



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES MEXICANOS CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA

PRESENTA:

DR. JOSÉ ALFREDO ALVARADO ALVARADO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS AUGUSTO BAEZA HERRERA



Dirección de Enseñanza

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

TESIS
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES MEXICANOS CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA

DR. JOSE ALFREDO ALVARADO ALVARADO
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHÁVEZ"

DR. LUIS AUGUSTO BAEZA HERRERA
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DE UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHÁVEZ"

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHÁVEZ"



Dirección de Enseñanza





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 18 de julio 2022

Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES MEXICANOS CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA**, presentado por el Dr. José Alfredo Alvarado Alvarado, médico residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido aceptado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CSF/mmhm

Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Tel: (55) 5573 2911 www.cardiologia.org.mx



AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por ser el pilar en cada proyecto de mi vida, ya que con su apoyo he logrado que mis sueños se vuelvan logros. Por ustedes es que todo tiene un motivo y razón.

Gracias a Enrique, por estar a mi lado, apoyarme, ser mi sosten en los momentos difíciles y alentarme a siempre dar lo mejor de mi.

Gracias a la oficina de apoyo sistemático para la investigación superior (OASIS) por el apoyo otorgado para la realización de esta tesis.

ÍNDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Marco Teórico.....	1
III.	Planteamiento del Problema.....	7
IV.	Justificación.....	7
V.	Objetivos.....	8
VI.	Hipótesis.....	8
VII.	Material y Métodos.....	9
	a) Diseño de la Investigación	
	b) Población y Muestra	
	c) Criterios de Inclusión	
	d) Criterios de Exclusión	
	e) Métodos	
	f) Variables	
	g) Análisis estadístico	
VIII.	Resultados.....	12
IX.	Discusión.....	19
X.	Conclusión.....	20
XI.	Referencias.....	21

I. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) tiene una incidencia anual de 3-9 casos/100 000 habitantes. Múltiples estudios sugieren pruebas diagnósticas auxiliares para un diagnóstico precoz y oportuno para disminuir la morbi-mortalidad (1-3). A pesar de los avances médicos en procedimiento quirúrgicos y tratamiento médico, la EI es una enfermedad que tiene una alta mortalidad (30-80%) (4-7). Los procedimientos quirúrgicos pueden reducir significativamente la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria (8-9). Según el Colegio Americano de Cardiología y las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, los criterios para un procedimiento quirúrgicos, así como su temporalidad (tiempo en que se debe realizar la cirugía) son los siguientes: Endocarditis de válvula protésica (EVP) o endocarditis válvula nativa (EVN) aórtica o mitral con insuficiencia cardíaca grave, obstrucción o fístula que causa edema agudo de pulmón o choque cardiogénico (dentro de 24 horas), EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica (dentro 7 días), Presencia de absceso, pseudoaneurisma, fístula (dentro 7 días), Hongos o microorganismos multirresistentes (dentro 14 días), Fiebre persistente después de 7-10 días de tratamiento antibiótico adecuado (dentro de 7 días), EVP por *staphylococcus* o bacterias Gram negativas no HACEK (dentro 14 días), EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación persistente mayor de 10 mm, después de uno o más embolismos, pese a tratamiento adecuado (dentro de 7 días), EVN aórtica o mitral con vegetación mayor de 10 mm asociada a estenosis grave o IC y riesgo operatorio bajo (dentro 7 días), EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación aislada mayor de 30 mm (7 días) y EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación aislada grande mayor de 15 mm y sin otra indicación (7 días) (1-3) (10-13). Indicaciones para vegetaciones de las válvulas del lado derecho incluye: Vegetaciones mayor de 20 mm con embolia pulmonar recurrente, insuficiencia cardíaca derecha por insuficiencia tricúspidea con mala respuesta al tratamiento médico (14). En los pacientes con evento vascular cerebral hemorrágico se puede recomendar un retraso en la cirugía de 4 semanas (15).

II. MARCO TEÓRICO

a. Definición y fisiopatología de la EI

La endocarditis se define como la inflamación del revestimiento interno de las cavidades y las válvulas cardíacas, se denomina infecciosa cuando es causada secundaria a una infección por un microorganismo, como las bacterias y los hongos. Dichos microorganismos, por lo general gérmenes de la boca, se propagan a través del torrente sanguíneo y se adhieren a zonas dañadas del corazón. Los pacientes con mayor riesgo de EI se agrupan en 3 categorías (1):

1. Pacientes con una válvula protésica o material protésico usado para valvuloplastia.

2. Pacientes con EI previa.
3. Pacientes con cardiopatía congénita cianótica (CC) no tratada y aquellos con CC con cortocircuitos postoperatorios paliativos, conductos u otras prótesis. Después de la reparación quirúrgica sin defectos residuales se recomienda profilaxis por 6 meses hasta que se produce la endotelización.

La bacteriemia de bajo grado repetitiva es frecuente en actividades cotidianas como el cepillado dental, masticación o limpieza con seda dental, siendo más común en pacientes con mala higiene dental. Por lo tanto, el riesgo de EI puede estar relacionado con las bacteriemias de bajo riesgo acumuladas en la vida diaria que con bacteriemias de alto grado esporádicas (1).

La profilaxis antibiótica está indicada en los tres grupos de alto riesgo y en quienes se realizará un procedimiento de alto riesgo (manipulación de la región gingival o periapical del diente o la perforación de la mucosa oral, como procedimientos de eliminación del sarro y endodoncia). No hay evidencia de que la bacteriemia resultante de los procedimientos del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, incluido el parto vaginal o por cesárea, o los procedimientos dermatológicos u osteomusculares causan endocarditis infecciosa (1).

Los medicamentos indicados como profilaxis con amoxicilina o ampicilina 2 gramos 30-60 minutos previo a procedimiento o en alérgicos a penicilina Clindamicina 600 mg. Se recomienda un cribado preoperatorio de portadores de *staphylococcus aureus* nasal antes de una cirugía cardíaca para tratar a los portadores con mupirocina y clorhexidina local. Se recomienda eliminar fuentes de sepsis dental 2 semanas antes de implantar una válvula protésica u otro material extraño, excepto cuando el procedimiento sea urgente (1).

b. Epidemiología

La endocarditis infecciosa (EI) tiene una incidencia anual de 3-9 casos/100 000 habitantes. Se observó aumento de la incidencia significativa de EI con todos los agentes microbiológicos, pero fue mayor con *streptococcus* después del 2007 (1).

