

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
METICILINO SENSIBLE Y RESISTENTE EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA**

Julián Mauricio Moreno León

**Universidad del Rosario
Facultad de Medicina
Especialización Medicina Interna
Bogotá
2015**

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
METICILINO SENSIBLE Y RESISTENTE EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA**

Julián Mauricio Moreno León

Tesis para para la Especialización de Medicina Interna

Asesora Metodológica:
Ximena Castañeda Md, Msc, cPhd

**Universidad del Rosario
Facultad de Medicina
Especialización Medicina Interna
Bogotá
2015**

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de Contenido

1.	Introducción	10
2.	Marco Teórico	11
2.1.	Pregunta de investigación.....	16
2.2.	Justificación.....	16
3.	Objetivos	17
3.1.	Objetivo General	17
3.2.	Objetivos Específicos	17
4.	Metodología	18
4.1.	Diseño de Investigación	18
4.2.	Estrategia de muestreo	18
4.3.	Tamaño de la muestra	18
4.4.	Población del estudio	18
4.4.1.	Criterios de Inclusión	18
4.4.2.	Criterios de Exclusión	19
4.5.	Estrategia de recolección de los datos.....	19
4.6.	Estrategia de seguimiento.....	19
4.7.	Descripción de los procedimientos del estudio	19
4.8.	Definición de Variables.....	19
4.9.	Control de sesgos	20
4.10.	Procesamiento de Datos	20
4.11.	Plan de Análisis.....	20
4.12.	Prueba Piloto	21
4.13.	Consideraciones Éticas.....	21
4.14.	Organigrama del estudio	21
4.15.	Cronograma de actividades	22
4.16.	Presupuesto ejecutado	22
5.	Resultados	23

6.	Discusión.....	29
7.	Conclusiones	33
8.	Bibliografía	35
9.	Anexos.....	39

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad grave producida por diversos gérmenes que afectan las válvulas cardiacas y el tejido endomiocárdico. El objetivo fue describir las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) meticilino sensible y resistente de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) en el periodo de tiempo 2010- 2015.

Métodos: Cohorte retrospectiva de casos de EI por *S. aureus* en la FCI-IC para el período 2010-2015. Se realizó descripción de las variables generales de la población a estudio utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Análisis de desenlaces teniendo cuenta la concentración inhibitoria mínima de vancomicina.

Resultados: En el estudio se presentaron 27 casos de EI, con una mayor proporción de pacientes de sexo masculino, con hipertensión, diabetes y hemodiálisis. La fiebre fue la manifestación más frecuente seguida de fenómenos vasculares. La válvula más comprometida fue la mitral, principalmente nativa.

Discusión: La presentación clínica de los pacientes con EI por *S. aureus* es aguda por lo que la fiebre es la principal manifestación clínica presentada, lo anterior favorece un rápido diagnóstico clínico. De las cepas de *S. aureus* causante de EI no se encontró gérmenes con sensibilidad intermedia ni resistente a la vancomicina según criterios establecidos por CLSI. Se encontró mayor proporción de pacientes con un valor de CMI para vancomicina mayor a 0,5µg/ml lo cual es importante dado que podemos estar enfrentándonos a cepas hetero VISA (hVISA).

Introduction and Objectives: Infective endocarditis (IE) is a serious disease caused by different germs that affect heart valves and endomyocardial tissue. The aim was to describe the microbiological epidemiological, clinical, characteristics of echocardiographic and infectious endocarditis caused by methicillin sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) at Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) in the period 2010- 2015.

Methods: Retrospective cohort of IE by *S. aureus* in FCI-IC for 2010-2015. General description of the variables of the study population was performed, using measures of central tendency and dispersion. Outcomes analysis taking account of vancomycin minimum inhibitory concentration.

Results: In the study were presented 27 cases of IE, with a higher proportion of male patients with hypertension, diabetes and hemodialysis. Fever was the most frequent manifestation followed by vascular phenomena. The valve most compromised was the mitral valve, mainly native.

Discussion: The clinical presentation of patients with IE for *S. aureus* is acute so the fever is the main clinical manifestation presented, this favors rapid clinical diagnosis. Of *S. aureus* strains causing infectious endocarditis was not found germs with intermediate sensitivity or resistant to vancomycin according to criteria established by CLSI. It was found a greater proportion of patients with a value of MIC to vancomycin greater than 0,5µg/ml which is important given that we may be facing hetero VISA strains (hVISA).

Lista de Tablas

Tabla 1. Presupuesto ejecutado.....	25
Tabla 2. Características de los pacientes del estudio.....	23
Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa.....	24
Tabla 4. Evaluación ecocardiográfica del sitio anatómico comprometido.....	25
Tabla 5. CMIs de Oxacilina y Vancomicina.....	26
Tabla 6. Selección de antibiótico empírico y definitivo.....	27
Tabla 7. Desenlaces.....	27
Tabla 8. Comparación de los desenlaces según el MIC de vancomicina.....	28

Lista de Figuras

Figura 1. Organigrama del estudio.....	21
Figura 2. Cronograma de actividades.....	21
Figura 3. Procedencia del paciente.....	24
Figura 4. Perfiles de susceptibilidad a los antibióticos.....	26

1. Introducción

La endocarditis infecciosa es una infección grave producida por diversos gérmenes que afectan las válvulas cardiacas y que puede tener una serie de complicaciones importantes que hacen de esta patología un reto clínico para determinar el germen que la está produciendo, basado en los factores de riesgo del paciente y las comorbilidades. (1)

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en la actualidad es el principal agente infeccioso causante de endocarditis a nivel mundial. (2) El aumento de este microorganismo está determinado principalmente por el incremento de procedimientos intravasculares, implante de dispositivos intracardiacos, susceptibilidad del huésped, lo que explica la mayor incidencia de este germen en el ámbito hospitalario, especialmente en las unidades de cuidados intensivos. (2)

En cuanto al *S. aureus*, es importante resaltar que el porcentaje de resistencia a oxacilina, *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR), se ha mantenido cercano al 40% en aislamientos hospitalarios no procedentes de unidad de cuidados intensivos y de aproximadamente 60% de los procedentes de la unidad. (3) Las altas tasas de uso de dispositivos, antibióticos y largas estancias hospitalarias son los factores que se relacionan con la aparición de cepas meticilinoresistentes de acuerdo con un estudio realizado en Bogotá. (3)

El tratamiento de elección para las infecciones por SAMR es la vancomicina, pero hay varios estudios que demuestran que aunque la concentración mínima inhibitoria (CMI) para este antibiótico se encuentre en un rango menor o igual a 2 µg/ml, es decir sensible a dicho antibiótico, hay disminución en el éxito del tratamiento a medida que aumenta la CMI así este en rango de sensibilidad, lo que repercute en complicaciones relacionadas con bacteriemia persistente especialmente en pacientes con endocarditis infecciosa y mortalidad tanto a corto como largo plazo. (4, 5, 6, 7) Estas complicaciones llevan a un aumento de los costos económicos convirtiéndose en un problema para el sistema de salud.

