 2003 a junio de 2010 y se clasificaron en 2 grupos: grupo 1: comunidad y usuarios de drogas por vía parenteral, y grupo 2: adquirida en el entorno hospitalario (nosocomial y nosohusal). Los episodios fueron clasificados en 2 períodos (periodo I: enero de 2003-junio de 2006, y periodo II: julio de 2006-junio de 2010). Se efectuó un análisis univariado y multivariado.

Resultados: Se incluyeron 212 episodios (grupo 1: 138; grupo 2: 74). La edad (OR, 1,026; IC del 95%, 1,003-1,049), el índice de Charlson (OR, 1,242; IC del 95%, 1,067-1,445) y la cirugía cardiaca previa (OR, 2,522; IC del 95%, 1,353-4,701) fueron variables asociadas a la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario en el estudio multivariado. Se observó un incremento no significativo de casos de endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario en el periodo II (40/104; 38,4% vs. 34/108; 31,4%).

Conclusiones: El incremento reciente de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario se asocia sin duda al intervencionismo sobre pacientes mayores, portadores de prótesis valvular cardíaca y que además tienen un mayor número de enfermedades de base, entre las que destaca la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital

ABSTRACT

Keywords:

Infective endocarditis

Community-acquired infection

Healthcare-related infection

Hospital-acquired infection

Introduction and objectives: The primary aim of this study was to evaluate associated factors, clinical features and prognosis of healthcare-related infective endocarditis cases compared with community-acquired and intravenous drug user-related episodes. Changes in the distribution of healthcare-related infective endocarditis were also analysed over time in our setting.

Methods: A prospective, observational, comparative study was performed. We included all the cases of infective endocarditis from January 2003 to June 2010, which were then classified into 2 groups: group 1: community-acquired and intravenous drug user origin, and group 2: nosocomial and non-nosocomial healthcare-related cases. The episodes were classified into 2 periods: period I: January/2003-June/2006 and period II: July/2006-June 2010. Univariate and multivariate analyses were performed.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlpbotet.germanstrias@gencat.cat (M.L. Pedro-Botet Montoya).

Results: A total of 212 cases were included (group 1: 138, group 2: 74). The variables of age (risk ratio 1.026; 95% CI, 1.003 to 1.049), Charlson index (risk ratio 1.242; 95% CI, 1.067 to 1.445), and previous heart surgery (risk ratio 2.522; 95% CI, 1.353 to 4.701) were independently associated with healthcare-related infective endocarditis on multivariate analysis. A non-significant increase was observed in healthcare-related cases of infective endocarditis in period II (40/104; 38.4% vs. 34/108; 31.4%).

Conclusions: The recent increase in healthcare-related infective endocarditis seems to be associated with the use of invasive procedures in elderly patients with prosthetic cardiac valve, and those with a greater number of underlying diseases, especially patients with chronic renal failure on haemodialysis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis infecciosa (EI), su incidencia alcanza cifras de 20 por 100.000 personas y año en hombres mayores de 65 años¹. Esto se debe a un cambio ocurrido en los últimos años en la epidemiología de esta enfermedad como resultado de los avances experimentados en la práctica médica. En efecto, se ha producido una disminución en la prevalencia de la enfermedad cardíaca reumática, un aumento de la longevidad y un incremento notable de pacientes sometidos a procedimientos invasivos^{2,3}. Estos factores han condicionado la aparición reciente de una población emergente para la EI que incluye a ancianos con esclerosis valvular, pacientes portadores de prótesis valvular o sometidos a hemodiálisis (HD) que ha comportado un incremento en el número de episodios de EI adquirida en el entorno hospitalario (EIAEH) causados fundamentalmente por *Staphylococcus aureus*⁴. La EIAEH comprende la EI nosocomial que transcurre durante el ingreso hospitalario y la EI nosohusal, que desarrollan pacientes que a pesar de no estar hospitalizados mantienen un contacto estrecho con el medio hospitalario, como son pacientes en HD o sometidos a tratamientos por vía intravenosa de diversa índole en hospitales de día o en unidades de hospitalización a domicilio o residentes en centros sociosanitarios⁵. La EIAEH representa entre el 7 y el 53%⁵⁻¹⁸ de los casos de EI y se observa un incremento de la misma en los últimos años. En nuestra experiencia y en la de otros autores la EIAEH es factor predictivo independiente de mortalidad por EI^{19,20}. El objetivo primario de este estudio es conocer los factores asociados, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la EIAEH. El objetivo secundario es evaluar si se han producido cambios temporales en la distribución de la misma en nuestro medio.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y comparativo en un hospital universitario de 650 camas y un área de influencia de 671.984 habitantes con análisis retrospectivo de los datos. Se trata de un hospital terciario de referencia para la EI desde la creación en 2003 de un servicio de cirugía cardíaca.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EI, seguro o probable, según los criterios de Duke modificados²¹ registrados en la base de datos a partir de los datos proporcionados semanalmente por el gabinete de ecocardiografía desde enero de 2003 hasta junio de 2010. Se excluyeron del estudio los pacientes en los que no se pudo realizar un seguimiento clínico durante la fase aguda de la enfermedad.

