



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

TESIS:

**Hallazgos actuales en endocarditis infecciosa en pacientes adultos
con cardiopatías congénitas**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
P R E S E N T A:**

Dr. Miguel Angel Salinas Aragón

Ciudad de México, Julio 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Dr. Gabriel Israel Soto Nieto

Asesor de Tesis

CONTENIDO.

MARCO TEORICO.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
FISIOPATOLOGÍA.....	6
Lesiones mecánicas.....	6
Lesiones inflamatorias.....	7
Características de los microorganismos.....	8
Persistencia bacteriana in situ.....	9
Invasión y diseminación.....	9
Rol de la bacteremia transitoria.....	10
Rol de las defensas del huésped.....	10
EPIDEMIOLOGÍA.....	11
ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	17
Primarios.....	17
Secundario.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
TIPO DE ESTUDIO.....	18
METODOLOGÍA.....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de exclusión.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
ASPECTOS ETICOS.....	21
RESULTADOS.....	22

DISCUSIÓN..... 32

LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... 38

CONCLUSIONES..... 39

BIBLIOGRAFÍA..... 40

MARCO TEORICO.

INTRODUCCIÓN.

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana de la superficie endocárdica del corazón, de las válvulas cardiacas o el endotelio vascular. La lesión característica es una vegetación constituida de una colección de plaquetas, microorganismos, células inflamatorias y fibrina ^{1,2}.

Muchas especies de bacterias causan EI, no obstante, estreptococos, estafilococos, enterococos y cocobacilos gram negativos causan la mayor parte de los casos de endocarditis ³.

La EI es una enfermedad caracterizada por una alta morbi-mortalidad. Fue descrita por primera vez a mediados del siglo XVI, sin embargo, las conferencias realizadas por William Osler (1849 – 1919; Fig. 1) en Marzo de 1885 al “Royal College of Physicians” en donde describía el estudio detallado de 23 casos los cuales había supervisado personalmente crearon el ímpetu para un estudio sistemático de la misma ^{4,5}. A pesar de los avances durante el siglo pasado en el diagnóstico y tratamiento la tasa de mortalidad no ha cambiado en los últimos 25 años ⁴.



Figura 1. William Osler (1849-1919).

FISIOPATOLOGÍA.

El corazón es un órgano que difícilmente participa en procesos infecciosos dada su localización anatómica, es por esto que la posibilidad de infección mas factible es la vía hematógena, sin embargo, es raro que una bacteremia infecte el endotelio vascular siendo necesario que otros factores contribuyan para que los microorganismos colonicen las superficies internas del corazón y/o el endotelio vascular ¹.

Las interacciones entre el huésped humano y microorganismos seleccionados que conducen a EI implican al endotelio vascular, mecanismos homeostáticos, sistema inmunitario del huésped, anomalías anatómicas cardiacas macroscópicas, propiedades de superficie de los microorganismos, producción de enzimas y toxinas por los microorganismos y fenómenos periféricos que inician la bacteremia. Cada elemento es complejo por sí mismo y está influido por muchos factores. En ocasiones estas interacciones provocan una secuencia patogénica en la que los microorganismos acceden al torrente circulatorio, posteriormente se adhieren de inmediato a las superficies valvulares, se hacen persistentes en la zona de adhesión, proliferan con daño local y formación de una vegetación y por último se diseminan por vía hematógena con o sin émbolos ³. Las lesiones mecánicas e inflamatorias pueden promover la colonización valvular durante una bacteremia transitoria ⁶.

Lesiones mecánicas.

La alteración mecánica del endotelio resulta en el contacto directo entre la sangre y los componentes subendoteliales del huésped, incluyendo proteínas de la matriz extracelular, tromboplastina y factor tisular los cuales desencadenan la coagulación sanguínea. El coagulo formado en el endotelio dañado contiene grandes cantidades de fibrinógeno-fibrina, fibronectina, proteínas del plasma y plaquetas ⁶. Esta endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) facilita la adherencia bacteriana y la infección. La ETNB se ha detectado en el 1.3 % de las autopsias y su frecuencia aumenta con la edad y entre los pacientes con tumores malignos, coagulación

intravascular diseminada, uremia, quemaduras, lupus eritematoso sistémico, valvulopatías y catéteres intracardiacos ⁷. Los depósitos de este tipo de endocarditis se localizan en la línea de contacto del cierre valvular en la cara auricular de las válvulas mitral y tricúspide y en la ventricular de las válvulas aórtica y pulmonar ya que estas superficies son las que se encuentran generalmente en contacto con el torrente circulatorio, más aún, el impacto de la columna sanguínea sobre una válvula deformada las predispone a infectarse ¹. Tres circunstancias hemodinámicas pueden dañar el endotelio iniciando la ETNB 1) un chorro de alta velocidad que choca contra el endotelio; 2) flujo desde una cavidad de alta a una de baja presión, y 3) flujo de alta velocidad a través de un orificio estrecho. Durante la bacteremia el flujo de sangre a través de un orificio estrecho deposita bacterias sobre todo en el lado de baja presión inmediatamente por debajo de un orificio como consecuencia del efecto Venturi o zona en donde el chorro choca contra una superficie ³, ello explica la endarteritis del conducto arterioso injertada en su porción distal, la endocarditis injertada en la válvula pulmonar a través de un conducto persistente, en la porción distal de la coartación aórtica, en el endotelio venoso de una fístula arteriovenosa, o la localización del injerto infectante en el endocardio del ventrículo derecho o en la válvula tricúspide a través de una comunicación interventricular ¹. Las bacterias adheridas atraen y activan monocitos que producen más factor tisular así como citokinas ⁸. Las citokinas y los factores procoagulantes contribuyen a un aumento adicional del coagulo infectado, formalmente llamado vegetación. Este proceso provee un nicho para los microbios infectantes. Los monocitos que se adhieren a la vegetación temprana no endocitan las bacterias anexas las cuales secuestran la función proinflamatoria y de coagulación de dichos monocitos y son intercalados dentro de la vegetación ⁹.

Lesiones inflamatorias.

La inflamación endotelial sin lesiones valvulares también puede facilitar la EI. La inflamación local hace que las células endoteliales expresen varias moléculas incluyendo integrinas de la familia $\beta 1$. Las integrinas son proteínas transmembranales que pueden conectar determinantes extracelulares y citoesqueletos celulares. Las

integrinas de la familia β 1 unen la fibronectina circulante a la superficie endotelial. El *S. aureus* y algunos otros patógenos asociados a EI transportan proteínas de unión a fibronectina en su superficie. Así, la unión a fibronectina en el endotelio proporciona una superficie adhesiva para el estafilococo circulante. Una vez adherido, el *S. aureus* puede desencadenar su internalización activa por las células huéspedes, las cuales pueden persistir escapando de las defensas del huésped y agentes antibacterianos o multiplicarse y expandirse a órganos distantes^{6,10}. Este comportamiento es organizado por reguladores globales tales como el *agr* (gen regulador accesorio) y *sar* (regulador accesorio estafilocócico) los cuales detectan la densidad bacteriana y desencadenan o no la secreción de hemolisinas y toxinas con el propósito de la invasión^{11,12}.

El *S. aureus* está asociado con EI en pacientes sin enfermedad valvular previamente conocida, y es frecuentemente responsable de enfermedad en usuarios de drogas IV. La inflamación valvular puede originarse de varias situaciones clínicas silentes, las cuales probablemente favorecen el depósito local de fibronectina. Por ejemplo, más del 25 % de los pacientes mayores de 40 años tienen lesiones valvulares degenerativas que guardan micro-ulceraciones e inflamación local. De forma similar, las inyecciones repetidas de material adulterado por usuarios de drogas pueden estimular la producción de citocinas y promover lesiones inflamatorias, especialmente en válvulas del lado derecho¹³.

Características de los microorganismos.

Los organismos más frecuentemente responsables de EI son aquellos que tienen la mayor habilidad para adherirse a las válvulas dañadas, provocar actividad procoagulante local y alimentar a las vegetaciones infectadas en las que pueden sobrevivir¹⁴. En conjunto el *S. aureus*, *estreptococos* sp. y los *enterococos* son los responsables de más del 80% de todos los casos de la enfermedad. Estos organismos tienen en sus superficies adhesinas que regulan la unión a la vegetación, estas son conocidas como componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas adhesivas de la matriz (MSCRAMMs por sus siglas en inglés)⁶. En el caso del *S.*

aureus las proteínas de unión a fibrinógeno y las proteínas de unión a fibronectina están involucradas en la colonización de la válvula e infección ¹⁵.

Persistencia bacteriana in situ.