2. Marco Teórico

El *Staphylococcus aureus* es uno de los microorganismos causante de múltiples infecciones tanto a nivel comunitario como intrahospitalaria; es el patógeno aislado con mayor frecuencia en infecciones nosocomiales como por ejemplo: infecciones del sitio quirúrgico, neumonías y endocarditis. (3) El porcentaje de SAMR se ha incrementado desde su aparición en la década de los años 60 y la diseminación del SAMR se ha informado ampliamente alrededor del mundo. (3, 8, 9)

Hacia 1942 se reportó el primer caso de *S. aureus* resistente a la penicilina lo que llevó al desarrollo de penicilinas antiestafilocócicas como la meticilina; sin embargo, un año después se reportó cepas resistentes a dicha penicilina semisintética. (4) La generación de dicha resistencia desembocó en el uso de la vancomicina como la primera elección para microorganismos meticilinoresistentes desde 1958. (9, 10, 11)

En Colombia el *S. aureus* es la bacteria gram positiva más frecuente, (3) pero la capacidad de las bacterias para generar rápidamente resistencia a los medicamentos constituye una problemática global que impacta directamente en la atención de nuestros pacientes y en los resultados clínicos esperados. Además, eleva los costos de la atención hospitalaria por aumento de morbilidad, estancia hospitalaria prolongada y complicaciones de las patologías de base de los pacientes. Esto debe hacernos comprender que la mejor forma de solucionarlo es estableciendo políticas de control de infecciones y un uso prudente de los antibióticos actualmente disponibles.

En Colombia, la tasa de resistencia a la meticilina del *S. aureus* de aislamientos en servicios diferentes a la unidad de cuidado intensivos oscila entre 35-50% y en la unidad de cuidados intensivos la resistencia oscila entre 35-71% (3).

Para hablar de resistencia a la vancomicina hay que aclarar tres términos establecidos por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012: sensible (CMI ≤ 2 µg/ml), intermedio (CMI entre 4 - 8 µg/ml) y resistente (CMI ≥ 16 µg/ml). Esto ha llevado a

diferenciar cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA) y cepas de *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA). (7, 10) En otra categoría se encuentran las cepas de *S. aureus* sensibles, es decir $CMI \leq 2 \mu\text{g/ml}$, pero que presenta subpoblaciones con CMI entre 4 y 8 $\mu\text{g/ml}$ que han pasado a denominarse hetero – VISA (hVISA). (7, 10, 13) Se ha documentado en diversos estudios que reconocer dichas cepas tiene importante repercusión tanto clínica como epidemiológica. (8, 25)

En 1996 se informaron los primeros aislamientos de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA); en junio de 2002 fue reportado en Michigan – Estados Unidos, el primer caso de *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) de la punta de catéter venoso de un paciente de 40 años. (4, 8, 9, 10, 12)

Detectar los factores de riesgo para predecir posibles infecciones por cepas tanto por VISA como por hVISA es fundamental para determinar el esquema antibiótico apropiado; por ejemplo, en los casos reportados de VISA los pacientes tenían como características clínicas neoplasias, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, la mayoría sometidos a diálisis, exposición previa a vancomicina por tiempo prolongado, portadores de catéteres intravasculares o de material protésico. (5, 10)

Los mecanismos de resistencia del *S. aureus* a la vancomicina son variables y van desde una reorganización de la pared celular lo cual impide que las grandes moléculas del antibiótico la atraviesen, hasta la modificación del sitio de acción D-Ala D-Ala como es el caso de la transferencia de los genes de resistencia a vancomicina del *Enterococcus* confiriéndole el fenotipo VAN A al *Staphylococcus*. (4, 10, 12)

A lo comentado anteriormente existe otro aspecto por mencionar y es la evidencia de un incremento de la CMI para vancomicina del *S. aureus* meticilino sensible a lo largo de los últimos años. (4,14) Hay un incremento del porcentaje de aislamientos de cepas con una CMI igual a 1 $\mu\text{g/ml}$ (de 19.9% en 2000 a 70,4% en el 2004) lo cual fue reportado en un estudio realizado por Wang y cols. en una cohorte de 6003 pacientes en un periodo de 4 años. (4, 15, 16)

Recientes estudios han demostrado una falla clínica en el tratamiento con vancomicina de las infecciones por SAMR que tienen incremento de las CMI's siendo aún sensible a dicho antibiótico por CLSI. (7, 25) En un estudio retrospectivo realizado por Sakoulas y cols. en 2004 en pacientes con bacteriemia por SAMR encontró que la frecuencia de terapia exitosa con vancomicina fue de 55,6% en pacientes infectados por cepas con CMI ≤ 0.5 ug/ml, pero fue de sólo 9,5% en quienes se aisló cepas con CMI entre 1-2 ug/ml (15). Esto es concordante con diversos estudios que han sacado a relucir la actual problemática con el uso de este antibiótico. (14) Este fenómeno denominado "CMI creep" (reducción gradual en la susceptibilidad de *S. aureus* a la vancomicina) es el nuevo reto en el ámbito clínico y ha llevado a plantearse nuevas estrategias de tratamiento antibiótico de primera línea para determinado tipo de infecciones.