Los pacientes a estudio fueron clasificados en 2 grupos según el origen de la EI. Así, el grupo 1 incluyó los episodios de EI de origen comunitario (EIC) y de EI que acontecieron en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), y el grupo 2, los episodios de EIAEH, es decir los de origen nosocomial propiamente dicho y nosohusal. Se definió EI en UDVP como la que ocurrió en paciente adicto en el momento del inicio de la clínica. Se interpretó que el origen era nosocomial cuando el paciente hospitalizado presentó las

manifestaciones clínicas correspondientes a la EI, fundamentalmente la fiebre, transcurridas al menos 48 h desde el ingreso hospitalario, y siempre durante el mismo. Se interpretó que el origen era nosohusal cuando los signos y síntomas de la EI se iniciaron tras 48 h de haberse realizado un procedimiento invasivo intravascular o un procedimiento dental, gastrointestinal o urológico y hasta 6 meses después del mismo⁵; cuando la EI se desarrolló en pacientes con un contacto hospitalario muy estrecho (sometidos a tratamiento por vía intravenosa en régimen de hospitalización a domicilio o en hospital de día, sometidos a HD, o que reciben quimioterapia); cuando el paciente había estado ingresado durante el último mes; en el caso de residir en un centro sociosanitario, o, finalmente, ante una endocarditis sobre válvula protésica por estafilococo coagulasa negativo (ECN) o *S. aureus*, descartado el origen cutáneo y con independencia de la cronología de la implantación de la prótesis valvular^{5,6}.

Variables a estudio

Se revisaron los datos epidemiológicos y demográficos; las enfermedades subyacentes; el índice de Charlson²²; los procedimientos de riesgo (dental, gastrointestinal y urológico); el antecedente de infección del catéter²³ asociada o no a sepsis en un intervalo de 6 meses previos al diagnóstico de EI; los factores predisponentes cardíacos, como el antecedente de endocarditis previa, cardiopatía congénita, valvulopatía o cirugía cardíaca previa; los datos relativos al tipo, la localización y la presentación clínica de la EI; los parámetros analíticos al ingreso; los datos microbiológicos del episodio; los datos ecocardiográficos iniciales y evolutivos; las complicaciones durante la fase aguda del episodio (insuficiencia valvular, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, shock séptico, embolias pulmonares, embolias sistémicas, complicaciones neurológicas y la insuficiencia renal aguda definida según la Acute Kidney Injury Network [AKIN]²⁴ como un incremento de 1,5 veces o más de la creatinina basal, con exclusión de los pacientes con insuficiencia renal crónica que requieren tratamiento sustitutivo con HD); el EuroSCORE²⁵, y los datos relativos al tratamiento médico y quirúrgico y a la evolución final del episodio de EI durante la fase aguda de la enfermedad.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico comparativo de las variables señaladas entre ambos grupos. Para las variables cualitativas se utilizó el Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas, la t de Student. Las variables cuantitativas presentes en las tablas están expresadas en forma de media y desviación estándar. Se consideró que existían diferencias significativas si el valor de $p < 0,05$. Se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística y se incluyeron las variables que podían ser consideradas como factor de riesgo para presentar una EIAEH, ajustadas por el sexo, y que tuvieron significación estadística en el análisis univariado.

Para evaluar si se habían producido cambios en el tiempo en la distribución de la EIC y de la EIAEH en nuestra área de influencia, los episodios fueron clasificados en 2 períodos: el periodo I, que incluyó los casos acontecidos entre enero de 2003 y junio de 2006, y el periodo II, que incluyó los casos acontecidos entre julio de 2006 y junio de 2010. Se comparó la distribución de la EI en ambos períodos y se evaluó si existían diferencias significativas. Los períodos se clasificaron de este modo para obtener el mismo número de años en cada uno de ellos. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Conocer las diferencias en la epidemiología, las manifestaciones clínicas y la evolución de la endocarditis infecciosa de origen comunitario y la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario

Se incluyeron en el estudio 222 episodios de EI, de los que 212 fueron evaluables; 138 (65%) pertenecieron al grupo 1 (122 [92,4%] con EIC y 16 [12,1%] en UDVP) y 74 (34,9%) al grupo 2 (36 [48,6%] de origen nosocomial y 38 [51,3%] nosohusial). Se excluyeron 10 enfermos por traslado a sus centros de procedencia durante la fase aguda de la enfermedad, 6 de los cuales pertenecieron al grupo 1 y 4 al grupo 2.

En concreto, los motivos por los que 38 de los 74 pacientes fueron incluidos en el grupo 2 por ser de origen nosohusial fueron: un ingreso previo en 13, estar sujeto a un programa de HD en 12, infección de válvula protésica por *S. aureus* o por ECN en 11 (9 correspondieron a endocarditis protésicas precoces) y haber recibido tratamiento por vía parenteral en hospital de día en los últimos 30 días en 2.