La EI asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos representa hasta un 30% de todos los casos de endocarditis infecciosa. La EI que ocurre en pacientes sin cardiopatía previa conocida hoy tiene una incidencia importante y creciente (1).

Los cambios epidemiológicos están marcados por el aumento de EI debida a *staphylococcus* y a la endocarditis infecciosa asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos (4).

c. Diagnóstico de EI

La EI puede tener múltiples presentaciones dependiendo del órgano involucrado, cardiopatía subyacente, microorganismo implicado, presencia o ausencia de complicaciones y características del paciente (12).

La ecocardiografía es la técnica de elección para el diagnóstico y tiene un papel esencial en el manejo y monitorización de estos pacientes. La ecocardiografía transesofágica (ETE) se debe realizar en caso de que el estudio ecocardiográfico transtorácico (ETT) sea negativo y existe alto índice de sospecha de endocarditis infecciosa, sobre todo si el ETT es de calidad subóptima, en pacientes con sospecha clínica de endocarditis infecciosa y portadores de válvula protésica o dispositivos intracardiacos, también debe realizarse ETE en pacientes con ETT positivo para descartar complicaciones locales (4). No obstante, otras técnicas, como resonancia magnética, tomografía computarizada multicorte e imagen de cardiología nuclear, también se han demostrado útiles para el diagnóstico, seguimiento y toma de decisiones sobre el paciente (9).

Hasta un 90% de los pacientes presenta fiebre, en el 85% se detecta un soplo cardíaco y 25% sufren complicaciones embólicas. Los émbolos cerebrales, pulmonares o esplénicos ocurren en el 30% de los pacientes. La presentación atípica es frecuente en personas de edad avanzada o pacientes con inmunodeficiencia, en los que la fiebre es menos común (1).

Un gran número de pruebas pueden valorar la gravedad de la sepsis, como son el grado de leucocitosis/leucopenia, niveles de proteína c reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular y marcadores de disfunción de órganos diana; sin embargo, ninguno de ellos es diagnóstico de endocarditis infecciosa (1).

La sensibilidad del ETT para el diagnóstico de vegetaciones en válvulas nativas y protésicas es del 70 y 50% respectivamente, y la del ETE del 96 y 92%. La especificidad descrita tanto para el ETT y el ETE se encuentra en torno del 90% (9).

Diversos estudios han utilizado la resonancia magnética cerebral sistémica durante endocarditis infecciosa aguda demostrando lesiones frecuentes en el 60-80%, la mayoría de origen isquémico (50-80%), en menos del 10% se encuentran otras lesiones como hemorragias parenquimatosas, subaracnoideas, abscesos o aneurismas micóticos. La resonancia magnética abdominal detecta lesiones en 1 de cada 3 pacientes, sobre todo esplénicas (13).

Los hemocultivos positivos son la piedra angular del diagnóstico de endocarditis infecciosa y proporcionan bacterias vivas tanto para su identificación y susceptibilidad a los antibióticos. Se deben tomar al menos tres muestras en intervalos de 30 minutos. La EI es causada con mayor frecuencia por *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *enterococos*. La endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos puede ocurrir en un 31% de todos los casos y plantean un dilema diagnóstico y terapéutico, se pueden recomendar pruebas serológicas para *Coxiella burnetii*,

Bartonella spp, *Aspergillus* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp, y *Legionella pneumophila* según epidemiología local (4, 9).

Se recomiendan los criterios de Duke modificados para la clasificación diagnóstica, estos criterios se basan en hallazgos clínicos, ecocardiográficos y biológicos, así como los resultados de hemocultivos y serología. Esta clasificación tiene una sensibilidad del 80%, trabajos recientes han demostrado que la tomografía computarizada cardiaca, resonancia magnética cerebral, 18F-FDG PET/TC y SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos pueden mejorar la sensibilidad de los criterios de Duke en los casos difíciles (2-3).

Se define endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados, de la siguiente manera (1, 4):

El definida:

- Microorganismo demostrado por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o absceso intracardiaco.
- Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa.
- 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 3 criterios menores o 5 criterios menores

El posible:

- 1 criterio mayor y 1 criterio menor o 3 criterios menores.

El descartada:

- Diagnóstico alternativo firme o resolución de los síntomas de endocarditis con tratamiento antibiótico menos de 4 días o no se cumplan los criterios de posible endocarditis ya indicados.

Criterios mayores:

1.- Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa

a) Microorganismos típicos compatibles con EI en 2 hemocultivos separados: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o *enterococcus*.

b) Microorganismo compatible con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos.

c) Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetti* o un título de anticuerpos IgG de fase I mayor 1:800

2.- Pruebas de imagen positivas:

a) Ecocardiograma positivo para vegetaciones, abscesos, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca, perforación valvular o aneurisma, deshiscencia parcial nueva en válvula protésica.

b) Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por 18F-FDG PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.

c) Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca.

Criterios menores:

1.- Predisposiciones como enfermedades cardiacas o uso de drogas por vía parenteral.

2.- Fiebre (temperatura mayor de 38)

3.- Fenómenos vasculares: émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway.

4.- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.

5.- Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor.

d. Tratamiento y Pronóstico

El éxito del tratamiento de la EI se basa en la supresión de los microbios con fármacos antimicrobianos, este tratamiento para EVP debe durar al menos 6 semanas y en EVN 2-6 semanas. La duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz (hemocultivo negativo). Se han propuesto tratamientos orales de corta duración (2 semanas) para *staphylococcus aureus* sensible a la meticilina en los casos de EVN derecha sin complicaciones, pero no son válidos para EI izquierda (1).

El tratamiento antimicrobiano es dirigido con base al aislamiento de agente causal y su susceptibilidad, se espera que la tasa de éxito sea mayor del 95% para estreptococos orales sensibles a penicilina y estreptococos del grupo bovis. Se han demostrado cepas del 30% de *Streptococcus mitis* y *Streptococcus oralis* con resistencia intermedia o completa a penicilina (1, 9).

El tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente y depende de varias consideraciones, como es: el uso de terapia antibiótica previamente, si es válvula nativa o protésica, lugar de la infección, así como del conocimiento de la epidemiología local, dentro de los regímenes recomendando se encuentra el uso de ampicilina + cloxacilina + gentamicina o vancomicina + gentamicina para endocarditis en válvula nativa o protésica tardía mayor de 12 meses de cirugía, para prótesis temprana menos de 12 meses se recomienda vancomicina + gentamicina + rifampicina. Una vez identificado el patógeno el antibiótico se debe adaptar al patrón de sensibilidad específico (1).