Pero no todos los estudios han mostrado los mismos resultados, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en Taiwán por Yeh Y. y cols. con un total de 140 pacientes, no encontraron diferencias significativas en mortalidad con aislamientos de cepas de *S. aureus* con CMI por encima de 1,5 ug/ml comparado con CMI por debajo de dicho valor, aunque en este estudio no se aisló cepas con CMI por encima de 2 ug/ml. (17)

Otro aspecto que es importante resaltar en relación a las características farmacocinéticas, es la medida del área bajo la curva (AUC) como reflejo de la concentración plasmática del antibiótico después de administrar una dosis; al dividir este valor por la CMI (AUC/CMI), el resultado es el mejor predictor de la actividad de vancomicina contra el *S. aureus*, (4, 6, 18) por lo que un cambio de la CMI como lo mencionado anteriormente reduce la relación AUC/CMI. Como forma de compensar dicha disminución es posible obtener concentraciones del antibiótico más altas (≥ 15 ug/ml), es decir, aumentando el AUC; pero ha sido reportado que las tasas de éxito con CMI ≥ 2 ug/ml siguen siendo más bajas comparado con CMI < 2 ug/ml a pesar de aumentar la concentración del antibiótico por lo que se plantean otras explicaciones para dichos resultados como por ejemplo, una actividad bactericida más lenta de la vancomicina (6); además, dosis más altas de este antibiótico puede llevar a reacciones adversas especialmente nefrotoxicidad. (4, 7, 18)

La actividad bactericida de la vancomicina, por ejemplo en endocarditis infecciosa, es otro factor determinante de los resultados clínicos, comparada con agentes bacteriostáticos como linezolid y quinopristina – dalfopristina; (15) esto hace que la vancomicina sea el antibiótico de primera elección en este tipo de infecciones por SAMR.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad caracterizada por alta morbimortalidad, la mortalidad intrahospitalaria es de 15-20% y al año de aproximadamente 40%. (19) Existen múltiples factores de riesgo para endocarditis entre estos el uso de drogas intravenosas y enfermedad cardíaca valvular el cual es el factor predisponente más importante para EI en válvula nativa reportado. (20) El uso cada vez más frecuente de catéteres intravasculares y dispositivos intracardíacos ha sido importante para que hoy en día sea el *S. aureus* el germen predominante en la EI, llegando a 31% a nivel comunitario y 69% en el ámbito nosocomial. (2, 19) El aumento de las cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina, asociado a la lenta actividad bactericida de este antibiótico y su pobre penetración dentro de vegetaciones valvulares hace que la EI siga siendo un problema de salud en todas las instituciones. (19)

El *Staphylococcus aureus* es usualmente responsable de episodios de endocarditis aguda y destructiva, mientras que los *Staphylococcus* coagulasa negativo producen infecciones más prolongadas en el tiempo. La endocarditis de válvula protésica por *S. aureus* conlleva a una mortalidad muy alta (>45%) y a menudo requiere reemplazo valvular temprano. (21)

La infección por SAMR ocurre en aproximadamente 14% de pacientes con EI y es más común en válvula mitral a diferencia de la válvula tricúspide que es más comprometida por SAMS. (21) La asociación entre hVISA y endocarditis es variable dependiendo del área geográfica, (2, 18, 19) probablemente en Estados Unidos la prevalencia de dichas cepas es mayor, pero la dificultad en detectar hVISA ha sido un factor limitante a la hora de la realización de estudios. Igualmente es necesario resaltar que existen diferencias en varios trabajos en cuanto a la relación entre la susceptibilidad reducida para vancomicina y los resultados clínicos esperados, algunos mostrando como resultados bacteriemia persistente y

aumento de la mortalidad intrahospitalaria y otros estudios no evidenciando una relación directa.

Dado que la endocarditis por SAMR está aumentando y tiene una mortalidad y morbilidad elevadas, hay otros agentes antiestafilocócicos que pueden ser primera opción en casos determinados. La daptomicina es un lipopéptido bactericida que ha demostrado no inferioridad con respecto a la vancomicina principalmente en el manejo de la EI derecha, pero menos efectividad en la EI del lado izquierdo. (7, 22, 23, 20) En el caso de bacteriemias por SAMR con CMI para vancomicina $>1\mu\text{g/dl}$, la daptomicina fue asociada a mejores resultados clínicos incluyendo sobrevida, comparada con el tratamiento con vancomicina. (20) Actualmente la daptomicina es recomendada a altas dosis ($\geq 10\text{mg/kg}$) y la mayoría de expertos recomiendan combinarla con betalactámico o fosfomicina para favorecer la unión del antibiótico a la membrana bacteriana en endocarditis de válvula nativa, y asociarla con gentamicina y rifampicina para endocarditis de válvula protésica.

Hay registros de que la resistencia a la vancomicina puede estar relacionada con disminución de la susceptibilidad a otros antibióticos de diferentes clases. Todo lo anterior nos lleva a tomar muy en serio esta amenaza y a realizar diferentes estudios para entender lo que está pasando en nuestras instituciones y poder tomar acciones que nos ayuden en la atención de nuestros pacientes. Nuestro arsenal terapéutico se ha ampliado, aunque no a la misma velocidad que han evolucionado las bacterias con sus mecanismos de resistencias, por lo que es importante conocer a lo que nos estamos enfrentando y así mismo disponer de las nuevas alternativas terapéuticas y combinaciones de las mismas como fosfomicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina, ceftaroline, pero no todas están disponibles actualmente en Colombia.

Lo anterior mencionado nos lleva a investigar las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de la EI por *S. aureus* en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para definir estrategias óptimas de manejo y de esta forma poder mejorar el cuidado de los pacientes con esta patología.

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y resistente de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología en el periodo de tiempo 2010- 2015?

2.2. Justificación

A pesar de que la endocarditis infecciosa es una enfermedad de baja incidencia, entre 3,1 y 7,9 casos por 100.00 habitantes año, su mortalidad no ha tenido mayor variación a lo largo de los últimos años, estando en un rango entre 18 a 30%, y hasta el 46% cuando es asociada al cuidado de la salud. (24) Su importancia radica en la gravedad del proceso infeccioso, que requiere intervención de múltiples especialidades tanto clínicas como quirúrgicas. La Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) es un centro de referencia a nivel de Colombia en el manejo de patologías de alta complejidad, incluyendo procedimientos cardiovasculares por lo que es fundamental el estudio e investigación de la EI.

Este trabajo es importante debido a que actualmente se desconoce la epidemiología, características clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de la endocarditis por *S. aureus* en la FCI-IC y su relación con los desenlaces clínicos. Este conocimiento permitirá revisar de forma objetiva los protocolos de manejo institucional, determinar factores pronósticos que impacten en la morbilidad y mortalidad, brindar una terapia antibiótica efectiva y dirigida a la etiología infecciosa más frecuente y de esta forma poder mejorar el cuidado de los pacientes con esta patología.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Describir las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y resistente de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología en el periodo de tiempo 2010- 2015.