Estudio univariado

Características epidemiológicas y cambios evolutivos en la distribución de la endocarditis infecciosa de origen comunitario y de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario. Tal y como refleja la tabla 1, el número de casos de EIC fue significativamente superior al de EIAEH durante el periodo de estudio. El número global de episodios de EI fue similar en ambos períodos (108 episodios durante el periodo 1 y 104 durante el periodo 2); sin embargo, se detectó un incremento no significativo de episodios de EIAEH (34/108; 31,4% vs. 40/104; 38,4%) y un descenso de episodios de EIC (74/108; 68,5% vs. 64/104; 61,5%) durante el segundo periodo a estudio, es decir, entre 2006 y 2010.

En ambos grupos esta enfermedad incidió mayoritariamente en hombres. Sin embargo, fue en el grupo 2 en el que los pacientes tuvieron una edad significativamente más avanzada y una mayor comorbilidad en relación a un valor medio mayor del índice de Charlson. La prevalencia de las enfermedades subyacentes analizada de forma global fue similar en ambos grupos, aunque el sida fue significativamente más prevalente en el grupo 1 y a su vez la insuficiencia renal crónica en programa de HD significativamente más prevalente en los episodios del grupo 2. Hay que destacar que la infección de catéter fue significativamente más frecuente entre los pacientes del grupo 2 y que, por el contrario, la manipulación dental fue más frecuente entre los pacientes con EIC.

Factores predisponentes cardíacos

Tal y como se observa en la tabla 2, el antecedente de cirugía valvular cardiaca fue significativamente más prevalente y la valvulopatía no congénita tendió a ser más frecuente entre los pacientes del grupo 2.

Características del episodio infeccioso

En cuanto a la localización valvular, no se observaron diferencias significativas, siendo la aórtica la más prevalente en ambos grupos

(73/138; 52,9% vs. 38/74; 51,4%). La EI nativa (95/138; 68,8% vs. 39/74; 52,7%) ($p = 0,02$) y la EI del corazón derecho (12/138; 8,7% vs. 1/74; 1,4%) ($p = 0,009$) fueron significativamente más frecuentes en el grupo 1. Por el contrario, la EI izquierda protésica predominó significativamente en el grupo 2 (34/138; 24,6% vs. 36/74; 48,6%) ($p < 0,001$). Asimismo, la EI protésica precoz fue significativamente más frecuente en el grupo 2 (8/34; 23,5% vs. 25/36; 69,4%) ($p < 0,001$). En lo referente a los motivos de consulta al servicio de urgencias de nuestro hospital, el infarto agudo de miocardio fue significativamente más prevalente en los episodios incluidos en el grupo 2 (4/138; 2,9% vs. 8/74; 10,8%) ($p = 0,02$), y no hubo diferencias notables entre ambos grupos en lo referente a otros motivos de consulta como la fiebre, el síndrome constitucional, los síntomas neurológicos, la insuficiencia cardiaca, la afectación articular o la positividad de los hemocultivos sin otros síntomas que sugriesen el diagnóstico de EI. Sin embargo, la media en semanas al diagnóstico tendió a ser mayor para los pacientes del grupo 2 ($2,9 \pm 4,1$ vs. $3,9 \pm 4,7$).

En lo referente a los datos analíticos, los pacientes del grupo 2 tuvieron de forma significativa una determinación media mayor de la PCR y un peor aclaramiento de creatinina ($83,1 \pm 76,4$ mg/l vs. $133,3 \pm 102,1$ mg/l) ($p = 0,016$) y ($62,8 \pm 26,8$ ml/min/1,73m² vs. $47,8 \pm 31,3$ ml/min/1,73m²) ($p = 0,004$), respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a otros parámetros analíticos analizados (cifra media de leucocitos, hemoglobina, VSG y albúmina).

Tal y como se observa en la tabla 3, los estreptococos del grupo *viridans* –y entre ellos *Streptococcus mitis*– fueron el agente causal principal de los episodios de EIC, mientras que *S. aureus*, seguido de los ECN, y muy especialmente *S. epidermidis*, fueron los principalmente implicados en los episodios de EIAEH.

Destacaron 3 episodios de EI causados por estreptococos del grupo *viridans* en el grupo 2: uno de los casos fue de origen hospitalario y no existieron procedimientos de riesgo previos, y 2 se catalogaron de nosohusiales: uno de ellos por estar en HD y el otro por figurar durante el mes previo un ingreso hospitalario en nuestro centro. En ninguno de ellos constó procedimiento de riesgo previo al episodio de la EI. Asimismo se incluyeron 3 casos de EI causada por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en el grupo de EIC (grupo 1): un caso correspondió a un paciente con osteomielitis crónica por SARM en el pie derecho en relación a trastornos tróficos graves en la extremidad ocasionados por una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth que presentó sepsis por este microorganismo y EI, y los 2 casos restantes correspondieron a pacientes UDVP activos.