La cirugía contribuye, al eliminar el material infectado y permite el drenaje de abscesos, aproximadamente la mitad de los pacientes con EI precisan tratamiento quirúrgico debido a complicaciones graves, las indicaciones para tratamiento quirúrgico con clase de recomendación I, son las siguientes (1, 8-11):

- 1.- EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia grave, obstrucción o fístula que causa edema agudo pulmonar refractario o choque cardiogénico.
- 2.- EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica.
- 3.- Infección localmente incontrolada (abscesos, pseudoaneurisma, fístula).
- 4.- Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes.
- 5.- EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes mayor de 10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado.

Con un nivel de indicación menor IIa, se describen otras indicaciones como: Hemocultivos persistentemente positivos pese a adecuado tratamiento antibiótico y control de foco metastásico séptico, EVP causada por *staphylococcus* o bacterias gram negativas no HACEK, EVN aórtica o mitral con vegetación mayor de 10 mm asociada a estenosis o insuficiencia grave y riesgo quirúrgico bajo, EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación aislada mayor de 30 mm (1, 8, 9).

Indicaciones para vegetaciones de las válvulas del lado derecho incluye: Vegetaciones mayor de 20 mm con embolia pulmonar recurrente, insuficiencia cardíaca derecha por insuficiencia tricúspideas con mala respuesta al tratamiento médico, EI causada por microorganismos difíciles de eliminar (hongos) o bacteriemia de al menos 7 días a pesar de una terapia antimicrobiana adecuada. (14).

Después de un accidente cerebrovascular la cirugía cardíaca no está contraindicada a menos que se considere que el pronóstico neurológico vaya a ser demasiado malo, si se ha excluido hemorragia cerebral o el daño neurológico no es grave, la indicación quirúrgica no debe retrasarse, por el contrario, cuando hay hemorragia intracraneal, el pronóstico neurológico es peor, y en general la cirugía debe posponerse durante al menos un mes (4, 15).

La tasa de mortalidad hospitalaria de los pacientes con EI varía del 14-22% y la mortalidad a 1 año del 40% (2). El pronóstico de la EI está influido por: características del paciente, presencia de complicaciones cardíacas, microorganismo infeccioso y hallazgos ecocardiográficos. Los pacientes con IC, complicaciones perianulares o infección por *Staphylococcus aureus* son los que tienen mayor riesgo, cuando se encuentran presentes estos factores el riesgo alcanza el 79%. También es predictor de mal pronóstico hospitalario la presencia de múltiples comorbilidades, diabetes mellitus, choque séptico, accidente cerebrovascular o necesidad de hemodiálisis. La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente de EI (6-30%) y se asocia con un peor pronóstico (5-7).

De forma predecible, los pacientes con indicación quirúrgica a los que no se puede operar por riesgo quirúrgico prohibitivo son los que tienen peor pronóstico. En dos estudios en población mexicana se describe una mortalidad de 41.9% a 12 meses de seguimiento en el estudio de Ruiz et al. y de 36 % con un seguimiento a 6 meses en Alvarado et, además en estos estudios se encontró una asociación con mortalidad y los siguientes factores: tratamiento médico, diabetes mellitus fracción de Eyección del ventrículo izquierdo, escala de coma de Glasgow, y escala de mortalidad APACHE, sin embargo, la población en dichos estudios era de 62 y 105 pacientes respectivamente (16 , 17).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EI es un problema con una alta morbi-mortalidad en la actualidad, a pesar de avances en estudios de imagen para su detección precoz y tratamiento oportuno. Los factores de riesgo y manifestaciones clínicas suelen ser diversas, por lo cual la sospecha clínica es indispensable para la instauración de un tratamiento empírico temprano antes de contar con hemocultivos e identificación de agente microbiológico para un tratamiento dirigido, esto se basa en características individuales de cada población y epidemiología local, siendo importante conocer estas variables en nuestra población. El tratamiento de esta patología debe ser agresivo con un tratamiento quirúrgico en las primeras 24 horas en pacientes con edema agudo de pulmón y choque cardiogénico o en los primeros 7 días para la mayoría del resto de indicaciones, la principal indicación quirúrgica es insuficiencia cardíaca la cual se presenta en un 40-60% de los pacientes.

El presente trabajo describe las características demográficas, ecocardiográficas, de laboratorio clínico, agentes microbiológicos, tratamiento implementado y tiempo quirúrgico en EI en nuestra población, teniendo como objetivo primario describir la asociación de estas variables con la mortalidad intrahospitalaria en esta población.

IV. JUSTIFICACIÓN

La endocarditis infecciosa es una enfermedad mortal, que aun con el avance y mejoras en su tratamiento médico y/o quirúrgico sigue estando asociada a gran mortalidad y complicaciones graves, en las últimas guías se ha introducido conceptos innovadores, como limitaciones en el uso profiláctico de antibióticos solo a pacientes con un mayor riesgo, así como también un enfoque en el cuidado de esta patología con el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, proporcionando tratamiento oportuno y una identificación adecuado de pacientes candidatos a cirugía y su momento para realizarla. (1)

En un estudio unicentrico retrospectivo realizado en San Luis Potosí con 105 pacientes diagnosticados con EI, con mediana de edad de 46 años y una proporción del 48.6% de pacientes del sexo masculino, se encontró asociación con mortalidad y los siguientes factores: tratamiento

médico, fracción de Eyección del ventrículo izquierdo, escala de coma de Glasgow, y escala de mortalidad APACHE (16). Otra cohorte descrita en nuestra población es el realizado en el instituto nacional de ciencias médicas y nutrición donde se describe las características generales de 65 pacientes, con una tasa de mortalidad de 41.9 % a 12 meses (17%), sin embargo ambos estudios fueron realizados en centros hospitalarios no cardiovasculares, por lo que con la escasa cantidad de estudios en nuestra población quedan aún muchas lagunas, en cuanto evaluar la tendencia a través de los años en su incidencia, características demográficas, de laboratorio y perfil bacteriológico, factores predisponentes, principales indicaciones quirúrgicas, así como su cumplimiento adecuado en tiempo para la realización de la misma, mortalidad y factores asociados a esta.

Esta información ayuda a identificar a pacientes con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria y realizar un diagnóstico oportuno, influyendo esto directamente en su conducta terapéutica, incluyendo su prontitud en la realización de intervención quirúrgica cuando esta se encuentra indicada.