3.2. Objetivos Específicos

- Describir las características socio-demográficas y clínicas de la población de estudio.
- Describir los patrones de susceptibilidad y las CMI de las cepas a estudio provenientes de muestras como hemocultivos, válvulas de pacientes con EI por SAMR y SAMS.
- Describir la frecuencia de las complicaciones de la endocarditis por SAMS y SAMR en la población a estudio.
- Explorar diferencias entre la mortalidad y la CMI para vancomicina en la población de estudio.
- Explorar diferencias entre las complicaciones de la endocarditis por SAMS y SAMR y la CMI para vancomicina en la población a estudio.

4. Metodología

4.1. Diseño de Investigación

Estudio descriptivo de cohorte retrospectiva, este tipo de diseño permitió la evaluación de múltiples exposiciones y desenlaces (curación, mortalidad intrahospitalaria, endocarditis infecciosa complicada, requerimiento de cirugía) en relación a endocarditis por SARM o SARM.

4.2. Estrategia de muestreo

Muestreo por conveniencia de todos los pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* meticilino sensible y resistente de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología durante el periodo comprendido entre 2010 – 2015, que contaron con la historia clínica y el reporte de cultivos con perfil de sensibilidad antibiótica para la obtención de la información.

4.3. Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta el número de casos de endocarditis en el periodo y la incidencia de mortalidad y morbilidad observada, con un error tipo I de 0.05, análisis a 2 colas, el resultado en el Software Tamaño de la Muestra versión 1.1 es de un poder del 70%.

4.4. Población del estudio

Casos de EI por *S. aureus*, con diagnóstico definitivo por criterios de Duke modificados, hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

4.4.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil durante enero de 2010 y diciembre 2015.

- Pacientes con diagnóstico de EI definitiva de acuerdo a los criterios de Duke modificados.

- Presencia de hemocultivos y/o cultivos valvulares positivos para *S. aureus* con disponibilidad del perfil de sensibilidad antibiótica por un sistema automatizado (Vitek o Microscan) donde se documentó la CMI para oxacilina y vancomicina.

4.4.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con infecciones polimicrobianas documentada en hemocultivos.

- Cepa de *Staphylococcus aureus* con diferente perfil de susceptibilidad antimicrobiana, documentado en hemocultivos del mismo paciente, durante el mismo episodio de endocarditis infecciosa.

4.5. Estrategia de recolección de los datos

La información se obtuvo de la historia clínica en físico y los reportes de laboratorio y cultivos.

4.6. Estrategia de seguimiento

No aplica.

4.7. Descripción de los procedimientos del estudio

Estudio observacional, los procedimientos del estudio estuvieron encaminados a la recolección de la información.

4.8. Definición de Variables

En el anexo 1 se observa el listado de variables con su respectiva operacionalización.

4.9. Control de sesgos

El sesgo de memoria se controló mediante la realización del estudio basado en antibiogramas, con variables estandarizadas y una base de datos la cual fue creada para la evaluación de pacientes con endocarditis.

4.10. Procesamiento de Datos

Los datos de la base de datos fueron auditados en un 10%, buscando valores extremos, faltantes, erróneos y no concordantes. Esta auditoria se realizó mediante la doble digitación de los datos del 10% seleccionado. El porcentaje de errores no superó el 1.3%.

4.11. Plan de Análisis

Se realizó la descripción de las variables generales, antecedentes, características de la infección y complicaciones de la población de estudio utilizando medidas de tendencia central y dispersión para aquellas que sean de naturaleza cuantitativa y proporciones para aquellas de naturaleza cualitativa.

Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y se compararon con la prueba de chi cuadrado χ^2 o la prueba exacta de Fisher, las variables continuas se expresaron como medias o medianas dependiendo del tipo de distribución y estas se compararon mediante la prueba de T student o prueba de Mann-Whitney.

El análisis de la sensibilidad de los antibióticos se realizó con base en el denominador conocido de los antibiogramas presentes en la historia clínica.

La CMI para vancomicina se estratificó en 2 categorías: categoría A (0.25-0.5) y categoría B (≥ 1). Se realizó un análisis bivariado entre la CMI (categoría A y B) y la presencia de los desenlaces (si/no) mediante la prueba de chi Cuadrado.

Todos los análisis se realizaron en Stata 10.0, un valor de p menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo para las diferencias.

4.12. Prueba Piloto

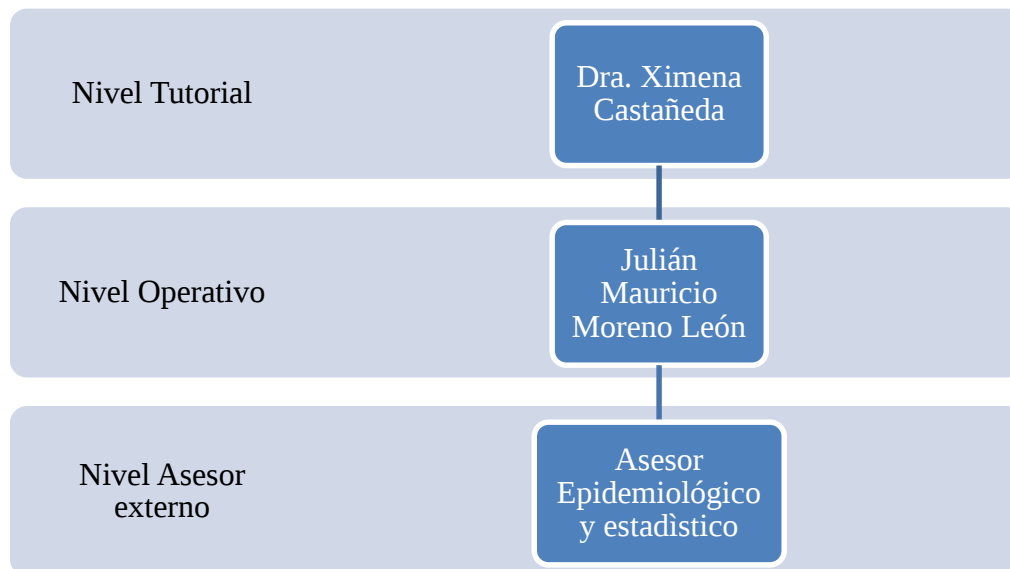
No aplica.