La endocarditis con hemocultivo negativo tendió a ser más frecuente en los episodios de EIC.

Hallazgos ecocardiográficos

El ecocardiograma transesofágico se indicó de forma significativamente más frecuente en los pacientes del grupo 2 por ser con mayor frecuencia portadores de prótesis valvular (8/74; 10,8% vs. 14/48; 29,1%) ($p = 0,001$) o bien por difícil interpretación del ecocardiograma transtorácico por calcificación valvular o del anillo (2/74; 2,7% vs. 5/48; 10,4%) ($p = 0,04$).

El absceso o la presencia de un aneurisma micótico (30/73; 41,1% vs. 22/40; 55%) fue la complicación ecocardiográfica más frecuente en ambos grupos. Sin embargo, la rotura valvular (29/73; 39,7% vs. 8/40; 20%) ($p = 0,002$) fue significativamente más prevalente en el grupo 1 y la dehiscencia protésica fue significativamente más prevalente en el grupo 2 (3/73; 4,1% vs. 5/40; 12,5%) ($p = 0,03$).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente al tamaño de la vegetación, o a los valores medios de la fracción de eyección y de la presión de la arteria pulmonar.

Tabla 1
Características epidemiológicas

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 n/n (%)	p	p"
Total	212	138/212 (65,1)	74/212 (34,9)	<0,001	
Sexo masculino	142/212 (67)	97/138 (70,3)	45/74 (60,8)	0,162	0,382
Edad, media ± DE	62,6 ± 14,6	60,7 ± 15,2	66,1 ± 12,7	0,01	0,025
Diagnóstico seguro	183/212 (86,3)	119/138 (86,2)	64/74 (86,5)	0,959	
Enfermedades subyacentes	134/212 (63,2)	83/138 (60,1)	51/74 (68,9)	0,207	
EPOC	47/212 (22,2)	33/138 (23,9)	14/74 (18,9)	0,404	
Diabetes mellitus	51/212 (24,1)	33/138 (23,9)	15/74 (24,3)	0,947	
Hepatopatía crónica	29/212 (13,7)	21/138 (15,2)	8/74 (10,8)	0,373	
Sida	10/212 (4,7)	10/138 (7,2)	0/74 (0)	0,016	
IRC	23/212 (10,8)	15/138 (10,9)	8/74 (10,8)	0,99	
IRC en HD	14/212 (6,6)	0/138 (0)	14/74 (18,9)	<0,001	
Neoplasia	25/212 (11,8)	15/138 (10,9)	10/74 (13,7)	0,545	
Índice de Charlson, media ± DE	2 ± 2	1,7 ± 1,9	2,6 ± 2,7	0,003	0,005
Índice de Charlson > 2	69/212 (32,5)	31/138 (22,5)	38/74 (51,1)	<0,001	<0,001
Tratamiento inmunosupresor	18/212 (8,5)	11/138 (8)	7/74 (9,5)	0,711	
Infección de catéter asociada	23/212 (10,8)	0/138 (0)	23/74 (31)	<0,001	
Procedimiento de riesgo	32/212 (16,5)	23/138 (16,7)	12/74 (16,2)	0,933	
Dental	15/212 (7,1)	13/138 (9,4)	2/74 (2,7)	0,06	
Gastrointestinal	13/212 (6,1)	6/138 (4,3)	7/74 (9,5)	0,139	
Urológico	6/212 (2,8)	4/138 (2,9)	2/74 (2,7)	1	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; HD: hemodiálisis; p: estudio univariado; p": estudio multivariado; DE: desviación estándar.

Complicaciones y mortalidad

El índice de complicaciones clínicas fue similar en ambos grupos de estudio y alcanzó el 79 y el 83,8% en los grupos 1 y 2, respectivamente (tabla 4). Destacó por el contrario el hecho de que los pacientes del grupo 2 presentaron, durante la evolución hospitalaria y de forma significativamente más frecuente, shock séptico.

La indicación quirúrgica alcanzó tasas muy similares en ambos grupos. No obstante, los pacientes del grupo 2 no fueron finalmente operados de forma significativamente más frecuente debido sobre todo al riesgo quirúrgico del paciente, lo que se correspondió con un EuroSCORE logístico significativamente más elevado en este grupo de pacientes y al fallecimiento en etapas tempranas de la enfermedad aguda. La implantación de una válvula protésica biológica fue la cirugía más empleada en ambos grupos.

La mortalidad directamente relacionada con el episodio infeccioso de la EI fue significativamente mayor en los pacientes con EIAEH (27/138; 19,6% vs. 33/74; 44,6%) ($p < 0,001$).

Estudio multivariado de las características epidemiológicas y de los factores predisponentes cardíacos

En el análisis multivariado ajustado por el sexo hallamos que los pacientes con EIAEH tuvieron mayor edad (odds ratio [OR], 1,026; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,003-1,049), mayor comorbilidad expresada por un índice de Charlson más elevado (OR, 1,242; IC del 95%, 1,067-1,445) y habían sido sometidos más frecuentemente a algún tipo de cirugía cardíaca previa (OR, 2,522; IC del 95%, 1,353-4,701).