Posterior a la colonización de la válvula, los microorganismos infectantes pueden sobrevivir y evitar las defensas del huésped. Un evento clave en este proceso es la maduración de la vegetación, dentro de la cual los microorganismos se encontrarán completamente envueltos. Los estafilococos y estreptococos pueden desencadenar la producción de factor tisular desde los monocitos locales e inducir la agregación plaquetaria. Las plaquetas activadas secretan proteínas plaquetarias microbicidas (PPM), las cuales eliminan bacterias al alterar su membrana plasmática ⁶. Los microorganismos recuperados de pacientes con EI fueron consistentemente resistentes a la eliminación inducida por las PPM, mientras que las bacterias similares recuperadas de pacientes con otros tipos de infección son susceptibles ¹⁶. De este modo, escapar a la muerte inducida por las PPM es una característica típica de los patógenos que causan EI.

Invasión y diseminación.

La invasión tisular y la formación de abscesos son hallazgos primarios de EI. Además de las adhesinas ligadas a superficie el *S. aureus* produce abundantes exoenzimas que convierten los tejidos locales del huésped en nutrientes para el crecimiento bacteriano y exotoxinas que son perjudiciales para el huésped. La expresión de estos factores son controlados por los reguladores globales *agr* y *sar*. La invasión y diseminación de otros patógenos asociados a EI probablemente siguen escenarios similares ⁶. La extensión local del proceso infeccioso puede dar lugar a ulceración, abscesos o destrucción del aparato valvular con la consiguiente sobrecarga aguda o subaguda de la cavidad involucrada, lo cual será causa de insuficiencia cardíaca progresiva. Así también se ha demostrado la perforación de los velos valvulares, ruptura de aneurisma de los senos de Valsalva hacia las cavidades

derechas, ruptura de cuerdas tendinosas o músculo papilar, extensión del proceso hacia el pericardio y extensión al septum interventricular lo cual da lugar a trastornos de la conducción como bloqueo de rama izquierda, bloqueo auriculoventricular de primer grado o completo. Dado que la vegetación está formada por tejido friable, fácilmente se fragmenta y se desprende constituyendo embolismos sépticos. Cuando la embolia séptica ocluye algún vaso de pequeño o mediano calibre, además de producir un infarto del territorio tributario de dicha arteria, puede producir una endarteritis séptica que culmina con el adelgazamiento del propio vaso y la eventual formación de un aneurisma (Aneurisma micótico) ¹.

Rol de la bacteremia transitoria.

Los procedimientos médico-quirúrgicos en sitios no estériles pueden provocar bacteremia. Estas bacteremias son usualmente de bajo grado y de corta duración (1–100 UFC/ml de sangre por menos de 10 minutos en el caso de una extracción dental). Sin embargo pueden promover EI en pacientes con lesiones valvulares pre-existentes. Una bacteremia transitoria aparece espontáneamente durante el lavado dental, masticar y otras actividades normales, lo cual probablemente explica por que muchos casos de EI no son precedidos de procedimientos médico-quirúrgicos. Estas bacteremias espontáneas pueden explicar por que los estreptococos orales son predominantemente causa de enfermedad. Por lo tanto, aún si la profilaxis antibiótica durante procedimientos dentales fuera efectiva, esta misma solo previniera un número limitado de casos. La higiene dental es la mejor medida de prevención ^{6,17}.

Rol de las defensas del huésped.

La EI es mas frecuente secundaria a bacterias gram positivas que a bacterias gram negativas posiblemente debido a las diferencias en la adherencia a válvulas dañadas o debido a diferencias en su susceptibilidad a la eliminación inducida por el suero. El complejo de ataque a membrana C5b-C9 del complemento elimina a las bacterias gram negativas perforando su membrana externa, sin embargo, las bacterias

gram positivas no tienen membrana externa y son resistentes a dicho ataque. Algunas bacterias gram negativas tienen cápsulas gruesas u otras propiedades que ayudan a resistir la eliminación inducida por complemento. Los patógenos gram positivos pueden también resistir otras defensas humorales y celulares del huésped, pueden resistir la eliminación inducida por plaquetas ⁶.

EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia de EI es de 3 a 10 episodios en 100 000 personas por año ^{6,10,18}. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2:1, y la edad media de los pacientes en los últimos años se ha incrementado y actualmente se encuentran alrededor de 58 años. En los países industrializados los factores predisponentes de endocarditis han cambiado y actualmente los más comunes son la enfermedad degenerativa valvular en el adulto mayor (>60 años), los dispositivos intracardiacos, infecciones asociadas a los cuidados de la salud y hemodiálisis, sin embargo, en los países en vías de desarrollo los factores predisponentes más comunes son la cardiopatía reumática y las cardiopatías congénitas ⁴.

Como se mencionó anteriormente la tasa de mortalidad no ha cambiado en los últimos 25 años, siendo la mortalidad hospitalaria actual entre el 15 al 20% y una mortalidad a 1 año alrededor del 40% ^{18,19}.

Es de llamar la atención que además del cambio en los factores predisponentes de EI en países desarrollados también ha habido cambios en la microbiología, en particular el *S. Aureus* que se aprecia como el agente causal principal de EI por arriba de los estreptococos. Este aparente cambio temporal puede deberse en parte al sesgo de reclutamiento/remisión en centros especializados de países industrializados. El aumento más alto de EI por *S. Aureus* se ha dado en EUA donde la hemodiálisis crónica, diabetes mellitus (DM) y los dispositivos intravasculares son los 3 factores principales asociadas al desarrollo de EI por dicho germen y en otros países el factor predisponente es el abuso de drogas intravenosas. No obstante, en países en vías de

desarrollo y tercer mundo no se observa tal cambio, siendo los estreptococos orales la causa predominante de EI. (Ver tabla 1) ^{4,6,10,20}.

Tabla 1. Etiología microbiana por región de 2781 pacientes con endocarditis definitiva						
Causa de endocarditis	No. (%) de pacientes ^a					Valor de P para la diferencia entre regiones
	Cohorte total (n=2781)	Región				
		Norteamérica (n=597)	Sudamérica (n=254)	Europa (n=1213)	Otra (n=717)	
Staphylococcus aureus	869 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<.001
Staphylococcus coagulasa-negativo	304 (11)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	.005
Streptococcus grupo viridans	483 (17)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<.001
Streptococcus bovis	165 (6)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<.001
Otros estreptococos	162 (6)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	.86
Enterococcus sp.	283 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	.05
HACEK	44 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	.02
Hongos/levaduras	45 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	.002
Polimicrobianos	28 (1)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (0.8)	.60
Resultados negativos de cultivos	277 (10)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<.001
Otros	121 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	.61

HACEK= bacteriana consistente de especies *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (anteriormente *Actinobacillus*) *Actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y especies *Kingella*.

^a Solo porcentajes menores al 1% se llevan a la primera cifra decimal

Por otra parte, la población de adultos con cardiopatía congénita (CC) se ha incrementado en la última década, y actualmente se estima en más de 1 millón en EUA y 1.2 millones en Europa ²¹⁻²³. La proporción de pacientes con CC ha sido reportada entre el 2 y el 18% del total de episodios de EI, siendo el substrato en el 10 a 20% en adultos jóvenes y el 2% en adultos mayores con un leve predominio consistente del sexo masculino ^{3,4,24}. Es importante mencionar además que la incidencia reportada de EI en aquellas personas con CC es entre 15 a 140 veces más alta que en la población general ^{10,25}. Por último, se ha visto que el pronóstico de la EI es mejor en pacientes con CC que en pacientes con cardiopatía cardíaca adquirida, aún así, la mortalidad continúa siendo alta en esta población con una tasa estimada del 4 a 10 % ²⁵⁻²⁷.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.

Algunos estudios han tratado de describir las características de la población con CC que presentan un episodio de EI. Sin embargo, la literatura se limita a reportes de casos y series de pocos pacientes. En Europa y Asia se han hecho esfuerzos para describir las características de la EI en esta población ^{21,28}.

Un ejemplo de ello, es el estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 66 hospitales Japoneses en donde se incluyeron 239 pacientes con CC y EI en un período de 4 años (1997-2001), de los cuales 170 eran niños (media de edad=7.4 años) y 69 adultos (media de edad=32.5 años). Se estudiaron las características de la población, condiciones y procedimientos asociados a EI, germen causal, complicaciones, tratamiento antibiótico utilizado e indicaciones quirúrgicas. Los defectos congénitos mas comunes encontrados fueron la comunicación interventricular (CIV), CIV + comunicación interatrial (CIA) y persistencia del conducto arterioso (PCA) en un 37.5% en conjunto; además de un 18.1 % con tetralogía de Fallot. En 75 de los 239 pacientes se practicó previo al episodio de EI cirugía correctiva y de estos se encontró un defecto residual en el 73%; en 44 pacientes se practicó cirugía paliativa previo al episodio de EI. Se encontró en un 33.3% de los pacientes condiciones o procedimientos asociados con EI. El microorganismo causal fue identificado en el 84.1%, siendo *Streptococcus* sp. el germen aislado mas común en 49.8%, seguido por *Staphylococcus* sp. en un 36.8%. La mortalidad encontrada fue del 7.2% en la población adulta y de un 8.8 % en la población total. Hay que tener en cuenta que las principales debilidades de este estudio es la combinación de población pediátrica con adulta, ya que ambas tienen características distintivas; aunado a esto en el estudio fueron incluidos pacientes en los que la cardiopatía congénita había sido reparada previamente, incluyendo pacientes que tuvieron endocarditis sobre una válvula protésica la cual pudo haber sido el sustento de la EI y no así el defecto congénito ²⁵.