V. OBJETIVOS

a) Objetivo General

Evaluar los factores asociados con mortalidad intrahospitalaria en EI.

b) Objetivos Específicos

- Describir las características generales en pacientes con EI.
- Evaluar el apego al tratamiento médico y quirúrgico acorde a guías europeas en tiempo indicado para intervención quirúrgica según indicación del paciente.
- Evaluar los sitios de embolismo en los pacientes con endocarditis infecciosa.
- Evaluar los agentes microbiológicos en pacientes con endocarditis infecciosa.
- Evaluar la mortalidad de los pacientes con endocarditis infecciosa.
- Evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con endocarditis infecciosa.

VI. HIPÓTESIS

H1: La endocarditis infecciosa presenta factores clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos y terapéuticos asociados con mortalidad intrahospitalaria.

H0: La endocarditis infecciosa no presenta factores clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos y terapéuticos asociados con mortalidad intrahospitalaria.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo con información proveniente de la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios, así como del expediente clínico del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, que incluyó pacientes con diagnóstico de EI entre el 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2021. El protocolo de estudio fue aceptado por el comité de Ética institucional, se diseñó el estudio acorde a los principios de la Declaración de Helsinki.

b. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población se integró por pacientes ≥ 18 años de edad de ambos sexos. La muestra fue de tipo no probabilística y se obtuvo de la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, incluyendo pacientes con diagnóstico de EI acorde los criterios de DUKE (1) y quienes tenían evidencia de vegetación por ecocardiograma en alguna de las válvulas cardíacas del 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2021.

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos, con edad ≥ 18 años
- Diagnóstico de EI acorde los criterios de DUKE
- Hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de enero del 2006 a diciembre del 2021
- Ecocardiograma con evidencia de vegetación en alguna de las válvulas cardíacas

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplieron con diagnóstico de EI acorde los criterios de DUKE
- Pacientes sin evidencia de vegetación en alguna de las válvulas cardíacas por ecocardiograma.

e. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios y expedientes clínicos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de pacientes que hayan sido hospitalizados del 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2021 con diagnóstico de EI. Posteriormente se identificaron a los pacientes que contaban con diagnóstico de Endocarditis Infecciosa, obteniendo 527 pacientes. De estos se eliminaron a los pacientes quienes no cumplieran con los criterios de DUKE o sin evidencia de vegetación en alguna de las válvulas cardíacas por ecocardiograma. Finalmente se obtuvieron 444 pacientes, los cuales fueron incluidos en el

estudio. Se revisaron las historias clínicas en busca de datos demográficos de los pacientes, comorbilidades, hallazgos de laboratorio iniciales, condiciones cardíacas predisponentes, hallazgos ecocardiográficos, cirugía cardíaca, tipo de indicación quirúrgica y tiempo al realizarse desde su ingreso.

f. VARIABLES

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
MORTALIDAD	Muerte intrahospitalaria	No=0 Si=1	N/A	Dicotómica
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Años cumplidos por el paciente	Mayores a 18 años	Años	continua
Sexo	Sexo biológico del paciente	0= Mujer 1= Hombre	N/A	Dicótoma
Diabetes mellitus	Diagnóstico de acuerdo la asociación americana de diabetes	Si=1 No=0	N/A	Dicótoma
Hipertensión arterial	Diagnóstico de acuerdo la sociedad europea de hipertensión y sociedad europea de cardiología	Si=1 No=0	N/A	Dicótoma
Enfermedad renal crónica	Diagnóstico de enfermedad renal crónica.	Si=1 No=0	N/A	Dicótoma
Tamaño de vegetación	Medición en milímetros mediante ecocardiografía	0-50	milímetros	Continua
Insuficiencia cardíaca aguda	Diagnóstico de acuerdo a sociedad	No=0 Si=1	N/A	Dicotómica

	europaea de cardiología			
Válvula protésica	El en válvula protésica	No=0 Si=1	N/A	Dicotómica
Evento vascular cerebral (EVC)	Presencia de evento vascular cerebral por tomografía o resonancia magnética	No=0 EVC isquémico=1 EVC hemorrágico=2	N/A	Ordinal
Complicaciones valvulares	Presencia de complicaciones por ecocardiograma	Ninguna Aneurisma Pseudoaneurisma Perforación Dehiscencia Fístula Absceso	N/A	Ordinal
Tratamiento	Intervención médica o quirúrgica en internamiento	Tratamiento médico=0 Cirugía=1	N/A	Dicotómica
Tiempo de circulación extracorpórea	Duración en minutos de circulación extracorpórea	0-1000	minutos	Continua
Tiempo total de cirugía	Duración en minutos de cirugía	0-1000	minutos	Continua

g. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables cualitativas se describen en frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartilar. Para evaluar diferencias de parámetros entre pacientes que fallecieron por endocarditis y quienes no, se evaluó mediante una prueba de t de student y prueba ji-cuadrada. Los factores de riesgo asociados para fallecer por endocarditis, se ajustaron con modelos de regresión logística multivariado utilizando las variables con diferencias estadísticamente significativas en el análisis descriptivo. El modelo final fue seleccionado utilizando un algoritmo de interacción por pasos (stepwise). Un valor de p menor a 0.05 en todos los análisis se consideró como estadísticamente significativo.

VIII. RESULTADOS

Se reclutaron 444 pacientes, desde enero 2006 a diciembre 2021, de los cuales el 70% (n=309) eran hombres, la mediana de edad fue 42 años (RIC1 30 – RIC3 56). Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica en el 22% de los pacientes (n=99), seguido por diabetes mellitus en el 13% (n=57) y enfermedad renal crónica en el 12% (n=55). El 16% (n=72) y el 9% (n=41) eran portadores de dispositivos intravasculares y marcapasos respectivamente. El 28% (n=123) tenían antecedente de implante de válvula protésica. Sólo 5 pacientes eran portadores de desfibrilador automático interno. El 41% (n=182) eran portadores de una cardiopatía congénita no reparada, siendo la más común la válvula aortica bivalva en el 30% (n=134), seguido por comunicación interventricular en el 5.8% (n=26). El 9% (n=41) de los casos tuvo el antecedente de una EI. El 79% (n=349) de nuestra población tenían enfermedad periodontal, que ameritó tratamiento odontológico. Se encontró evento vascular cerebral de tipo isquémico en el 27% (n=120) y hemorrágico en el 0.9% (n=4). El embolismo a nivel pulmonar fue de 8.7% (n=39) y en bazo de 7.6% (n=34), siendo los sitios más frecuentes. La mortalidad intrahospitalaria por EI fue 26% (n=116). El resto de las características de la población se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características descriptivas de la población con EI.