Tabla 2
Factores predisponentes cardíacos

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 n/n (%)	p	p"
Endocarditis previa	25/212 (11,8)	14/138 (10,1)	11/74 (14,9)	0,31	
Cardiopatía congénita	27/212 (13,2)	20/138 (14,5)	7/74 (10,8)	0,45	
CIV	3/27 (11,1)	2/20 (10)	1/7 (14,3)	1	
CIA	1/27 (3,1)	1/20 (5)	0/7 (0)	1	
MHO	1/27 (3,7)	0/20 (0)	1/7 (14,3)	0,259	
Estenosis subaórtica	3/27 (11,1)	1/20 (5)	2/7 (28,6)	0,155	
Válvula bicúspide	17/27 (63)	14/20 (70)	3/7 (42,9)	0,364	
Cardiopatía reparada	1/27 (3,7)	1/20 (5)	0/7 (0)	1	
Valvulopatía previa	85/212 (40,1)	49/138 (35,5)	36/74 (48,6)	0,063	
Reumática	11/85 (12,9)	5/49 (10,2)	6/36 (16,7)	0,515	
Degenerativa	53/85 (65,4)	33/49 (67,3)	20/36 (55,6)	0,267	
Prolapso mitral	5/85 (5,9)	3/49 (6,1)	2/36 (5,6)	1	
CAM	15/85 (17,6)	8/49 (16,3)	7/36 (19,4)	0,709	
Cirugía previa	72/212 (34)	35/138 (25,4)	37/74 (50)	<0,001	0,004
Válvula aórtica protésica	45/72 (62,5)	24/35 (65,6)	21/37 (56,8)	0,44	
Válvula mitral protésica	22/72 (30,6)	9/35 (25,7)	13/37 (35,1)	0,385	
Intervención de Ross	2/72 (2,8)	1/35 (2,9)	1/37 (2,7)	1	
Plastia mitral	3/72 (4,2)	1/35 (2,9)	2/37 (5,4)	1	

CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; MHO: miocardiopatía hipertrófica obstrutiva; CAM: calcificación del anillo mitral; p: estudio univariado; p": estudio multivariado.

Tabla 3
Datos microbiológicos

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 p n/n (%)	p
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	40/212 (18,8)	37/138 (26,8)	3/74 (4)	<0,001
<i>S. viridans</i>	9/212 (4,2)	8/138 (5,8)	1/74 (1,4)	0,05
<i>S. constellatus</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>S. mutans</i>	3/212 (1,4)	2/138 (1,4)	1/74 (1,4)	1
<i>S. mitis</i>	17/212 (8)	17/138 (12,3)	0/74 (0)	<0,001
<i>S. oralis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>S. sanguis</i>	6/212 (2,8)	5/138 (3,6)	1/74 (1,4)	0,67
<i>S. milleri</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>S. salivarius</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>S. dysgalactiae</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>S. parasanguinis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	46/212 (21,7)	18/138 (13)	28/74 (37,8)	<0,001
SARM	9/46 (19,6)	3/18 (16,7)	6/28 (21,4)	1
<i>Staphylococcus</i> CN	28/212 (13,2)	4/138 (2,9)	24/74 (32,4)	<0,001
<i>S. epidermidis</i>	21/212 (11,3)	3/138 (2,2)	21/74 (28,4)	<0,001
<i>S. lugdunensis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>S. schleiferi</i>	2/212 (0,9)	1/138 (0,7)	1/74 (1,4)	1
<i>S. capitis</i>	1/212 (0,9)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>Enterococcus</i> sp.	22/212 (10,4)	12/138 (8,7)	10/74 (13,5)	0,272
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/212 (2,8)	6/138 (4,3)	0/74 (0)	0,06
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	21/212 (9,9)	21/138 (15,2)	0/74 (0)	<0,001
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4/212 (1,9)	4/138 (2,9)	0/74 (0)	0,3
<i>Escherichia coli</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>Corynebacterium</i> sp.	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>Salmonella enteritidis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Candida</i>				
<i>C. parapsilosis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>C. tropicalis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>C. albicans</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Cardiobacterium hominis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
Cultivos estériles	29/212 (13,7)	23/138 (16,7)	6/74 (8,1)	0,083

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; CN: coagulasa negativa.

Discusión

Para la realización de este trabajo se han revisado 14 estudios publicados entre 1992 y 2011 que comparan distintos aspectos de la EIC y de la EIAEH⁵⁻¹⁸. Para este estudio, la EIAEH ha incluido los episodios de EI de origen nosocomial propiamente dicho y nosohusital, entre los que no hubo diferencias significativas en lo que respecta a las enfermedades subyacentes y a la microbiología. De los resultados de este estudio prospectivo realizado entre 2003 y 2010 se deduce un leve incremento de casos de EIAEH, que en los últimos 4 años alcanza algo más de una tercera parte de los episodios de EI. En comparación con la EIC, la EIAEH incide en pacientes de edad más avanzada y con mayor carga de enfermedad, cursa con mayor frecuencia con shock séptico y complicaciones perivalvulares no siempre reparables por contraindicación a la cirugía, y tiene un peor pronóstico durante la fase aguda de la enfermedad.