Otro estudio retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel en Alemania incluyó 52 pacientes con EI y CC en un período de 15 años (Abril 1986 – Marzo 2001)

los cuales fueron estudiados. Entre los hallazgos de importancia destacan una relación masculino:femenino de 1.48 a 1; la media de edad fue de 18.7 años (+/- 13.6) siendo 22 de los 52 pacientes mayores de 18 años; las CC mas frecuentes fueron la enfermedad valvular aórtica congénita, la CIV y la tetralogía de Fallot en orden de frecuencia. El 51.9% de los pacientes tenían una cirugía cardiovascular previa, incluyendo un paciente que fue sometido a cambio valvular. En el 30.8% de los pacientes se documentó el evento potencial de bacteremia transitoria. El *S. Aureus* (38.9%) y *Streptococos sp.* (35.2%) fueron los microorganismos causales mas comunes. El curso clínico fue en 38.5% subagudo (definido como un intervalo de tiempo entre el inicio de el primer síntoma a el diagnóstico entre 14 y 60 días) y crónico (>60 días) en 15.4%. La mortalidad hospitalaria fue de 1.9% y a largo plazo 7.7%²⁹. Hay que considerar nuevamente que el sesgo más importante en este estudio es que más del 50% de los pacientes incluidos son de población pediátrica por lo que los hallazgos no pueden generalizarse a la población adulta.

Un tercer estudio retrospectivo, realizado en un hospital en Francia incluyó pacientes con EI y CC en un período de 35 años (1966 – 2001) el cual se dividió a su vez en 2 períodos (<1990 y >1990), este corte se eligió debido a los cambios en el abordaje diagnóstico y procedimientos terapéuticos entre ambos. En total se encontraron 153 episodios de EI en pacientes con CC, 81 en el primer período y 72 en el segundo. En este estudio nuevamente se incluyó población pediátrica. De los 153 pacientes, 39 tenían corrección quirúrgica previa, 35 cirugía paliativa y 79 no habían sido operados. La fuente de infección fue identificada en un 63% en el primer período y en un 72.2% en el segundo. La proporción de hemocultivos negativos disminuyo de un 20% a un 7% en el segundo período (p=0.03). *Streptococcus sp.* fue el germen aislado mas comúnmente en ambos períodos seguido por el *S. aureus*. El tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 34 días en el segundo período y de 41 días en el primero (NS). La tasa de supervivencia no cambió en ambos períodos. La mortalidad hospitalaria fue de 7.2% (8.5 vs. 5.6 respectivamente NS)²⁷.

En nuestro medio existe un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que incluyó 25 pacientes con EI y CC de un total de 2868 pacientes a los que se les realizó un ecocardiograma transtorácico (ECOTT) en un período de 8 años (Enero 1990 a Diciembre de 1998) los cuales fueron divididos en 2 grupos, los que sobrevivieron o no al evento de EI. La edad media fue de 28 años. El objetivo principal fue identificar los hallazgos ecocardiográficos que influyen en el pronóstico de pacientes con CC y EI. También se describieron características clínicas y microbiológicas de los pacientes. La enfermedad valvular aórtica congénita fue la CC más común y el microorganismo aislado más común fue el *S. viridans* seguido del *S. aureus*. El hallazgo de mayor relevancia para la evolución y pronóstico durante la hospitalización fue la presencia de insuficiencia cardiaca y el grado de la misma. La insuficiencia renal aguda y la falla orgánica múltiple por sepsis fueron las complicaciones más comunes en los pacientes que fallecieron³⁰.

A pesar de su naturaleza retrospectiva, esto son los estudios más relevantes encontrados en la literatura que describen las características de la población con CC y EI y son la base para establecer pautas de abordaje diagnóstico y tratamiento en esta población.

JUSTIFICACIÓN

Ha medida que la población con cardiopatía congénita ha mejorado su sobrevivida en los últimos años el número de episodios de endocarditis infecciosa en esta población también se ha incrementado. Aunado a esto, es importante mencionar que la incidencia reportada de endocarditis infecciosa en esta población es entre 15 a 140 veces mas alta que en la población general.

Por estas razones se requiere de estudios que se enfoquen en este grupo de pacientes para conocer sus características, establecer pautas de tratamiento y conocer su pronóstico.

A pesar de la información reportada en la literatura, en nuestro medio así como en el continente americano poco se sabe acerca de las características de los pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita.

Dado que la población con cardiopatía congénita ocupa un porcentaje importante de lo episodios de endocarditis infecciosa en nuestro instituto es necesario un estudio que se enfoque en la búsqueda de las características de esta población lo que pudiera significar en un mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

OBJETIVOS.

Primarios:

1. Describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatías congénitas.
2. Conocer los hallazgos ecocardiográficos, quirúrgicos e histopatológicos; la microbiología, los factores condicionantes de endocarditis infecciosa, el tratamiento utilizado, las complicaciones y el pronóstico en esta población.

Secundario:

1. Identificar los factores asociados al pronóstico adverso en pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

- Descriptivo.
- Prospectivo.
- Observacional.
- Longitudinal.

METODOLOGÍA.

Se recopiló información prospectiva de los pacientes mayores de 18 años que cumplieran con el diagnóstico de endocarditis infecciosa definitiva por criterios de Duke y que eran portadores de cardiopatía congénita en un período de 6 años comprendido entre el 01 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2011 y que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se incluyeron también aquellos pacientes que tuvieron el episodio de endocarditis infecciosa previo a su ingreso al instituto y que fueron referidos y hospitalizados. Se recabaron datos generales como edad, sexo, lugar de procedencia, co-morbilidades asociadas, así como también factores condicionantes de endocarditis infecciosa, hallazgos clínicos, histopatológicos, quirúrgicos, microbiológicos, ecocardiográficos, tratamiento antibiótico utilizado y pronóstico.

Tamaño de la muestra.

Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes adultos mayores de 18 años con el diagnóstico de endocarditis infecciosa definitiva por criterios de Duke y que sean portadores de una cardiopatía congénita, aun hayan sido sometidos a cirugía correctiva o paliativa previamente en el período comprendido entre el 01 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2011 y que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH).
2. Pacientes cuyo expediente clínico se encuentre aún disponible y vigente en el archivo clínico o electrónico del INCICH.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero que fueron sometidos previamente a cirugía correctiva de cambio valvular ya sea válvula protésica mecánica o biológica y que desarrollaron el episodio de endocarditis sobre dicha prótesis.
2. Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero solicitaron su egreso de forma voluntaria y se desconoce el desenlace del mismo.
3. Pacientes considerados portadores de cardiopatía congénita y en los hallazgos patológicos se refutó dicho diagnóstico.
4. Pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa al ingreso pero que durante su internamiento se descartó este mismo y egresaron con un diagnóstico diferente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Se efectuó análisis de cada una de las variables descritas y su distribución con medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables continuas son presentadas como medias con desviación estándar (DE) o medianas con mínimo y máximo según su distribución. Las variables categóricas son presentadas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se evaluaron con la prueba de Kolmogorov – Smirnov para prueba de normalidad y la de Levene para homogeneidad de varianzas.
- Posteriormente se efectuó un análisis comparativo de cada una de las variables agrupadas según la presencia o ausencia del desenlace final muerte. Se realizó con la prueba de T de student o prueba U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de los grupos para las variables continuas y prueba exacta de Fisher y/o de chi cuadrada para las variables categóricas.
- Todo lo anterior se efectuó con el paquete estadístico SPSS 17.0.

ASPECTOS ETICOS.

- Investigación sin riesgo.
- Se reserva la confidencialidad de los pacientes y los datos obtenidos.
- Este estudio se basa en las recomendaciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22.

RESULTADOS.

Durante el período de estudio comprendido del 01 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2011 se reportaron un total de 271 episodios de EI de los cuales 83 (30.6%) fueron en pacientes portadores de una cardiopatía congénita. Para el análisis final se excluyeron 29 pacientes en edad pediátrica (< 18 años) y 3 pacientes que habían sido previamente intervenidos quirúrgicamente de cambio valvular protésico y que el episodio de EI había sido sobre la prótesis. En total se incluyeron 51 pacientes en el análisis (18.8%).