4.13. Consideraciones Éticas

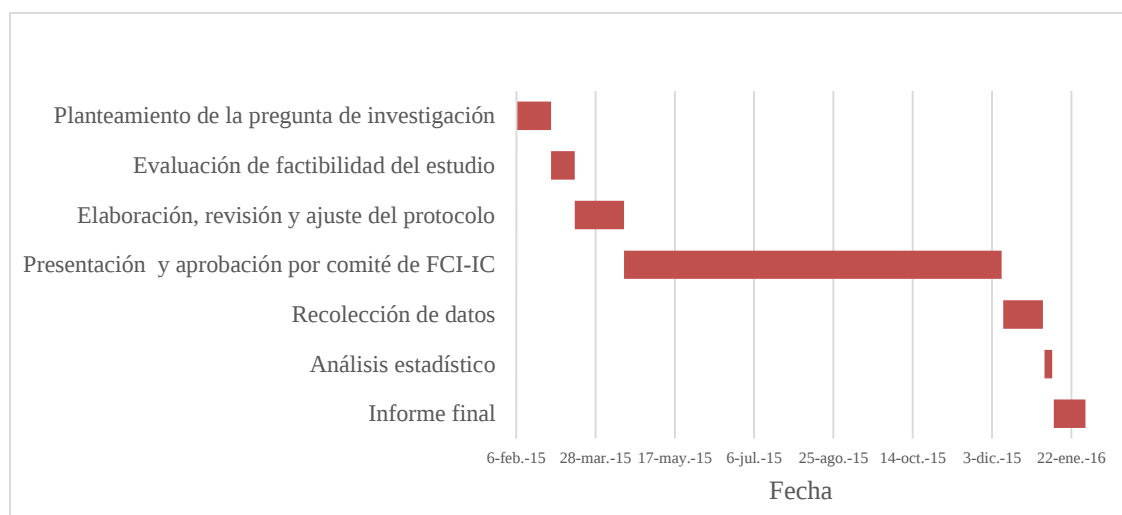
El presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo de acuerdo a la clasificación expuesta en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.

El manejo de la historia clínica y demás datos consultados se realizó bajo normas de confidencialidad previo autorización del comité de ética e investigación de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

4.14. Organigrama del estudio



4.15. Cronograma de actividades



4.16. Tabla 1. Presupuesto ejecutado

Tipo de rubro	Descripción	Valor (Aprox. en pesos Col)	APORTE INVESTIGADOR
Recursos materiales	Material de recolección de datos	\$400.000	100%
Recursos materiales	Impresiones	\$400.000	100%
Gastos directos	Transporte	\$200.000	100%
Gastos directos	Equipamiento	\$500.000	100%
Análisis estadístico y epidemiológico	Análisis estadístico y epidemiológico	\$1.600.000	100%
Honorarios investigadores	Honorarios investigadores	\$2.000.000	100%
Costos de edición y publicación artículo	Dependiendo revista	\$2.000.000	100%
Varios imprevistos	Varios – imprevistos	\$1.000.000	100%
Total		\$9.100.000	100%

5. Resultados

En el periodo de estudio 27 casos de EI cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión del estudio. A continuación se describe en la tabla 2 las características de los casos del estudio.

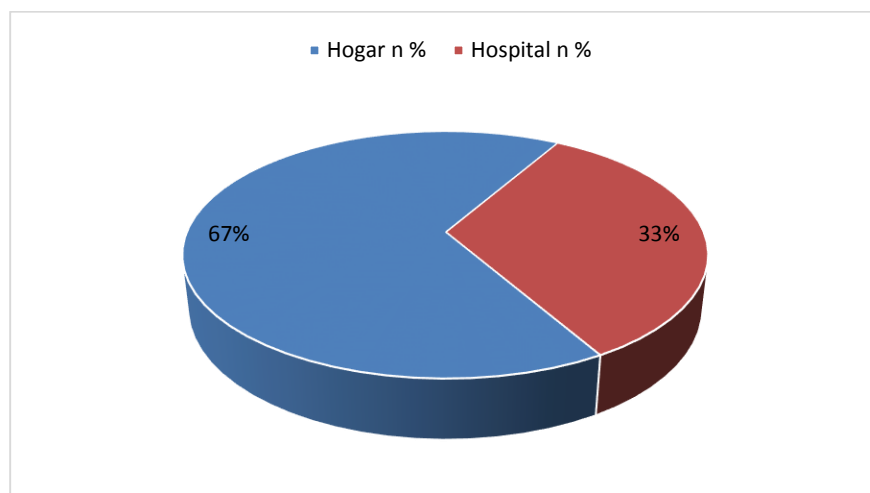
Se observó una mayor proporción de hombres con endocarditis en este estudio. Variables como antecedente de inmunosupresión, cáncer, clase funcional IV y cirrosis Child-pugh A se observaron en 1 solo caso.

Aproximadamente un tercio de los casos tenían antecedente de hospitalización previa.

Tabla 2. Características de los pacientes del estudio

Variables	Resultado	
	n	%
Sexo Femenino	10	37
Edad, años (Media DE)	62	± 16
Tiempo hasta el diagnóstico Días (Mediana RIC)	3	1,0-9,0
Tiempo hospitalario Días (Media DE)	44,9	± 31
Hospitalización previa	7	26
Infección por VIH	0	0
Inmunosupresores	0	0
Cirugía previa	4	15
Cirugía cardíaca	5	19
Hemodiálisis	9	33
Dispositivo intracardiaco	5	19
Dispositivos intravasculares	8	30
Diabetes mellitus	9	33
Insuficiencia renal crónica	8	30
Hipertensión arterial crónica	16	59
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5	19
Falla cardíaca	2	7
Cardiopatía congénita	2	7
Índice de Charlson	4	± 2,9
Antibiótico previo	6	22

Figura 3. Procedencia del paciente



Con respecto a los síntomas de la endocarditis, no se describen en los casos la presencia de lesiones como: hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway, glomerulonefritis y Manchas de Roth. La hemorragia intracraneal, los nódulos de Osler y los fenómenos inmunológicos se presentaron cada uno en 1 caso respectivamente. En tabla 3 se muestran las manifestaciones más frecuentes de los episodios de endocarditis.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa

Lesión	n	%
Fiebre	26	96
Fenómenos vasculares	9	33
Embolismos arteriales mayores	6	22
Soplo cardíaco nuevo o empeoramiento de previo	5	19
Infarto pulmonar séptico	4	15
Factor reumatoide < 15 UI/ml	4	15
Aneurisma micótico	2	7
Fenómenos inmunológicos	1	4

De los laboratorios registrados al ingreso se observó un promedio de troponina de $0,1 \pm 0,1$, una VSG promedio de $77,5 \pm 36,5$ y PCR promedio de $21,2 \pm 14,6$.