Durante el periodo de estudio (2003-2010) se han evaluado 212 episodios de EI. Los episodios han sido clasificados arbitrariamente en 2 grupos según hubieran ocurrido de 2003 a 2006 o de 2006 a 2010. Se observa un discreto aumento de la prevalencia de la EIAEH, que ha pasado de aproximadamente el 30% en el primer periodo a casi el 40% en el segundo periodo. La incidencia de la EIAEH oscila, según diferentes series, entre el 7 y el 53%⁵⁻¹⁸ de los episodios de EI, y se observa un incremento de la misma en los últimos años. Este hecho ha sido también destacado por otros autores, como Lomas et al.¹² en un estudio multicéntrico que incluyó 793 episodios de EI y en el que destacó un aumento en la incidencia de

la EIAEH, que pasó del 13,3% durante el periodo 1984-1995 al 17,7% durante el periodo 2001-2007.

Los pacientes afectos de EI son predominantemente varones con una edad media de 62 años, que es claramente superior entre los pacientes con EIAEH. A principios de la década de los cuarenta la edad media de los pacientes con EI era de 35 años, y solo el 10% tenían una edad superior a 60 años⁴; sin embargo, estudios más recientes indican que la edad media de los pacientes es de 55 años, y que aproximadamente la mitad son mayores de 60 años²⁶. El aumento creciente de la prevalencia de la EI en mayores de 65 años, el retraso en el diagnóstico dada la inespecificidad de los síntomas de la EIC en el anciano y una proporción significativa de casos adquiridos en el entorno hospitalario en esta franja de edad son datos destacables en la literatura⁴. Además se asiste en la actualidad a un descenso significativo en la prevalencia de la cardiopatía congénita y reumática, principales factores predisponentes cardíacos de la EI en pacientes jóvenes^{3,27}. La EIAEH acontece con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades subyacentes, y muy especialmente en afectos de insuficiencia renal crónica en HD, y es por ello que el índice de Charlson alcanza un valor significativamente más elevado en este grupo de pacientes. Además, la infección de catéter en relación al episodio estuvo presente en algo más del 30% de los pacientes con EIAEH de esta serie, y este porcentaje supera ampliamente al correspondiente a los episodios incluidos con EIC. Esta tasa va en aumento si tenemos en cuenta trabajos como el publicado en 1998 por Lamas y Eykyn¹⁵, en el que la infección de catéter alcanzó tan solo el 10% de los pacientes con EIAEH. Por el contrario,

Tabla 4
Complicaciones y evolución

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 n/n (%)	p
Complicaciones clínicas				
Insuficiencia valvular	138/212 (65,1)	89/138 (64,5)	49/74 (66,2)	0,802
Insuficiencia cardiaca	90/212 (42,5)	57/138 (41,3)	33/74 (44,6)	0,644
BAV	13/212 (6,1)	6/138 (4,3)	7/74 (9,5)	0,139
Shock séptico	44/212 (20,8)	20/138 (14,5)	24/74 (32,4)	0,002
Embolias pulmonares	13/212 (6,1)	11/138 (8)	2/74 (2,7)	0,228
Embolias sistémicas	47/212 (22,2)	34/138 (24,6)	13/74 (17,6)	0,237
Complicaciones neurológicas	37/212 (17,5)	26/138 (18,8)	11/74 (14,9)	0,467
Insuficiencia renal aguda*	34/146 (23,3)	21/87 (24,1)	13/59 (22)	0,768
Motivos de indicación quirúrgica				
Insuficiencia valvular	96/158 (62,3)	69/99 (69,7)	27/55 (49,1)	0,002
Embolismos sistémicos	6/158 (3,9)	5/99 (5,1)	1/55 (1,8)	0,421
Complicaciones locales	40/158 (26)	18/99 (18,2)	22/55 (40)	<0,001
Vegetación grande	3/158 (1,9)	2/99 (2)	1/55 (1,8)	1
Insuficiencia cardiaca	3/158 (1,9)	1/99 (1)	2/55 (3,6)	0,29
Valvulopatía previa	5/158 (3,2)	4/99 (4)	1/55 (1,8)	0,655
Protésica precoz	1/158 (0,6)	0/99 (0)	1/55 (1,8)	0,357
Tratamiento quirúrgico				
EuroSCORE (%), media ± DE	111/155 (71,5) 25,17 ± 20	78/100 (78) 21,1 ± 18	34/55 (61,8) 31,4 ± 21,5	0,03 0,006
Rechazo quirúrgico				
Fallecimiento previo	8/44 (18,2)	0/22 (0)	4/21 (19)	0,04
Riesgo quirúrgico	27/44 (61,4)	14/22 (63,6)	16/21 (76,1)	0,37
Rechazo del paciente	4/44 (9,1)	3/22 (13,6)	1/21 (4,7)	0,606
Complicaciones neurológicas	5/44 (11,4)	5/22 (22,7)	0/21 (0)	0,02
Tipo de cirugía				
Prótesis mecánica	35/111 (31,5)	23/78 (29,5)	12/33 (36,4)	0,476
Prótesis biológica	55/111 (49,5)	38/78 (48,7)	17/33 (51,5)	0,787
Plastia mitral	7/111 (6,3)	6/78 (7,7)	1/33 (3)	0,671
Homoinjerto	1/111 (0,9)	1/78 (1,3)	0/33 (0)	1
Intervención de Ross	11/111 (9,9)	10/78 (12,8)	1/33 (3)	0,168
Limpieza de la zona	2/111 (1,8)	0/78 (0)	2/33 (6,1)	0,086
UHAD al alta				
	18/141 (12,8)	15/103 (14,6)	3/38 (7,9)	0,216
Exitus				
Muerte relacionada	71/212 (33,5)	35/138 (25,4)	36/74 (48,6)	0,001
Muerte no relacionada	60/212 (28,3)	27/138 (19,6)	33/74 (44,6)	<0,001
	9/212 (4,2)	7/138 (5,1)	2/74 (2,7)	0,5
Estancia, media ± DE	43,2 ± 37,7	42,6 ± 39,9	45,4 ± 31,2	0,565