Las características demográficas se resumen en las tablas 2 y 3. La media de edad fue de 34.45 (± 12.88) años, la relación masculino:femenino fue de 1.2:1; 23 (45.1%) pacientes fueron referidos de otro hospital. De los pacientes que egresaron vivos el 85.4% tuvo seguimiento en la consulta externa y solo el 14.6% no tuvieron seguimiento. Ningún paciente tuvo un acceso vascular central previo al episodio de endocarditis y a solo 2 (3.9%) se les había implantado un dispositivo intracavitario previamente. La co-morbilidad mas frecuente encontrada fue la hipertensión arterial sistémica en 11 pacientes (21.6%). El estado dental de los pacientes fue malo en 23 (45.1%), bueno en 13 (25.5%) y se desconoció en 15 (29.4%) debido a que no fueron valorados por el especialista dental durante su estancia hospitalaria. Se encontraron alteraciones electrocardiográficas en la conducción auriculo-ventricular (AV) o interventricular en 26 pacientes (51%), de los cuales el mas común fue el bloqueo AV de primer grado en 11 de los 26 (42.3%), seguido del bloqueo de rama izquierda del Haz de His en 7 de los 26 (26.9%). La fuente probable de infección se identificó en 27 (52.9%) pacientes, de los cuales la mas común fue la cavidad oral en 16 (31.4%), seguido por vías respiratorias en 4 (7.8%). El sitio probable de adquisición fue en su mayoría comunitaria en 49 (96.1%) pacientes y solo 2 (3.9%) adquirieron la infección de manera intrahospitalaria.

Tabla 2. Características de la población de estudio.	
Variable	No. de pacientes (%) (n=51)
Sexo masculino	28 (54.9)
Traslado de otro hospital	23 (45.1)
Diabetes Mellitus	6 (11.8)
Enfermedad vascular cerebral	4 (7.8)
Insuficiencia renal severa	1 (2)
Enfermedad hepática	2 (3.9)
Hipertensión arterial sistémica	11 (21.6)
Utilización de aspirina	3 (5.9)
Utilización de ACO *	5 (9.8)
Dispositivo intracavitario	2 (3.9)
Endocarditis previa	2 (3.9)
Presencia de alteraciones en la conducción	26 (51%)
Fuente probable de infección	
Boca	16 (31.4)
Respiratorio	4 (7.8)
GI **	2 (3.9)
Piel	1 (2)
Urinario	1 (2)
Ginecológico	2 (3.9)
IV ***	1 (2)
Desconocido	24 (47.1)
	Media (DE)
Edad	34.45 (12.88)

*ACO = Anticoagulantes orales. ** GI = Gastrointestinal.
*** IV = Intravascular

Tabla 3. Lugar de Traslado.	
Estado	No. Px (%)
Distrito Federal	11 (21.6)
Estado de México	2 (3.9)
Querétaro	1 (2)
Michoacán	1 (2)
Morelos	3 (5.9)
Guerrero	1 (2)
Mexicali	1 (2)
Tijuana	1 (2)
Puebla	1 (2)
Tlaxcala	1 (2)
Ingreso al INCICH	28 (54.9)
Total	51 (100.0)

Px. = Pacientes
INCICH = Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

En la tabla 4 se presentan las diferentes cardiopatías congénitas (CC) que predispusieron a la EI. La CC mas frecuente fue la enfermedad aórtica que se presentó en 26 (51%) pacientes en donde se incluyeron pacientes con aorta bivalva, estenosis aórtica congénita y coartación aórtica; la segunda CC mas frecuente fue la CC compleja en 9 (17.6%) pacientes, de los cuales, 5 (9.8%) no estaban asociados a Tetralogía de Fallot y 4 (7.8%) eran CC compleja de tipo Fallot; la CIV que se presentó en 5 (9.8%) pacientes. De los 51 pacientes incluidos, a 8 (15.7%) se les había practicado cirugía correctiva previo al episodio de EI, a 6 (11.8%) se les practicó cirugía paliativa y por último 37 (72.5%) no habían sido operados.

Tabla 4. Enfermedad cardiaca congénita predisponente para endocarditis infecciosa.	
n=51	Número (%)
COMPLEJA	9 (17.6%)
No asociada a Fallot ^a	5 (9.8%)
Tipo Tetralogía de Fallot	4 (7.8%)
NO COMPLEJA	42 (82.4%)
Enfermedad Aórtica	26 (51%)
Aorta Bivalva	18 (35.3%)
Estenosis aórtica congénita	1 (2%)
Estenosis aórtica + PCA	2 (3.9%)
Aorta Bivalva + Coartación	3 (5.9%)
Aorta Bivalva + CIV	2 (3.9%)
Patología mitral congénita	3 (5.9%)
Valvulopatía pulmonar	3 (5.9%)
Estenosis pulmonar (EP)	1 (2%)
Estenosis pulmonar + CIA/CIV	2 (3.9%)
PCA	2 (3.9%)
CIA	2 (3.9%)
CIV	5 (9.8%)
Enfermedad de Ebstein	1 (2%)
CIV: Comunicación interventricular, PCA: Persistencia conducto arterioso, CIA: Comunicación interauricular.	
a. Los casos corresponden a: 1. Criss-Cross + Doble salida de ventrículo anterior + CIV + Mal posición de las grandes arterias. 2. Estenosis aórtica congénita mixta + CIV + PCA + EP importante. 3. Atresia tricuspídea + CIA + CIV. 4. Doble entrada a ventrículo izquierdo (VI) + Ventrículo derecho (VD) rudimentario + Doble salida del VI + Estenosis pulmonar mixta. 5. Atresia tricuspídea + CIA + CIV + Doble salida del VD.	

En cuanto al tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas desde el primer síntoma hasta el ingreso al INCICH, la media fue de 2.51 (± 2.28) meses, siendo mas frecuente la evolución del cuadro clínico entre 1 y 6 meses en 33 (64.71%) pacientes (Figura 2). Los hallazgos clínicos y de laboratorio se resumen en la Tabla 5. El signo mas común fue la fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ que se encontró en 46 (90.2%) pacientes, seguido de la pérdida de peso que se presentó en 23 (45.1%) de los pacientes. Todos los pacientes tuvieron el valor de Proteína C Reactiva elevada, 46 de 48 pacientes (95.8%)

a los que se le realizó Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) presentaron elevación de la misma.

Figura 2. Tiempo aproximado de manifestaciones clínicas

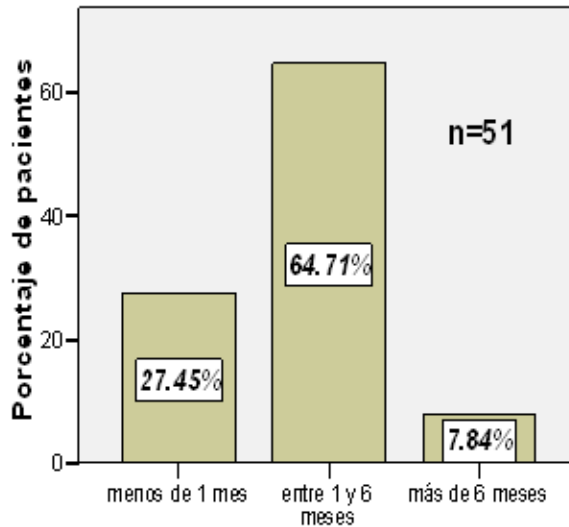


Tabla 5. Hallazgos clínicos y de laboratorio al ingreso en 51 pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita.

Hallazgos	No. (%) de pacientes
Fiebre, temperatura > 38°C	46/51 (90.2%)
Nódulos de Osler	5/51 (9.8%)
Manchas de Roth	9/51 (17.6%)
Lesiones de Janeway	13/51 (25.5%)
Hemorragias conjuntivales	7/51 (13.7%)
Esplenomegalia	10/51 (19.6%)
Hemorragias en astilla	10/51 (19.6%)
Disminución de peso	23/51 (45.1%)
Presencia de nuevo soplo	6/51 (11.8%)
Eventos vasculares embólicos	13/51 (25.2%)
Presencia de hematuria	16/49 (32.6%)
Presencia de edema pulmonar	8/51 (15.7%)
Factor reumatoide elevado	28/40 (70%)
PCR elevada	51/51 (100%)
VSG elevada	46/48 (95.8%)
Media (DE) ^a	
Valor de PCR	102 (±85.13) mg/L
Valor de VSG	24.9 (±10.94) mm/hr
Mediana (Min–Max) ^b	
Valor de FR	29.8 (19–584) UI/ml
Valor de CH50	160 (10–360) UH
Valor de PCR al egreso	14.9 (1.7–210) mg/L

a: distribución Gaussiana, b: distribución no Gaussiana.

CH50: actividad total del complemento (valores normales: 80 -360 UH), VSG: velocidad de sedimentación globular (valores normales: 0–12 mm/hr), PCR: proteína C reactiva (valores normales: 0.06–10.9 mg/L), FR: factor reumatoide (Valores normales: 0–20 UI/ml).