	Total (n=444)	Vivos (n=328)	Muertos (n=116)	<i>p</i>
Masculino (%)	309 (70)	230 (70)	79 (68)	0.77
Edad (años)	42 (30,56)	40 (29,52)	48.5 (36,61.5)	<0.001
Hipertensión arterial (%)	99 (22)	67 (20)	32(28)	0.143
Diabetes mellitus (%)	57 (13)	38 (12)	19 (16)	0.243
Enfermedad renal crónica (%)	55 (12)	39 (12)	16 (14)	0.710
Creatinina (mg/dl)	1 (0.8,1.6)	1 (0.7,1.6)	1.3 (0.9,2.1)	<0.001
Válvula protésica (%)	123 (28)	77 (23)	46 (40)	0.001
Enfermedad congénita no reparada (%)	182 (41)	132 (40)	50 (43)	0.57
Válvula afectada				

Aortica (%)	255 (57)	184 (56)	71 (61)	0.39
Mitral (%)	165 (37)	120 (37)	45 (39)	0.75
Tricuspidé (%)	82 (18)	67 (20)	15 (13)	0.09
Pulmonar (%)	18 (4)	14 (4)	4 (3)	0.91
Insuficiencia cardiaca (%)	201 (45)	116 (35)	85 (73)	<0.001

Características ecocardiográficas

Entre las variables ecocardiográficas de los pacientes con EI, llama la atención que no existen diferencias significativas en la función ventricular izquierda y derecha, medido por parámetros convencionales entre los grupos evaluados. Sin embargo, los casos de EI que condicionaron estenosis válvular grave estuvieron asociados a mortalidad (16% vs 5%, $p < 0.001$). La complicación perivalvular más frecuente encontrada fue absceso, la cuál se asoció con mayor mortalidad (30% vs 20%, $p 0.043$). El resto de las características ecocardiográficas se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Características ecocardiográficas en los pacientes EI.				
	Total (n=444)	Vivos (n=328)	Muertos (n=116)	<i>p</i>
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	57 (50,62.2)	57 (52,63)	55 (47.5,62)	0.57
TAPSE* (milímetros)	20 (18, 23)	20 (18, 24)	20 (17, 23)	0.14
Onda S tricúspidea lateral	12.4 (10, 15)	12.4 (10, 15.1)	12.7 (10, 15)	0.43
Fracción de acortamiento del ventrículo derecho	45 (36, 50)	45 (36, 50)	42.5 (35. 50)	0.18
Complicaciones perivalvulares:				
Aneurisma (%)	18 (4)	14 (4)	4 (3)	0.91
Pseudo aneurisma (%)	23 (5)	17 (5)	6 (5)	0.98
Perforación (%)	56 (13)	43 (13)	13 (11)	0.71
Dehiscencia (%)	13 (3)	9 (3)	4 (3)	0.94

Ruptura (%)	49 (11)	32 (10)	17 (15)	0.20
Fistula (%)	17 (4)	12 (4)	5 (4)	0.97
Abceso (%)	102 (23)	67 (20)	35 (30)	0.043
Estenosis válvular grave (%)	36 (8)	17 (5)	19 (16)	<0.001
Tamaño de vegetación (milímetros)	12 (8,16.2)	12 (8,16.2)	13.5 (8.8,16.2)	0.22

* TAPSE = Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídea

Características microbiológicas

Los agentes microbiológicos aislados más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* 24% (n=107), *staphylococcus coagulasa negativo* 18% (n=79), *streptococcus* orales y *streptococcus* del grupo bovis en el 19% (n=83). En el 24% (n=107) no se logró identificar el agente causal de la EI. Ningún agente microbiológico estuvo asociado a mortalidad en este grupo de pacientes (tabla 3).

Agente microbiológico	Total (n=444)	Vivos (n=328)	Muertos (n=116)	p
Ninguno	107 (24)	80 (24)	27 (23)	0.90
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles	79 (18)	53 (16)	26 (22)	0.16
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	83 (19)	61 (19)	22 (19)	0.98
<i>Staphylococcus</i> resistente a meticilina	9 (2)	7 (2)	2 (2)	0.98
<i>Streptococcus</i> del grupo viridans	83 (19)	67 (20)	16 (14)	0.15
<i>Streptococcus</i> orales y <i>streptococcus</i> del grupo bovis	24 (5)	18 (5)	6 (5)	0.97
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>streptococcus</i> beta hemolíticos del grupo A, B, C Y D	2 (0)	2 (1)	0 (0)	0.97
Enterococos	24 (5)	19 (6)	5 (4)	0.71
Hongos y levaduras	5 (1)	2 (1)	3 (3)	0.42
Enterobacterias	12 (3)	8 (2)	4 (3)	0.22
Otros bacilos gram-negativos	8 (2)	4 (1)	4 (3)	0.80
Otras	8 (2)	7 (2)	1 (1)	0.25

Características quirúrgicas

Respecto a las escalas de riesgo prequirúrgico de cirugía cardíaca, Euroscore y STS, la mediana fue de 6.4 (2.9, 12.9) y 4.4 (2.1, 10.2), respectivamente. En nuestra población el 85% (n=377) tenía una indicación quirúrgica acorde a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, de los cuales fueron intervenidos el 67% (n=269). Tanto el tiempo quirúrgico (128 minutos vs 208 minutos, $p<0.001$), como el tiempo de circulación extracorpórea (310 minutos vs 385 minutos, $p<0.001$) se asociaron con mortalidad. Tabla 4.

Tabla 4. Características quirúrgicas de los pacientes con EI.				
	Total (n=444)	Vivos (n=328)	Muertos (n=116)	<i>p</i>
Euroscore	6.4 (2.9,12.9)	6 (2.7,12.4)	9.9 (5.5,28.8)	<0.001
STS score*	4.4 (2.1,10.2)	4.1 (2,8.4)	7.2 (3.9,16.6)	<0.001
Indicación quirúrgica (%)	377(85%)	268 (82)	109 (94)	0.006
Tratamiento quirúrgico(%)	269 (67)	244 (74)	52 (45)	<0.001
Tiempo quirúrgico (minutos)	320 (246, 390)	128 (98,180)	208 (119.8,273.5)	<0.001
Tiempo de circulación extracorpórea (minutos)	139 (101,198)	310 (240,370)	385 (298.5,470)	<0.001
STS = Society of Thoracic Surgeons				

Análisis de sobrevida

Se realizó análisis de regresión logística univariado para las variables descritas con diferencia estadísticamente significativas del análisis descriptivo. Tabla 5.