BAV: bloqueo auriculoventricular; UHAD: unidad de hospitalización a domicilio; DE: desviación estándar.

* Esta variable excluye a los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

en la actualidad la infección de catéter relacionada con el episodio de EIAEH oscila entre el 24 y el 56% de los pacientes en distintas series^{6,7,12,14,16,18}. Nucifora et al.²⁸ destacan que el 50% de los pacientes en HD están colonizados por *S. aureus*, y que este es el principal causante de bacteriemia secundaria a infección de catéter en estos pacientes, con el consiguiente riesgo de desarrollar EI. Además, estos autores afirman que la mortalidad en este subgrupo de pacientes es muy superior tanto en la fase aguda de la enfermedad como a los 2 años del diagnóstico de la EI.

Los factores predisponentes cardíacos —y entre ellos la valvulopatía degenerativa y la prótesis valvular— son especialmente importantes en la EIAEH, como así lo indican otros autores. En este sentido, López-Dupla et al.¹⁸ destacan, en un estudio que incluyó 120 casos de EI, que el 37,2% de los pacientes con EIAEH tuvieron una valvulopatía degenerativa. La endocarditis protésica prevaleció en el grupo de pacientes con EIAEH tanto en este estudio como en otras series, en las que alcanzó globalmente el 23,8%, en comparación con el 16,7% en la EIC^{5,8,9,11-13,17,18}.

Como ya es sabido, la EI asienta fundamentalmente en las válvulas izquierdas, y en concreto en la mitral, que supera en un 10% a la localización aórtica^{5,6,11,13,15,16,18,29}. Sin embargo, y al igual que en el trabajo publicado por Lomas et al.¹², en nuestro estudio la EI afectó principalmente la válvula aórtica. Dado que las

complicaciones derivadas de la afectación aórtica o mitral no son las mismas, en detrimento de un mayor número de complicaciones en la primera, debería realizarse un estudio más profundo del porqué de las diferencias entre estos estudios, aunque un número importante en esta serie de episodios de EI protésica precoz sobre válvula aórtica y relacionada de forma significativa a la EIAEH podría justificar estas diferencias. El diagnóstico ecocardiográfico en los pacientes con EIAEH es más difícil por tratarse con mayor frecuencia de pacientes con EI protésica, sobre válvula degenerativa o calcificada, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico de la EI en este escenario.

Los estreptococos del grupo *viridans* fueron los principales agentes causales de la EIC, mientras que los estafilococos fueron los principalmente implicados en la EIAEH. Este es un microorganismo agresivo cuya evolución comporta con mayor frecuencia shock séptico^{12,13,18}, así como una mayor destrucción de la válvula y un mayor índice de complicaciones perivalvulares en la EI^{29,30}. SARM representó alrededor del 20% de los episodios causados por *S. aureus* y originó 3 casos de los episodios de EIC. En Europa la incidencia de EI por SARM es muy inferior a las tasas registradas en series norteamericanas, pero sin embargo se asiste a un incremento gradual y peligroso tanto en el ámbito hospitalario³⁰ como en el comunitario³¹. Los microorganismos del género *Enterococcus*

causaron un 10% de los casos de nuestra serie, predominaron de forma discreta en el grupo de pacientes con EIAEH y acontecieron en pacientes sometidos a procedimientos de riesgo urológico o gastrointestinal en 6 pacientes de un total de 22 (27,2%), a pesar de haber recibido profilaxis en tres. Giannitsioti et al.¹¹ y Fernández-Guerrero et al.³² destacan un incremento reciente de la endocarditis enterocócica debido a un aumento en la realización de procedimientos de riesgo urológico y gastrointestinal, en población anciana con valvulopatía de base, aunque con una mortalidad similar a la de la EI causada por otros microorganismos.