En prácticamente todos los pacientes (98%) se realizaron hemocultivos, con una mediana de 3 hemocultivos (0-8) tomados durante el internamiento. 34 (66.7%) pacientes recibieron tratamiento antibiótico previo a su ingreso y se logró aislar el germen en 38 (74.5%) pacientes. El microorganismo más frecuentemente aislado fue el Streptococcus grupo viridans en 20 (39.2%) de los 51 pacientes, el cual fue seguido por el Staphylococcus aureus en 9 (17.6%) pacientes; en 13 (25.4%) pacientes no se logró el aislamiento del germen causal. Los hemocultivos fueron persistentes en 3 (5.9%) de los 51 pacientes, siendo el Staphylococcus aureus el germen que provocó dicha persistencia. La figura 3 muestra la distribución de los microorganismos aislados en los hemocultivos. El tratamiento antibiótico empírico más utilizado fue la combinación de una penicilina + un aminoglucósido o bien una cefalosporina + un aminoglucósido ambos en 17 (33.3%) pacientes cada una (Ver tabla 6).

Figura 3. Agentes microbianos causales de endocarditis infecciosa en pacientes con cardiopatía congénita.

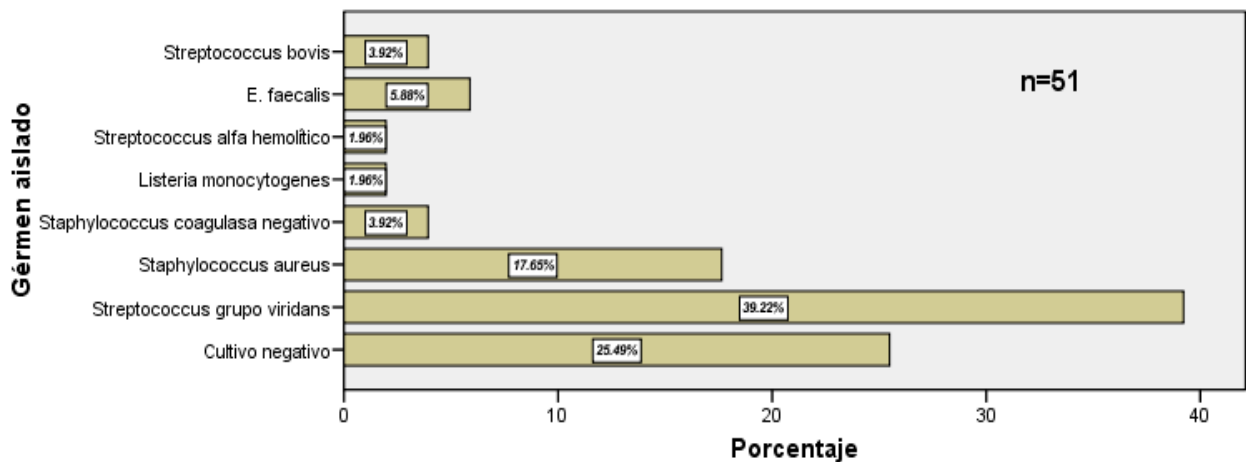


Tabla 6. Tratamiento antibiótico utilizado.

Antibióticos	No. (%) de pacientes
Penicilina + Aminoglucósido	17/51 (33.3%)
Cefalosporina + Aminoglucósido	17/51 (33.3%)
Penicilina + Aminoglucósido + otros *	4/51 (7.8%)
Cefalosporina + Aminoglucósido + otros **	3/51 (5.8%)
Vancomicina + Aminoglucósido	3/51 (5.8%)
Otros esquemas ***	7/51 (13.7%)

*Ceftriaxona, Vancomicina o Daptomicina.
 **Vancomicina, Teicoplanina o Rifampicina.
 ***Trimetropim/Sulfametoxazol, Vancomicina, Cefepime, Ceftriaxona, Teicoplanina, Doxiciclina, Daptomicina o combinación entre ellos.

En 50 (98%) de los 51 pacientes se realizó ecocardiograma transtorácico (ETT) de los cuales 41 (82%) tuvieron evidencia de EI. Asimismo, se realizó ecocardiograma transesofágico (ETE) en 33 (64.7%) de los 51 pacientes, encontrándose evidencia de endocarditis en 31 (93.9%) de ellos. En 23 (46%) de los 50 pacientes a los que se les realizó ecocardiograma se documentó insuficiencia aórtica, en 16 (32%) insuficiencia mitral y en 20 (40%) se encontraron complicaciones paravalvulares de las cuales la más común fue el absceso paravalvular en 13 (65%) de los 20 pacientes (Ver Tabla 7). En 45 (90%) de los 50 pacientes fue posible observar vegetaciones combinando ambos métodos de imagen (ETT y ETE) y en 30 (66.6%) de esos 45 las vegetaciones fueron mayores de 10 mm. La válvula aórtica fue la localización más común de las vegetaciones en 20 (44.4%) de los 45 pacientes, seguido de la válvula mitral en 13 (28.8%) y en 12 (26.6) se encontró más de una vegetación. El germen que más se asoció a vegetaciones mayores de 10 mm fue el Streptococcus grupo Viridans en 10 (33.3%) de los 30 casos. En 9 (30%) de los 30 casos con vegetaciones de más de 10 mm no se logró aislar el microorganismo y en 6 (20%) se asociaron a S. Aureus (Tabla 7). Se encontró también una asociación significativa entre las vegetaciones mayores de 10 mm y la presencia de embolismos sistémicos (RM 5.5; IC 95% 1.03-29.15; P=0.033).

En la tabla 8 se exponen las indicaciones de cirugía y hallazgos quirúrgicos. 44 (86.3%) pacientes tuvieron indicación de cirugía de los cuales solo 34 (77.3%) fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y en 33 de los 34 (97%) se encontró evidencia de EI durante el acto quirúrgico. Los motivos de rechazo a la cirugía en pacientes con indicación de la misma fueron inestabilidad hemodinámica (2 pacientes), evento vascular cerebral isquémico (2 pacientes), hemorragia cerebral (1 paciente), choque séptico (1 paciente), múltiples co-morbilidades (1 paciente), dificultad técnica (1 paciente) y por último 2 pacientes no aceptaron el tratamiento quirúrgico. La principal indicación quirúrgica fue la presencia de insuficiencia valvular significativa en 32 (62.7%) de los 51 pacientes. El hallazgo quirúrgico más común fue la presencia de vegetaciones en 28 (84%) de los 33 pacientes ya sea sola o en combinación.

Tabla 7. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita.	
Hallazgos	No. (%) de pacientes
ETT	50/51 (98)
Evidencia de endocarditis	41/50 (82)
ETE	33/51 (64.7)
Evidencia de endocarditis	31/33 (93.9)
Insuficiencia aórtica ^a	23/50 (46)
Insuficiencia mitral	16/50 (32)
Insuficiencia tricuspídea	12/50 (24)
Insuficiencia pulmonar	4/50 (8)
Complicaciones paravalvulares	20/50 (40)
Perforación	1/20 (5)
Absceso	13/20 (65)
Fístula intracardiaca	1/20 (5)
Ruptura de cuerda tendinosa	2/20 (10)
Perforación y absceso	3/20 (15)
Presencia de vegetaciones ^b	45/50 (90)
Válvula aórtica	20/45 (44.4)
Válvula mitral	13/45 (28.8)
Válvula tricúspide	8/45 (17.7)
Válvula pulmonar	8/45 (17.7)
Vegetaciones múltiples	12/45 (26.6)
Vegetación > 10 mm	30/45 (66.6)

ETT: ecocardiograma transtorácico,

ETE: ecocardiograma transesofágico.

a. Puede existir mas de una válvula con insuficiencia.

b. Pueden existir vegetaciones en más de una válvula en un mismo paciente.

Tabla 8. Indicación de cirugía, hallazgos quirúrgicos e histopatológicos en 51 pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita.	
Hallazgos	No. (%) de pacientes
Indicación quirúrgica ^a	44/51 (86.3)
Insuficiencia valvular significativa	32/51(62.7)
Insuficiencia cardiaca	18/51(35.2)
Vegetación con riesgo de embolismo	18/51(35.2)
Absceso miocárdico	16/51(31.3)
Embolismo sistémico	16/51(31.3)
Bacteremia persistente	3/51(5.8)
Otras	6/51(11.7)
Se realizó cirugía	34/44 (77.3)
Hallazgos quirúrgicos	33/34 (97)
Vegetaciones	15/33 (45.4)
Absceso	2/33 (6)
Perforación	1/33 (3)
Vegetación + Absceso	5/33 (15.1)
Vegetación + Perforación	4/33 (12.1)
Vegetación + Fuga paravalvular	2/33 (6)
Perforación + Absceso	2/33 (6)
Vegetación +Fístula	1/33 (3)
Vegetación + Perforación + Absceso	1/33 (3)
Evidencia histopatológica de endocarditis infecciosa	33/34 (97)

a. Puede existir más de una indicación quirúrgica en cada paciente.