En la tabla 4 se describen las características ecocardiográficas de los episodios de endocarditis por *S. aureus*. La principal válvula comprometida es la mitral en un 44%,

seguido de la aortica y posteriormente compromiso de dispositivos. El compromiso es más frecuente sobre válvula nativa que en válvula protésica.

Tabla 4. Evaluación ecocardiográfica del sitio anatómico comprometido

Variable	Resultado	
	n	%
ECO Transtorácico	11	41
Vegetación	4	15
Tamaño vegetación (mm) media $\pm$ DE	15	$\pm$ 4,4
ECO Transesofágico	24	89
Vegetación	20	74
Tamaño de vegetación (mm) media $\pm$ DE	14,2	$\pm$ 10,3
Sitio anatómico comprometido		
Válvula Mitral	12	44
Válvula Aortica	9	33
Válvula tricúspide	0	0
Válvula pulmonar	1	4
Endomiocardio	3	11
Vegetación en dispositivo	4	15
Válvula nativa	15	56
Válvula protésica	6	22

No se encontraron casos de resistencia a vancomicina, linezolid ni trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX), a diferencia de la Oxacilina que fueron reportados 7 casos con CMI >4 μ g/ml (Figura 5). En relación al CMI para vancomicina, en la tabla 5 observamos que la mayor parte de las cepas tienen un valor de 1, se encontró solo 1 caso de CMI $\leq$ 0,25 μ g/ml. En el estudio solo de un paciente fue tomada muestra de tejido cardiaco cuyo resultado fue positivo para S. aureus.

Figura 4. Perfiles de susceptibilidad a los antibióticos

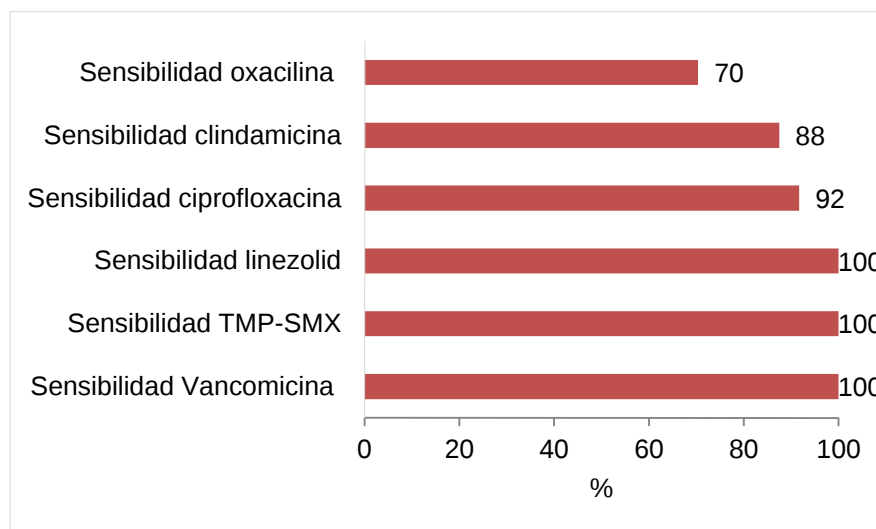


Tabla 5. CMI de Oxacilina y Vancomicina

CMI (µg/ml)	Resultado	
	n	%
Oxacilina		
<0,2	12	45
0,5	4	15
1	1	4
>4	7	26
Vancomicina		
<0,25	1	4
<0,5	10	37
1	13	48

De los antibióticos iniciados empíricamente, la vancomicina está en el primer lugar seguido por los B-lactámicos, a diferencia de los antibióticos definitivos para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* en la que en primer lugar están los antibióticos B-lactámicos, seguidos por la daptomicina. La vancomicina solo fue un tratamiento definitivo en 1 caso de endocarditis infecciosa (Tabla 6).

Tabla 6. Selección de antibiótico empírico y definitivo

Antibiótico	Empírico		Definitivo	
	n	%	n	%
B lactámico	21	78	20	74,1
Vancomicina	22	81	1	3,7
Daptomicina	0	0	8	29,6
Aminoglucósido	4	15	2	7,4
Rifampicina	7	26	7	25,9

La duración del tratamiento antibiótico tuvo un promedio de $32,6 \pm 17,3$ días. La EI asociada al cuidado de la salud fue el origen más frecuente, seguida de la comunitaria y posteriormente de la nosocomial en un porcentaje de 45, 44 y 11 % respectivamente.

En relación a los desenlaces, 41% de los casos requirieron ingreso a Unidad de cuidados intensivos (UCI). Las complicaciones más frecuentemente encontradas están los embolismos sépticos y la disfunción valvular. 33% de los pacientes requirieron manejo quirúrgico y la mortalidad intrahospitalaria fue de 19%.

Tabla 7. Desenlaces

Desenlace	Resultado	
	n	%
Ingreso UCI	11	41
Bacteriemia persistente	3	11
Absceso intraabdominal	3	11
Extensión perianular	1	4
Embolismo séptico	6	22
Disfunción valvular	7	26
Bloqueo cardíaco nuevo	1	4
Falla cardíaca por EI	3	11
Dehiscencia valvular	1	4
Manejo quirúrgico de EI	9	33
Muerte relacionada a EI	4	15
Muerte intrahospitalaria	5	19
Causa de muerte		
EI	4	15
Infarto agudo miocardio	1	4

Se realizó un análisis bivariado teniendo en cuenta la CMI de vancomicina en 2 estratos según lo especificado en el protocolo. En la tabla 8 se describe los resultados de los desenlaces en relación a la categoría A y B del MIC de vancomicina.