Tabla 5. Modelo de regresión logística univariado para evaluar factores de riesgo con incremento en probabilidad de mortalidad en pacientes con EI			
	OR	95% IC	<i>p</i>

Edad (años)	1.03	1.01-1.04	<0.001
Creatinina sérica	1.01	0.94-1.07	0.860
STS score*	1.04	1.02-1.07	0.001
Euroscore	1.04	1.02-1.06	<0.001
Válvula protésica	2.14	1.36-3.36	0.001
Estenosis valvular grave	3.58	1.79-7.23	<0.001
Insuficiencia cardíaca	5.01	3.16-8.11	<0.001
Cirugía	0.28	0.18-0.43	<0.001
Tiempo de espera a cirugía (días)	0.97	0.93-1.01	0.158
Tiempo quirurgico (minutos)	1	1.00-1.00	0.255

OR; Odds ratio, IC; Intervalo de confianza
STS = Society of Thoracic Surgeons

Entre las variables previamente presentadas se identificaron las siguientes como factores asociados a mortalidad de manera independiente en el análisis de regresión logística multivariado: válvula protésica (OR 1.79, IC 0.99-3.25, p 0.05), estenosis valvular grave (OR 3.55, IC 1.46-8.64, p 0.01), insuficiencia cardíaca aguda (OR 8.03, IC 4.47-14.45, p <0.001) y tratamiento quirurgico (OR 0.15, IC 0.08-0.26, p <0.001). Tabla 6, Figura 1.

Se demuestran curvas de Kaplan-meier para probabilidad de supervivencia a 30 días con factores independientes para mortalidad previamente descritos. Figura 2.

Modelo	Variable	Coficiente	OR	95% IC	p
	Edad (años)	0.020	1.02	1.00-1.04	0.02

X ² = 146.43	Válvula protésica	0.584	1.79	0.99-3.25	0.05
p<0.001	Estenosis valvular grave	1.266	3.56	1.47-8.82	0.005
R ² =0.41	Insuficiencia cardíaca	2.083	8.01	4.55-14.78	<0.001
BIC=402.34	Cirugía	-1.920	0.15	0.08-0.26	<0.001

OR; Odds ratio, IC; Intervalo de confianza, BIC; Criterio de información bayesiano

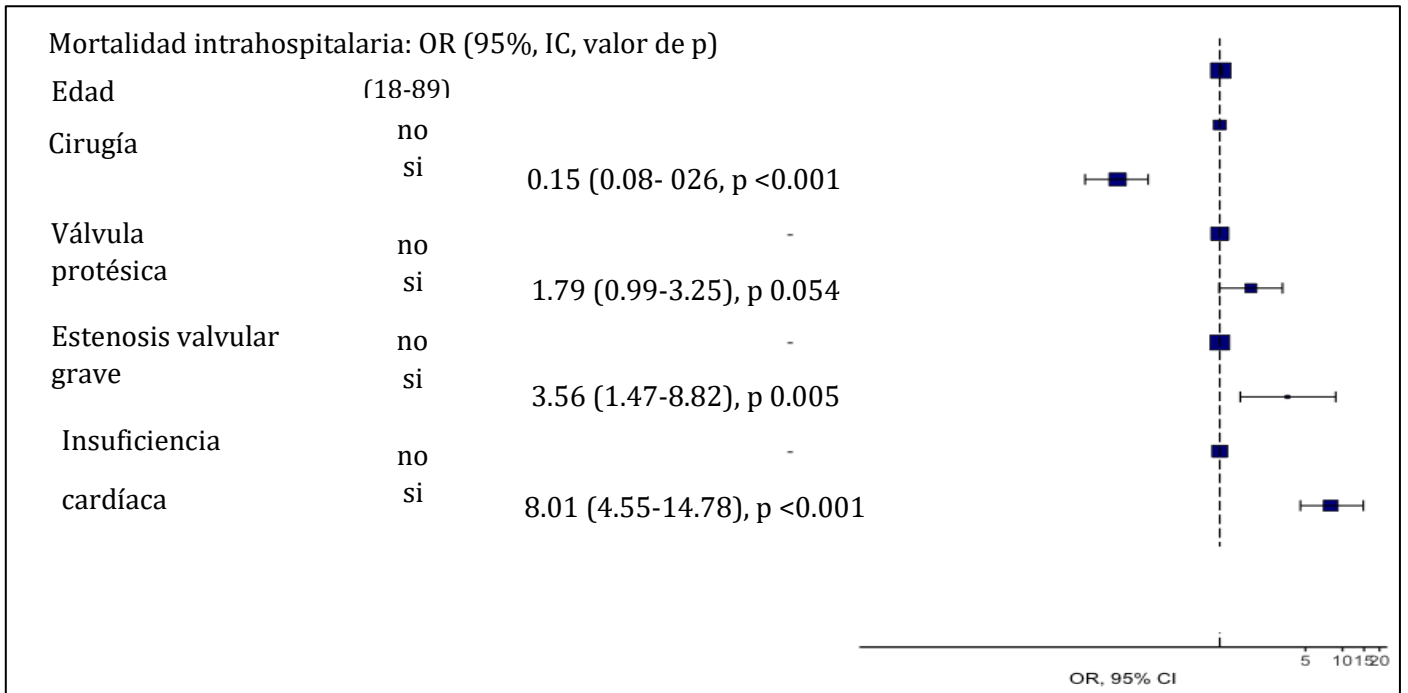


Figura 1: Grafica de árbol para evaluar factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria por EI. OR: Odds ratio, IC; Intervalo de confianza.