La tabla 9 muestra las complicaciones y el desenlace en la población de estudio. La complicación mas frecuentemente observada fue la insuficiencia cardiaca en 26 (50.9%) pacientes seguida de los embolismos sistémicos en 18 (35.3%). En total hubo 10 defunciones, para una mortalidad intrahospitalaria del 19.6%, 2 (3.9%) de estas defunciones no fueron asociadas a la endocarditis (asociadas a choque hipovolémico durante y posterior a cirugía cardiaca).

Tabla 9. Complicaciones y desenlace en 51 pacientes con Endocarditis infecciosa y cardiopatía congénita.	
	No. (%) de pacientes
Complicaciones	
Presencia de EVC	9/51 (17.6)
Émbolos sistémicos	18/51 (35.3)
Infartos pulmonares	10/51 (19.6)
Insuficiencia cardiaca	26/51 (50.9)
Grado II NYHA	5/26 (19.2)
Grado III NYHA	12/26 (46.1)
Grado IV NYHA	9/26 (34.6)
Edema agudo pulmonar	8/51 (15.7)
Absceso intracardiaco	14/51 (27.5)
Hemocultivos persistentes	3/51 (5.9)
Presencia de aneurisma micótico	3/51 (5.9)
Desenlace	
Mortalidad intrahospitalaria	10/51 (19.6)

VD: ventrículo derecho, EVC: evento vascular cerebral
 NYHA: New York Heart Association

En el análisis univariado de factores asociados a mortalidad se encontró que el valor de PCR al egreso que fue definido como el valor de PCR previo al alta hospitalaria de los pacientes que sobrevivieron al episodio de EI o bien el valor de PCR previo a la defunción en los pacientes que no lo hicieron se asoció significativamente a dicho desenlace ($p=0.008$). Otros factores asociados a mortalidad fueron los días de tratamiento antibiótico ($p<0.001$), el uso de anticoagulantes orales (RM 8.35; IC 95% 1.17-59.43; $P=0.017$), la presencia de hematuria (RM 7.778; IC 95% 1.66-36.42; $P=0.005$), el tratamiento antibiótico previo (RM 0.24; IC 95% 0.05-1.03; $P=0.046$), la presencia de insuficiencia cardiaca (RM 5.11; IC 95% 0.96-27.09; $P=0.041$) y la clase funcional III-IV de la NYHA (RM 8.61; IC 95% 1.60-46.38; $P=0.005$). Tablas 10 y 11.

Tabla 10. Análisis univariado de factores asociados a mortalidad (variables continuas).					
Variables	Grupo que no murio		Grupo que murio		p*
	Media	DE	Media	DE**	
Edad	34.34	13.39	34.90	11.20	0.904
Tiempo de evolución +	2.44	2.19	2.80	2.74	0.659
Valor de PCR ++	100.79	91.45	107.49	55.26	0.826
Valor de VSG °	25.59	10.93	21.75	11.84	0.374
Valor de FR ° °	93.67	136.10	72.15	81.37	0.711
PCR al egreso	29.71	46.96	97.70	46.27	0.008
Valor de CH50 +++	146.90	115.23	107.14	69.45	0.391
Días de tx. ab. ***	36.43	12.01	12.70	15.73	<0.001

* t student para muestras independientes o U de Mann Whitney según distribución ** Desviación estándar.
+ Tiempo de evolución en meses. ++ Proteína C Reactiva en mg/L +++ Actividad total de complemento en UH.
° Velocidad de sedimentación globular en mm/hr ° ° Factor reumatoide en UI/ml
*** tx. ab. = Tratamiento antibiótico.

Tabla 11. Análisis univariado de factores asociados a mortalidad (Variables categóricas)*.				
Variable	RM	IC 95%	p**	
Género	2.118	0.517 - 8.669	0.291	
Transferencia de otro hospital	0.450	0.102 - 1.986	0.285	
Diabetes	0.800	0.083 - 7.727	0.847	
EVC previo	4.875	0.596 - 39.906	0.111	
HAS	1.768	0.372 - 8.392	0.470	
Uso de ACO	8.357	1.175 - 59.434	0.017	
Endocarditis previa	4.875	0.596 - 39.906	0.111	
Pérdida de peso	0.238	0.45 - 1.260	0.075	
Presencia de hematuria	7.778	1.661 - 36.428	0.005	
Edema pulmonar	3.086	0.596 - 15.979	0.165	
Tratamiento antibiótico previo	0.244	0.058 - 1.033	0.046	
EI por Streptococcus Viridans	0.875	0.184 - 4.166	0.867	
EI por Staphylococcus Aureus	0.458	0.050 - 4.160	0.479	
Presencia de insuficiencia aórtica	2.824	0.618 - 12.894	0.170	
Complicaciones paravalvulares	0.706	0.155 - 3.224	0.652	
Vegetación en válvula mitral	2.067	0.484 - 8.829	0.321	
Vegetación >10 mm	1.100	0.184 - 6.566	0.917	
Absceso intracardiaco	1.169	0.256 - 5.337	0.840	
Realización de cirugía	0.321	0.069 - 1.502	0.138	
Insuficiencia cardiaca	5.111	0.964 - 27.090	0.041	
Clase funcional				
Clase I-II NYHA	0.116	0.022 - 0.625	0.005	
Clase III-IV NYHA	8.615	1.600 - 46.381	0.005	

* Se incluyeron las variables categóricas con p<0.2 o asociadas a mortalidad en estudios previos.
** Chi cuadrada (Pearson)
RM=Razón de momios; IC=Intervalo de confianza.
ACO=Anticoagulantes orales; NYHA=New York Heart Association

Al excluir las 2 defunciones que no estuvieron asociadas a EI, se encontró una fuerte asociación a mortalidad de la enfermedad vascular cerebral previa al episodio de endocarditis (RM 6.50; IC 95% 0.76-55.25; $p=0.057$), la endocarditis previa (RM 6.50; IC 95% 0.76-55.25; $p=0.057$) y la presencia de edema pulmonar (RM 4.32; IC 95% 0.781-23.88; $p=0.077$) aunque como puede observarse no se logró significancia estadística. Además, la realización de cirugía (RM 0.214; IC 95% 0.041-1.10; $p=0.053$) se asocio fuertemente como factor protector para mortalidad, sin alcanzar significancia estadística.

DISCUSIÓN.

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio realizado en el continente americano que incluye a más de 50 pacientes adultos (>18 años) portadores de una CC y que sufrieron un episodio de EI, de hecho, en el mundo son muy pocos los estudios que han descrito las características demográficas, clínicas, microbiológicas, el tratamiento utilizado, los hallazgos ecocardiográficos y quirúrgicos así como las complicaciones y el desenlace en este tipo de pacientes, y la mayoría de ellos incluye o combina población pediátrica.

En este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes con un episodio de EI y CC no habían sido operados (72.5 %), esto contrasta con los hallazgos reportados en otros centros de primer mundo ^{21,25,27,29} en donde casi el 50% de los pacientes con EI y CC ya han sido intervenidos quirúrgicamente ya sea para corrección o paliación; este hallazgo probablemente refleje el diagnóstico tardío de CC en la población mexicana y que la CC predisponente más común fue la aorta bivalva que posiblemente haya sido de curso benigno y asintomático previo al episodio de EI y por lo tanto no meritorio de tratamiento quirúrgico. Se encontró una relación masculino:femenino de 1.2:1 que es diferente a lo reportado en la población general, sin embargo, es similar a la reportada en algunos estudios de pacientes con las mismas características ^{25-27,29}. La media de edad fue de 34.45 (± 12.88) años, lo que traduce una población relativamente joven y que es muy similar a la edad reportada en el registro europeo Concor de población con CC en el subgrupo de pacientes que sufrieron un episodio de EI ²¹. Como era de esperarse, siendo el INCICH un hospital de referencia, se encontró que el 45.1% de los pacientes procedían de otro hospital. La fuente probable de infección se identificó en el 52.9% de los pacientes, de las cuales la más común fue la cavidad oral en 31.4%, en otros estudios se ha reportado una incidencia de EI asociada a cavidad oral de entre el 11 y el 40 %, dependiendo si se toma en consideración procedimientos dentales y/o mala higiene dental ^{31,32}, de cualquier modo esta fuente de infección es la más reconocida en los pacientes con EI. Con respecto a la CC que predispuso al episodio de EI, la CC más frecuente encontrada fue la aorta bivalva

seguida de la CIV y la Tetralogía de Fallot lo cual concuerda con lo reportado en la literatura ^{21,25,27,29,30}, dado que aproximadamente en la mitad de los casos la CC predisponente para EI en nuestra población fue la aorta bivalva, en nuestro medio, podría ser aconsejable el uso de profilaxis antibiótica en procedimientos dentales que precisan manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral, a pesar de que esta recomendación no es validada por la sociedad europea de cardiología ¹⁰, aún así, consideramos que la higiene oral adecuada y una revisión dental regular son las acciones mas importantes para reducir el riesgo de EI en nuestra población.