Tabla 8. Comparación de los desenlaces según el MIC de vancomicina

Desenlace n (%)	Categoría A (0.25-0.5) n = 11	Categoría B (≥ 1) n= 13	Valor p
Ingreso UCI	3 (27,3)	7 (53,8)	0,19
Bacteremia persistente	1 (9,1)	2 (15,4)	0,64
Absceso intraabdominal	1 (9,1)	2 (15,4)	0,64
Extensión perianular	1 (9,1)	0	0,27
Embolismo séptico	1 (9,1)	5 (38,5)	0,09
Disfunción valvular	1 (9,1)	5 (38,5)	0,09
Bloqueo cardíaco nuevo	1 (9,1)	0	0,27
Falla cardíaca por EI	0	2 (15,4)	0,17
Dehiscencia valvular	0	1 (7,7)	0,35
Muerte relacionada a EI	2 (18,2)	2 (15,4)	0,86
Muerte intrahospitalaria	3 (27,3)	2 (15,4)	0,48

Exploraciones adicionales de asociación fueron descartadas dado que el número de desenlaces individuales fue bajo y se encontraba fuera del objetivo del estudio.

6. Discusión

La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave que afecta a las válvulas cardiacas y al tejido endomiocárdico, que conlleva a múltiples complicaciones, por lo que a pesar de la baja incidencia de la enfermedad, 3,1 a 7,9 casos por 100.000 habitantes y año, (24) constituye un reto clínico para el personal de salud y generalmente requiere el manejo multidisciplinario tanto de especialidades médicas como quirúrgicas.

En los últimos años se han presentado numerosos avances tanto en el diagnóstico como en nuevas estrategias terapéuticas, pero a pesar de esto la mortalidad por EI permanece elevada superando el 20%. (26) Además, la epidemiología de la enfermedad igualmente ha cambiado convirtiéndose el *S. aureus* en el agente etiológico más frecuente lo cual puede ser explicado por la mayor cantidad de procedimientos clínicos invasivos que se realizan en la actualidad, uso frecuente de dispositivos intracardiacos para manejo de múltiples patologías cardiovasculares que llevan a un aumento del riesgo de infecciones por cocos gram positivos. (18, 25, 26)

El cambio de la microbiología de la EI ha llevado a realizar múltiples estudios a nivel internacional con el objetivo de cambiar el enfoque terapéutico que lleve a una disminución de las complicaciones y la mortalidad por endocarditis, especialmente en infecciones por *S. aureus* dado la virulencia de este germen como los efectos devastadores por la capacidad destructiva que posee. (20)

En este estudio encontramos una mayor proporción de EI por *S. aureus* en hombres lo cual está en relación con las distintas publicaciones científicas de endocarditis, incluso tal como lo plantea Nuria Fernández – Hidalgo et al. (24) en su revisión de esta patología, los estrógenos pueden tener un papel protector frente al daño endotelial lo que explica la mayor frecuencia en hombres que mujeres en una proporción 2:1, similar a lo encontrado en este estudio.

La edad de presentación promedio encontrada en el estudio es de 62 años que también está en concordancia con los estudios realizados tanto en endocarditis por *S. aureus* como en

bacteriemias por este mismo germen, tal como lo señala la cohorte estudiada por Sheng-Hsiang Lin et al. (27) en pacientes con bacteriemias persistente por SAMR en Taiwán, y Cervera et al. y el grupo de estudio de endocarditis en el Hospital Clinic de Barcelona. (25) La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad y está en relación al aumento de las comorbilidades y procedimientos intrahospitalarios realizados a pacientes de mayor edad, (24) por eso es importante resaltar que las comorbilidades encontradas en este estudio se presentaron en mayor proporción comparado con el estudio de Cervera et al. (25) llegando alrededor de un 30% los pacientes diabéticos y pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de hemodiálisis, al igual que el índice de Charlson superior. La endocarditis asociada al cuidado de la salud fue mayor en este estudio alcanzando un 45% de los pacientes, puede estar en relación a la mayor cantidad de pacientes que se encontraban en terapia de hemodiálisis, cirugías previas y uso de dispositivos intravasculares. No se encontró pacientes con uso de inmunosupresores, ni con VIH, y solo 1 paciente con cirrosis hepática Child Pugh A lo cual llama la atención dado que la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología es un centro especializado en trasplante.

Con respecto a la sintomatología inicial reportada en este estudio, la fiebre y los fenómenos vasculares son los más frecuentemente encontrados incluyendo embolismos arteriales mayores e infartos pulmonares sépticos que se presentaron en aproximadamente 20% de los pacientes; tal como lo menciona la Guía para manejo de la Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología 2015, (20) en la que más del 90% de los pacientes con EI se presentan con fiebre, embolismos arteriales se presentan en 30% y menos comunes los estigmas periféricos de la enfermedad dado que los pacientes se presentan de forma temprana; en la investigación realizada encontramos un promedio de 3 días desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de endocarditis. Es importante anotar, que el hecho de que no se describan en las historias clínicas revisadas manifestaciones como hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway y manchas de Roth, puede ser o porque no hay una búsqueda adecuada por parte del médico al realizar el examen clínico, o porque al hacer diagnósticos tempranos evitamos que se presente muchas de las manifestaciones clásicas descritas de endocarditis infecciosa.

Para el diagnostico imagenológico encontramos que se realizó más frecuentemente ecocardiograma transesofagico, lo cual es más importante dado que tiene mayor sensibilidad no solo para visualizar las vegetaciones sino para detectar complicaciones locales como por ejemplo abscesos perivalvulares comparada con el ecocardiograma transtoracico. (20) Así mismo la válvula mitral fue la más frecuentemente afectada seguido por la aortica y tricúspide; el tamaño de las vegetaciones fue en promedio de 14 mm que son consideradas grandes vegetaciones y con mayor probabilidad de producir complicaciones y de tener indicación de manejo quirúrgico.

Uno de los pilares del manejo de la EI es el tratamiento antibiótico, en este estudio se encontró una tasa de resistencia a la Oxacilina de 26% valor que es inferior al encontrado en un estudio de la red distrital de la ciudad de Bogotá publicado en el 2011, (3) de aislamientos tanto fuera como dentro de unidades de cuidados intensivos. La sensibilidad al Trimetoprim-sulfametoxazol, linezolid y vancomicina permanece en un 100% los cuales pueden ser opciones terapéuticas en caso de resistencia a la meticilina.