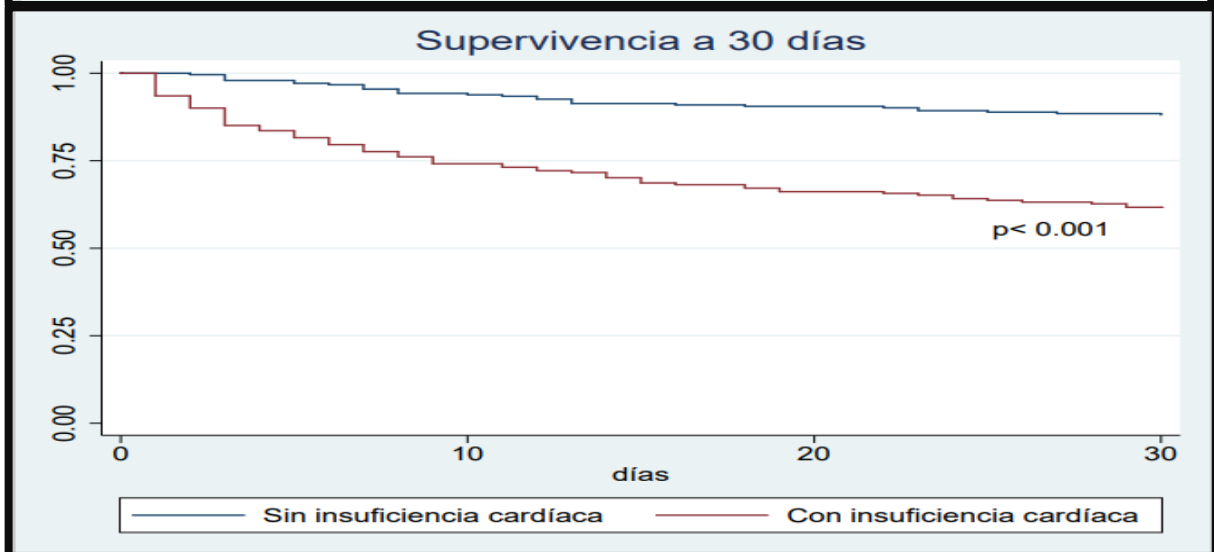
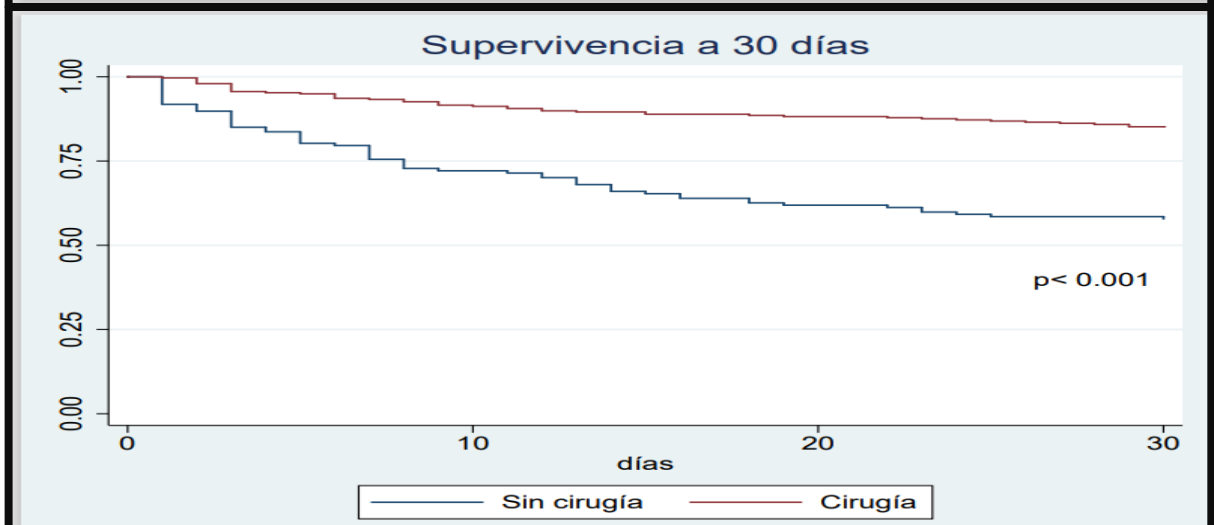
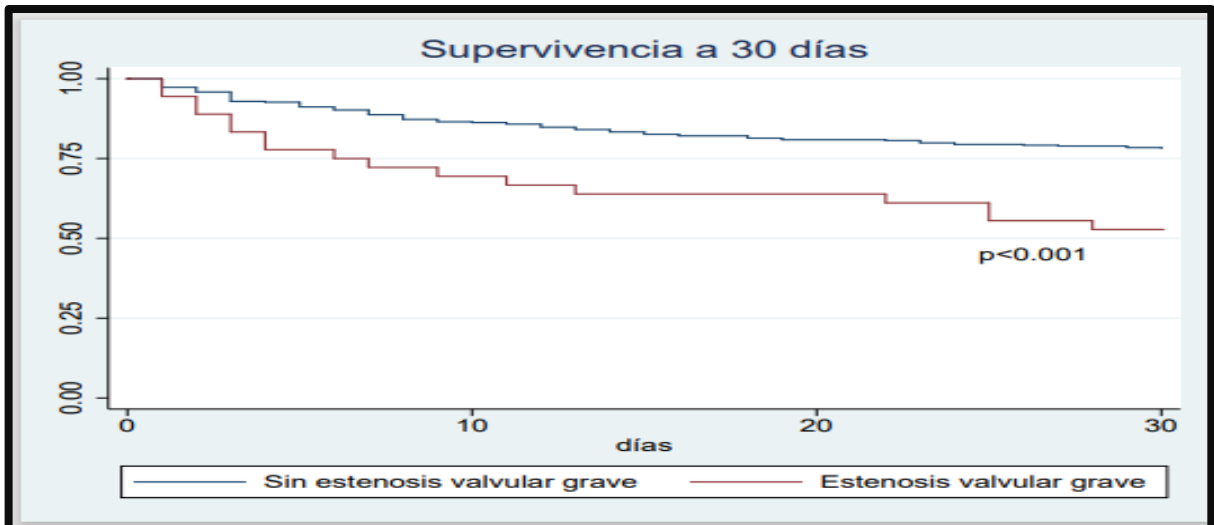


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para probabilidad de supervivencia intrahospitalaria con factores de riesgo independientes.

IX. DISCUSIÓN

En nuestra población de pacientes con EI, la mortalidad descrita fue del 26%. Los factores de riesgo asociados fueron insuficiencia cardiaca, EI que genera estenosis valvular grave, la edad y el tipo de tratamiento médico (quirúrgico o médico).