El hallazgo clínico mas común fue la fiebre en un 90.2%; los signos clásicos de EI se encontraron con una frecuencia significativamente mayor a la reportada en la literatura ⁴, en un 25.5% de los pacientes se identificaron lesiones de Janeway, en 9.8% nódulos de Osler, en 19.6% hemorragias en astilla y en 13.7% hemorragias conjuntivales. Además la elevación de los marcadores PCR, VSG y FR fue significativamente mas frecuente que en otras series ^{4,33}. Esta mayor frecuencia de hallazgos clínicos y de laboratorio en nuestra población se puede atribuir a la cronicidad del cuadro de EI, que en la mayoría de los pacientes fue mayor de un mes, con una media de 2.51 (± 2.28) meses, lo que difiere con la mayoría de los estudios en donde menos del 10% de los pacientes presentan un cuadro de mas de 60 días de evolución ^{4,29}; así también la edad de presentación pudo contribuir a estos hallazgos ya que en los pacientes jóvenes el sistema inmunitario se encuentra intacto y no así en los pacientes ancianos o inmunodeficientes en los que el curso clínico puede ser atípico, subclínico e incipiente. Por último, en el INCICH la búsqueda intencionada y exhaustiva de signos es imperativa.

El segundo hallazgo clínico mas común fue la pérdida de peso en un 45.1%, la cual no fue preguntada intencionalmente, esta manifestación no se ha descrito en estudios previos y es probable que sea mucho mas frecuente en nuestra población.

Destaca también que el estado dental fue malo en el 63% de los pacientes que fueron valorados por el especialista dental y aunado a la alta prevalencia del Streptococcus grupo viridans hace suponer que la principal fuente o puerta de entrada para el desarrollo de EI sea la cavidad oral, sin embargo, la asociación entre EI por S. viridans y un mal estado dental no fue significativa ($p=0.549$), esto puede explicarse por que casi en el 30% de los pacientes de la serie se desconoció el estado dental. El hallazgo de un nuevo soplo se encontró en solo el 11.8% de los pacientes, lo que contrasta con lo encontrado en la población general en donde la presencia de un nuevo soplo se encuentra en casi la mitad de los pacientes con EI ⁴, lo que traduciría la alta frecuencia de flujos turbulentos en los pacientes con CC aún en ausencia de un episodio de EI.

En cuanto a los hallazgos microbiológicos, se encontró que el microorganismo mas frecuentemente aislado fue el Streptococcus grupo viridans en 39.2%, de los cuales el 90% era sensible a Penicilina; esto refleja la realidad de nuestra población, en donde el 96% de episodios de EI son adquiridos en la comunidad, la mala higiene dental existente, la poca prevalencia de adictos a drogas IV en comparación con otros países y los cuadros subagudos o crónicos en su mayoría. Esta prevalencia es semejante a la encontrada en grupos de pacientes similares con EI y CC ^{25,27,29}, así como también parecida a la población general en Sudamérica, Europa y países subdesarrollados ^{4,28}. El Staphylococcus aureus se aisló en 17.6%, aunque fue el segundo germen mas común, su prevalencia fue menor a la encontrada en población con CC, en la población general a nivel mundial y en centros hospitalarios de tercer nivel en donde la prevalencia varía entre el 25 y 35% ^{4,25,27,29}, lo que pudiera explicarse porque ningún paciente en este estudio era usuario de drogas IV ni tuvo un acceso vascular central previo al episodio de EI, además de que solo a 2 (3.9%) se les había implantado un dispositivo intracavitario previamente, 2 (3.9%) adquirieron la infección de manera intrahospitalaria y solo uno (1.9 %) de ellos estaba en programa de hemodiálisis; destaca también que de los 9 pacientes en los que se aisló S. aureus el 88.8% era S. aureus metilicilino sensible (SAMS) lo que es acorde con una alta adquisición en comunidad en donde el SAMS predomina significativamente ³⁴. En el

25.4% de los pacientes no se logró el aislamiento del germen causal lo que contrasta con la población mundial con EI en donde los cultivos negativos ocupan solo el 10% aproximadamente lo cual es fácilmente explicable dado que el 66.7% de los pacientes recibieron tratamiento previo. En el grupo de colaboración internacional en endocarditis (CIE por sus siglas en inglés) en 310 pacientes con EI y cultivos negativos el 61.9% habían recibido tratamiento antibiótico en los 7 días previos ⁴.

Dado que los gérmenes causales mas comunes fueron el *S. viridans* y el SAMS se puede concluir que los esquemas de tratamientos empíricos mas utilizados como son la combinación de una penicilina + un aminoglucósido o bien una cefalosporina (en su mayoría de primera generación) + un aminoglucósido son adecuados y racionales en nuestra población.

A 50 de los 51 pacientes se les realizó ETT de los cuales el 82% tuvieron evidencia de EI. El ETE se realizó en 33 pacientes y en 93.2% se encontró evidencia de endocarditis, esto nos orienta a pensar que el ETE se levanta como una herramienta sumamente útil para el diagnóstico de EI en este grupo de pacientes en los que una anatomía compleja, cortocircuitos, flujos turbulentos y material artificial pueden estar presentes.

Las principales indicaciones para cirugía fueron la presencia de insuficiencia valvular significativa (predominantemente insuficiencia aórtica importante) en un 62.7%, así como insuficiencia cardíaca y vegetaciones con riesgo de embolismo, ambas en un 35.2%; lo que concuerda con las indicaciones quirúrgicas mas frecuentes en pacientes con EI en la población general y en los pacientes con CC ^{25,35}. Con respecto a las complicaciones, la mas común fue la insuficiencia cardíaca (IC) en el 50.9%, seguida por los embolismos sistémicos en 35.3%. La IC se presenta entre el 30 % ⁴ y el 60% ³⁶ de la población general que presenta un episodio de EI; esta complicación es consistentemente la mas frecuente a nivel mundial y en diversos subgrupos con EI tales como pacientes mayores de 65 años ³³ lo que es acorde con lo encontrado en este estudio. Los embolismos sistémicos se presentaron de forma más frecuente que lo

descrito en la literatura para la población general y en un estudio con pacientes portadores de CC ^{4,25}, sin embargo, en otro estudio realizado en este último subgrupo, Knirsch et al ²⁹, encontraron que la prevalencia de embolismos sistémicos fue del 30.8%, esta alta prevalencia puede explicarse dado que en ambos estudios el curso clínico fue >1 mes en la mayoría de los pacientes previo al diagnóstico definitivo de EI y se ha demostrado que la mayor parte de los eventos embólicos ocurren antes del inicio del tratamiento antibiótico y durante las primeras 2 semanas de tratamiento ^{37,38,39}, aunado a esto, el uso de estudios de gabinete con mayor precisión diagnóstica en búsqueda de embolismos se realiza cada vez en una mayor proporción de pacientes en el INCICH. Se encontró una asociación significativa entre las vegetaciones > 10 mm medidas por ecocardiografía y el riesgo de embolismo sistémico (incluyendo a sistema nervioso central), lo que refuerza los hallazgos encontrados en diversos estudios ^{37,40,41} y pone de manifiesto la utilidad de la ecocardiografía a la hora de pronosticar los eventos embólicos.

La mortalidad cruda encontrada en este estudio fue del 19.6%, la cual es similar a la de la población general que se encuentra entre el 15 y 20% ^{18,19}, no obstante, en diversos estudios de pacientes con EI y CC la mortalidad se ha reportado menor al 10% ^{21,25-27,29,42}, este mejor pronóstico se ha atribuido a la mayor proporción de EI sobre las cavidades y válvulas del lado derecho en este subgrupo de pacientes ¹⁰, sin embargo, en este estudio la mayor proporción de pacientes tuvieron EI sobre válvulas y cavidades izquierdas; además, en la mayoría de los estudios de pacientes con EI y CC se incluyó población pediátrica, en donde el pronóstico es más favorable ⁴³. Al excluir las 2 defunciones asociadas a choque hipovolémico trans y postquirúrgico, encontramos que la mortalidad intrahospitalaria asociada a endocarditis infecciosa es del 15.6%, esta mortalidad es menor comparada a un estudio realizado en el INCICH en un período de 8 años (Enero de 1990 a Diciembre de 1998) en 25 pacientes con EI y CC en donde la mortalidad fue del 28 % ³⁰.