La insuficiencia valvular grave y la insuficiencia cardiaca fueron las complicaciones clínicas fundamentales en ambos grupos. Sin embargo, el shock séptico, como en otros estudios^{12,13,18}, predominó en el grupo de pacientes con EIAEH, probablemente debido a que fueron mayormente causadas por *S. aureus*. Además, esta complicación se ha asociado en distintas publicaciones¹² a un peor pronóstico. No obstante, estas complicaciones no se han ajustado por otros posibles factores de confusión. La insuficiencia valvular fue el principal motivo de cirugía en ambos grupos, aunque las complicaciones perivalvulares predominaron en pacientes con EIAEH. El valor del EuroSCORE –instrumento útil para calcular el riesgo quirúrgico de los pacientes con EI que reúnen indicación quirúrgica– fue mucho mayor en los pacientes con EIAEH, por lo que estos son, al igual que en otras series^{8,12,16}, rechazados con mayor frecuencia para cirugía que los pacientes con EIC. Finalmente, y como en otras series revisadas^{5,7,18}, la mortalidad de la EIAEH es muy superior a la de la EIC y alcanza casi el 50%.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio prospectivo y no tiene un grupo control que permita evaluar los factores de riesgo para desarrollar la EIAEH. Este estudio se ha realizado en un hospital de referencia para cirugía cardiaca, por lo que sin duda se han incluido casos con mayor complejidad. El trabajo no ha incluido un seguimiento homogéneo de los pacientes tras el alta hospitalaria, por lo que las complicaciones y la mortalidad se limitan a la fase aguda de la enfermedad. No se ha realizado un estudio multivariado de las complicaciones.

Conclusiones

En conclusión, la EIAEH es una entidad que está experimentando un discreto aumento en nuestro medio y tiene una mortalidad que roza el 50%. El incremento reciente de esta problemática se asocia sin duda al intervencionismo sobre pacientes mayores, portadores de prótesis valvular cardíaca y que además presentan un mayor número de enfermedades subyacentes, entre las que destaca la insuficiencia renal crónica en HD. La implantación creciente de catéteres por vía venosa periférica o central, de inserción o no quirúrgica, provisionales o definitivos, para la administración de quimioterapia, realización de HD o nutrición por vía parenteral en el seno de una población cada vez más envejecida, favorece sin duda la posibilidad de bacteriemia y el desarrollo de una endocarditis si el microorganismo encuentra un terreno valvular abonado. A la luz de estos resultados consideramos necesarios estudios de intervención que evalúen la eficacia de medidas preventivas de la EIAEH como son la vigilancia estricta de la implantación y del mantenimiento de los catéteres intravenosos en pacientes de riesgo o la realización precoz de la fistula arteriovenosa en pacientes a los que se realiza HD por un catéter tunelizado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:48.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler Jr. VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Coort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-73.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
- Durante-Mangoni E, Bradly S, Selton-Suty Ch, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095-103.
- Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis*. 2004;38:843-50.
- Benito N, Miro JM, Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009;150:586-94.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MCh, Peetersmans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
- Siegman-Igra Y, Koifman B, Porat R, Porat D, Giladi M. Healthcare associated infective endocarditis: a distinct entity. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:474-80.
- Martín-Davila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. An increasing trend in native valve cases. *Chest*. 2005;125:772-9.
- Rivas P, Alonso J, Moya J, de Górgolas M, Martinell J, Fernandez Guerrero ML. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 2005;128:764-71.
- Giannitsioti E, Skidas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: chaning epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:763-9.
- Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Health care-associated infective endocarditis: An undesirable effect of health care universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1683-90.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;1287-97.
- Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gárgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 1995;20:16-23.
- Lamas CC, Ekyun SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart*. 1998;79:442-7.
- Gouëlo JP, Asfar P, Brenet O, Achille K, Gwennola B. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med*. 2000;28: 377-82.
- Chen SC, Dwyer DE, Sorrell TC. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1992;70:1449-52.
- López-Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercè J, Lorenzo A, Tapiol J, et al. 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;56:1131-9.
- Núñez Aragón R, Mateu L, Pedro-Botet ML, Casas I, Vallejo N, Molinos S, et al. Prognostic factors in infective endocarditis (IE). En: 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011, k-1900.
- Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354-61.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr. VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2002;30:476-89.
- Metha R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauduchea E, Lemeshow S, Salamon R, The Euroscore Group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
- Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:806-12.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139-49.
- Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007;28:2307-12.

29. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods MCh, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Mayo Clin Proc. 2007;82:1165-9.
30. Fernández-Guerrero ML, González-López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. Medicine. 2009;88: 1-22.
31. Fowler VG, Miró JM, Hoen B, Cabell ChH, Brutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress. JAMA. 2011;293:3012-21.
32. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. J Intern Med. 2002;252:510-5.