Dentro de las características generales de nuestra población se demostró mayor mortalidad en el grupo con que tuvieron niveles elevados de creatinina, insuficiencia cardiaca y en los portadores de válvula protésica. Recientemente Alvarado, et al, en una cohorte de pacientes con EI en un hospital de segundo nivel, describieron la asociación de niveles de creatinina y mortalidad, teniendo como 2 mg/dl, similar a lo reportado en nuestro estudio. En estudios internacionales (5-7), se ha descrito una mayor mortalidad en pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal por lesión renal aguda, así como también en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda similar a lo descrito en nuestro estudio. La insuficiencia cardiaca aguda conlleva la expresión clínica de cambios hemodinámicos asociados a disfunción diastólica y sistólica, lo cual podría explicar la mortalidad en esta población. La asociación de mortalidad y la presencia de válvula protésica no está descrita, sin embargo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardiovasculares de repetición se ha demostrado un mayor riesgo quirúrgico y mortalidad, que aumenta con cada reintervención. (19, 20)

Las características ecocardiográficas descritas como factores asociados a mortalidad en nuestra cohorte fueron absceso perivalvular y estenosis valvular grave. La infección descontrolada asociada a formación de absceso es una indicación quirúrgica como se ha descrito previamente, ya que el control con tratamiento antibiotico es pobre y puede desencadenar choque séptico, el cual se describe en la literatura como factor de riesgo para mortalidad (5-7). La estenosis valvular genera una disfunción sistólica y diastólica aguda, lo cual desencadena una disminución del gasto cardiaco, isquemia miocárdica e hipoperfusión tisular con consecuente muerte, esto puede explicar claramente la asociación de esta variable con mortalidad.

Dentro de los agentes microbiológicos no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa, esto contrasta con lo descrito en estudios internacionales (5-7), en los cuales *Staphylococcus aureus* se describe como factor asociado a mortalidad y mayor complicaciones perivalvulares, es de descartar que la mayoría de aislamientos de este agente causal fue del tipo sensible a meticilina con adecuada cobertura por tratamiento antimicrobiano, reconocimiento temprano de complicaciones perivalvulares y posterior intervención quirúrgica, lo que puede explicar su falta de asociación con mortalidad.

Como es de esperar las escalas de riesgo prequirúrgico se asocian a mayor mortalidad, no se ha descrito en pacientes con EI específicamente que el mayor tiempo de circulación extracorpórea o quirúrgico este asociado con mortalidad, sin embargo, en pacientes con procedimientos quirúrgicos en general esta asociación esta claramente descrita. Se conoce que en pacientes con EI la indicación quirúrgica esta dado por una infección incontrolable, insuficiencia cardiaca y prevención de embolizaciones, lo que nos orienta a una EI grave en la cual el tratamiento

antimicrobiana es insuficiente y se debe eliminar el material infectado, conociendo esto se explica por que el tener una indicación quirúrgica se asocia con una mayor mortalidad, así como es de esperar que si no se realiza dicha intervención nuestro paciente tiene mayor probabilidad de muerte como se describió en nuestro estudio, esto es similar a lo descrito previamente en estudios nacionales como el de Alvarado, et al y Ruiz et al, así como de manera internacional con el estudio de Cabell, et al.

De todas las variables descritas previamente en nuestro análisis de regresión logística insuficiencia cardiaca aguda, estenosis valvular grave y tratamiento médico tuvieron diferencia estadísticamente significativa como factores de riesgo independientes para mortalidad intrahospitalaria. Estos hallazgos concuerdas con la literatura previamente mencionada.

Hasta nuestro conocimiento, estos hallazgos son derivados de la población más grande de endocarditis infecciosa en América Latina. Las limitaciones de nuestro estudio son inherentes a su diseño retrospectivo y que los datos recolectados provienen de un hospital de referencia nacional, en donde las variables como tiempo hasta el traslado, tiempo hasta el diagnóstico y por supuesto, el tratamiento médico inicial juegan en contra de los desenlaces de nuestros pacientes.

X. CONCLUSIÓN

En nuestro estudio se demostró que la estenosis valvular grave e insuficiencia cardiaca fueron factores independientes asociados con mortalidad intrahospitalaria, así como también se observó una menor mortalidad en pacientes con tratamiento quirúrgico en comparación con el tratamiento médico de manera independiente. La EI es un diagnóstico que necesita recursos humanos y tecnológicos no ampliamente disponibles, por lo que un alto índice de sospecha y referencia temprana a centros con capacidad terapéutica es imperativo. Probablemente los resultados se pueden modificar en relación con el tiempo de tratamiento, similar a lo que sucede en los pacientes con síndromes coronarios agudos.

XI. REFERENCIAS

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
2. Gomes A, Glaudemans AW, Touw DJ, van Melle JP, Williems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):e1-14.
3. Kouijzer IJ, Vos FJ, Janssen MJ, van Dijk AP, Oyen WJ, Bleeker-Rovers CP. The value of 18F-FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(7):1102-7.
4. Haldar SM, O’Gara PT. Infective endocarditis: diagnosis and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(6):310-7.
5. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliariello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289(15):1933-40.
6. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med*. 2007;120(4): 369.e1-7.
7. Nomura A, Omata F, Furukawa K. Risk factors of mid-term mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:1355-60.
8. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-73.
9. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9819):965-75.
10. Leitman M, Dreznik Y, Tyomkin V, Fuchs T, Krakover R, Vered Z. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(4):330-8.
11. Kang DH. Timing of surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2015; 101(22):1786-91.
12. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):586-94.
13. Duval X, Lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):497-504.
14. Yong MS, Coffey S, Prendergast BD, Marasco SF, Zimmet AD, McGiffin DC, et al. Surgical management of tricuspid valve endocarditis in the current era: a review. *Int J Cardiol*. 2016; 202:44-8.

15. Yanagawa B, Pettersson GB, Habib G, Ruel M, Saposnik G, Latter DA, et al. Surgical management of infective endocarditis complicated by embolic stroke: practical recommendations for clinicians. *Circulation*. 2016;134(17):1280-92.
16. Alvarado JA, Vidal G, Velazquez RI, Ortiz A, Torres R, et al. Surgical procedure versus medical treatment for infective endocarditis associated to mortality in Mexican population. *Arch Cardiol Mex*. 2021: 91(4)
17. Ruiz AM, Barron C, Ruiz SM, Sánchez JD, Orihuela C, et . Infective endocarditis : 10-years experience in a non-cardiovascular center. *Arch Cardiol Mex*. 2022: 92(1)
18. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am Heart J*. 2005;150(5):1092-8.
19. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery – review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care*. 2020: 24-36.
20. Murat B, Abdulkerim O, Sevic BE, Tamer K. Factors associated with excessive bleeding following elective on – pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 2021 :1277-1281