En cuanto a los factores que se asociaron a mortalidad, se encontró que el valor de PCR previo al alta o a la defunción de los pacientes incluidos se asoció

significativamente, lo cual postularía al valor de PCR como un buen marcador de respuesta al tratamiento, ya que en los pacientes que sobrevivieron el valor de PCR era mucho menor (media=29.715 \pm 46.96 mg/L) con respecto al ingreso (media al ingreso=102 \pm 85.13 mg/L) y por el contrario en los pacientes que fallecieron el valor de PCR disminuyó muy poco e incluso aumentó (media=97.7 \pm 46.27 mg/L) con respecto al valor de ingreso. Los días de tratamiento antibiótico también se asociaron a mortalidad, este hallazgo esta en relación con la gravedad del episodio de EI, dado a que es posible que los pacientes mas graves y que fallecieron no pudieron completar un esquema antibiótico adecuado (media 12.70 \pm 15.73) y por el contrario los pacientes que sobrevivieron cumplieron con esquemas antibióticos de al menos 2 semanas (media 36.43 \pm 12.01 días).

El uso de anticoagulantes orales también se asoció a mortalidad; dado que solo 5 pacientes usaban anticoagulantes previo al episodio de endocarditis es difícil conocer la razón de esta asociación. Otro factor asociado a mortalidad fue la presencia de hematuria, esta relación puede explicarse ya que la presencia de hematuria puede fungir como un factor para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, la cual, se ha descrito como factor pronóstico en otros estudios de EI ^{10,30,44,45}. El tratamiento antibiótico previo tuvo una asociación inversa con mortalidad, ejerciendo al parecer un efecto protector; dado la baja o casi nula resistencia antibiótica de la mayoría de los gérmenes aislados, así como la adquisición de la EI en comunidad en casi la totalidad de los casos, es posible que la administración previa de antibióticos resuelva parcialmente la infección, sin lograr erradicarla, pero permitiendo la tolerancia del huésped a la infección con cuadros mas crónicos, de esta manera, al momento de administrar un tratamiento antibiótico adecuado y específico aunado a la realización de cirugía en los casos necesarios explicaría dicho efecto protector con mejoría en el pronóstico.

Por último la insuficiencia cardiaca y el grado de la misma (clase funcional III y IV de la NYHA) también fueron factores asociados a mortalidad, esto concuerda con diversos estudios realizados en población general y en pacientes con CC en donde se

ha reconocido que la insuficiencia cardiaca moderada o grave es el indicador más importante de mortalidad hospitalaria ^{30,36,37,42,45,46,47.}

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Las limitaciones de este estudio incluyen: su naturaleza observacional en un centro hospitalario de concentración de padecimientos cardiovasculares como es el INCICH, con un sesgo de selección, lo que pudiera limitar su validez externa; el número reducido de casos; la posibilidad de que muchos pacientes referidos de otros centros hospitalarios de segundo nivel pudieran haber requerido intervenciones quirúrgicas tempranas y estas mismas no se realizaron lo que impactaría en el pronóstico y por último en cuanto a las variables asociadas a mortalidad, el presente estudio no fue diseñado para tal análisis, por lo que los hallazgos encontrados no necesariamente reflejan la realidad y son meramente suposiciones.

CONCLUSIONES.

- La EI en pacientes adultos con CC es una entidad importante en nuestro medio por lo que es necesario conocer sus características para establecer guías de prevención y tratamiento.
- Los hallazgos encontrados en adultos con CC y EI en nuestra población difieren en algunas características de la población general a nivel mundial, es por eso que se deben emplear pautas de abordaje y tratamiento específicas en nuestros pacientes, aunado a esto, se requieren más estudios con mayor número de pacientes, idealmente un registro nacional que incluya toda la población en el país y posteriormente extenderse a toda Latinoamérica.
- La mayor parte de los casos de EI en nuestro medio son causados por gérmenes con amplia susceptibilidad antibiótica, por lo que el tratamiento empírico a base de Penicilinas/Cefalosporinas puede ser adecuado.
- El ecocardiograma en sus 2 modalidades, es una herramienta sumamente útil en esta población para establecer el diagnóstico de EI y el riesgo de embolismo sistémico.
- La higiene oral adecuada y una revisión dental regular son las acciones más importantes como profilaxis de EI en esta población.
- A pesar de las mejoras en el tratamiento y diagnóstico de la EI, la mortalidad en nuestra población sigue siendo alta en los pacientes con CC y es comparable a la de la población general.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Guadalajara Boo J F. *Cardiología*. 6ª Ed. México. Méndez Editores, 2006. 617–643.
2. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1318–1330.
3. Karchmer A. Infective endocarditis. En: Braunwald E. *Heart Disease*, Vol. 1. 9ª Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 2012, p. 1540–1560.
4. Murdoch D, Corey R, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21 st Century. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 463–473.
5. Levy D M. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian Lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. *J R Soc Med*. 1985; 78: 1039–1046.
6. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004; 363: 139–49.
7. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003; 21: 235 (una sola página).
8. Veltrop M H, Bancsi M J, Bertina R M, et al. Role of monocytes in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Immun*. 2000, 68: 4818–21.
9. Bancsi M J, Veltrop M H, Bertina R M, et al. Role of phagocytosis in activation of the coagulation system in *Streptococcus* endocarditis. *Infect Immun*. 1997, 64: 5166–70.
10. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guía clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 1–54.
11. Novick R P, Ross H F, Projan S J, et al. Synthesis of staphylococcal virulence factors is controlled by a regulatory RNA molecule. *EMBO J*. 1993; 12: 3967–75.
12. Cheung A L, Koomey J M, Butler C A, et al. Regulation of exoprotein expresión in *Staphylococcus aureus* by a locus (*sar*) distinct from *agr*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 6462–66.
13. Stehbens W E, Delahunt B, Zuccollo J M. The histopathology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2000; 9: 161–73.

14. Moreillon P, Que Y A, Bayer A S. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16: 297–318.
15. Que Y A, François P, Haefliger J A, et al. Reassessing the role of *Staphylococcus aureus* clumping factor and fibronectin-binding protein by expression in *Lactococcus lactis*. *Infect Immun.* 2001; 69: 6296–302.
16. Fowler V G, McIntyre L M, Yeaman M R, et al. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis.* 2000; 182: 1251–54.
17. Strom B L, Abrutyn E, Berlin J A, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 761–69.
18. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002; 288: 75–81.
19. Cabell C H, Jollis J G, Peterson G E, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002; 162(1): 90–94.
20. Hill E E, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: Changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: A prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007; 28: 196 (una sola página).
21. Verheugt C, Uiterwaal C, Van der Velde E, et al. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart Jour.* 2011; 32: 1926–34.
22. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, et al. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1324–30.
23. Hoffman J, Kaplan S, Liberthson R. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004; 147: 425–39.
24. Baumgartner H. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease: is it time to change our approach to prophylaxis based on new insights into risk prediction?. *Eur Heart Jour.* 2011; 32: 1835–37.

25. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005; 91: 795–800.
26. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grow-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart Jour.* 1998; 19: 166–73.
27. Filippo S, Delahaye F, Semiond B, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart.* 2006; 92: 1490–95.
28. Tornos P, Gonzalez T, Thuny F, et al. Infective endocarditis: the European Viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* 2011; 36: 175-222.
29. Knirsch W, Haas N A, Uhlemann F, et al. Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2005; 101: 285–91.
30. Gómez N, Vargas J, Espinola N, et al. Echocardiographic Study of Patients with Congenital Heart Disease and Infective Endocarditis. *Echocardiography.* 2001; 18: 485–90.
31. Raymond J, Aujard Y, the European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 260–63.
32. Al-Karaawi Z M, Lucas V S, Gelbier M, et al. Dental procedures in children with severe congenital heart disease: a theoretical analysis of prophylaxis and non-prophylaxis procedures. *Heart.* 2001; 85: 65–68.
33. Durante–Mangoni E, Bradley S, Selton–Suty C. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (19): 2095–103.
34. Wang J L, Chen S Y, Wang J T, et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(6): 799–84.
35. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 2005; 91: 571–75.
36. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. *Circulation* 2005; 111: 3167–84.

37. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005; 112: 69–75.
38. Vilacosta I, Graupner C, San Román J A, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1489–95.
39. Steckelberg J M, Murphy J G, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 635–40.
40. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1069–76.
41. Mugge A, Daniel W G, Frank G, et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 631–8.
42. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 114–18.
43. Day M, Gauvreau K, Shulman S, et al. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2009; 119: 865–70.
44. Conlon P J, Jefferies F, Krigman H R, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol*. 1998; 49: 96–101.
45. Hasbun R, Vikram H R, Barakat L A, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003; 289: 1933–40.
46. Miró J M Jr, Anguera I, Cabell C H, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 507–14.
47. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, et al. Infective endocarditis a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80: 298–307.