Uno de los puntos importantes para analizar es el CMI para vancomicina del *S. aureus*, no encontramos resistencia a la vancomicina ni sensibilidad intermedia a la misma según CLSI, (7) pero hay un porcentaje mayor de cepas con un valor de CMI de 1 µg/ml que se puede comparar con el estudio realizado por Wang y cols. en la que evidenció un incremento del porcentaje de aislamientos de cepas con una CMI igual a 1 µg/ml en un periodo de 4 años, lo cual puede tener repercusión en la susceptibilidad a otros antibióticos. (16) No es posible concluir que no tengamos cepas de *S. aureus* con heteroresistencia a la vancomicina porque no se hizo la búsqueda y no hace parte de la investigación; pero al tener CMIs para vancomicina cada vez más altos nos debe obligar a pensar que podemos estar frente a cepas hVISA y por lo tanto replantearnos nuevas estrategias terapéuticas antibióticas.

Al comparar el CMI para vancomicina con los desenlaces clínicos podemos observar un mayor número de ingresos a unidad de cuidados intensivos, mayor número de embolismos sépticos y disfunción valvular, de los pacientes con cepas de *S. aureus* con CMI de 1 µg/ml

comparados con CMI menores, pero sin diferencias estadísticamente significativas. No se encontró diferencias en mortalidad intrahospitalaria ni mortalidad por endocarditis. El estudio realizado por Cervera et al. (25) si encontró cepas de *S. aureus* con CMI por encima de 1 µg/ml lo cual puede explicar los resultados tanto en desenlaces clínicos como en mortalidad.

Con respecto a otros desenlaces clínicos en endocarditis por *S. aureus*, un tercio de los pacientes requirió manejo quirúrgico, y de las más comunes complicaciones presentadas fue disfunción valvular y embolismos sépticos. La mortalidad intrahospitalaria se encontró en un 19%, lo cual es similar a lo reportado en estudios internacionales. (20, 21)

Por último es importante resaltar que la sensibilidad a la daptomicina no fue reportada en los antibiogramas, pero fue el segundo antibiótico más utilizado como tratamiento definitivo después de los B-lactámicos, lo cual es de vital importancia dado el mecanismo de acción diferente a la vancomicina, mayor facilidad para difundir en la vegetación, actividad contra biofilm, sinergismo con distintos antibióticos y mejor perfil de seguridad comparado con la vancomicina. (20, 26)

Dentro de las limitaciones del estudio tenemos como primera medida que es un estudio descriptivo, en un centro de referencia terciario por lo que los pacientes tienen mayor complejidad comparado con pacientes procedentes de otros centros hospitalarios, lo anterior puede significar mayor número de comorbilidades y mayores complicaciones médicas. La otra limitación es el bajo número de pacientes con EI por *S. aureus* que se encontró durante el tiempo del estudio, lo que dificulta la exploración de asociaciones significativas estadísticamente. El diseño retrospectivo del estudio determina un sesgo de recuperación de la información que se plantea como relevante dentro del análisis de la enfermedad, que se hace evidente con el pobre registro de fenómenos clínicos considerados dentro del diagnóstico.

7. Conclusiones

- La endocarditis infecciosa por *S. aureus* es una enfermedad de baja incidencia pero con una alta mortalidad intrahospitalaria y múltiples complicaciones clínicas principalmente embolismos sépticos como lo observado en este trabajo, lo cual se relaciona con los diferentes estudios y guías internacionales.
- El aumento de la frecuencia de endocarditis por *S. aureus* que se presenta a nivel mundial, está relacionada con la mayor cantidad de procedimientos médicos invasivos y con las múltiples comorbilidades de los pacientes cada vez más ancianos a los que nos vemos enfrentados en la práctica clínica; en esta investigación encontramos alta proporción de pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
- La presentación clínica de los pacientes con endocarditis por *S. aureus* es aguda por lo que la fiebre es la principal manifestación clínica presentada, lo anterior favorece un rápido diagnóstico clínico. Los fenómenos inmunológicos y las manifestaciones periféricas clásicas de la endocarditis son menos frecuentes probablemente por la rápida instauración del cuadro clínico.
- Las vegetaciones encontradas en los pacientes con endocarditis por *S. aureus* son de un tamaño considerable lo cual puede estar relacionada con la frecuencia de embolismos sépticos y disfunción valvular, dos de los desenlaces más frecuentes encontrados en este estudio.
- De las cepas de *S. aureus* causante de endocarditis infecciosa no se encontró gérmenes con sensibilidad intermedia ni resistente a la vancomicina según criterios establecidos por CLSI; pero al evaluar la concentración mínima inhibitoria a este antibiótico, se encuentra mayor proporción de pacientes con un valor mayor a 0,5µ/ml lo cual es importante de tener en cuenta, dado que podemos estar

enfrentándonos a cepas hVISA lo cual tiene repercusión en el momento de instaurar terapia antibiótica.

8. Bibliografía

1. Larry M. Baddour, MD, Chair; Walter R. Wilson, MD; Arnold S. Bayer, MD. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. American Heart Association, 2005, print ISSN: 0009-732, online ISSN: 1524-4539.
2. Fowler, Vance G., and Jose M. Miro. "*Staphylococcus aureus* Endocarditis: A consequence of Medical Progress." American Medical Association, 2005: Vol 293, No. 24.
3. Castillo, Juan Sebastian. "Mortalidad de la bacteremia causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes críticamente enfermos de la red distrital." Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Instituto de investigaciones Clinicas, 2011.
4. George Sakoulas and Robert C. Moellering, Jr. "Increasing Antibiotic Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains." Clinical Infectious Disease, 2008: 46: S360-7.
5. M.Ortega, F. Marco, M. Almela. "Bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Factores asociados al aislamiento de cepas con concentracion minima inhibitoria de vancomocina $\geq 2\text{mg/l}$." Rev Esp Quimioter, 2008: 21 (2):93-98.
6. Soriano, Alex, and Francesc Marco. "Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia." Clinical Infectious Diseases, 2008: 46:193-200.
7. Gudiol, Francisco y Jose Maria Aguado. "Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteremia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ." Enferm Infecc Microbiol Clin., 2009: 27(2): 105-115.

8. F, Transverso, and Peluffo M. "Impacto de la resistencia a la meticilina sobre la mortalidad y vigilancia de la sensibilidad a la vancomicina en bacteriemias causadas por *Staphylococcus aureus*." *Revista Argentina de Microbiología* , 2010: 42: 274-278.
9. Contreras, German Andres, and Carlos Andres Gomez. "*Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina: una nueva amenaza." *Asociación Colombiana de Infectología* , 2005: 9(2): 91-99.
10. Rodriguez, Carlos Andres, y Omar Vesga. «*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina .» *Biomedica* , 2005: 25: 575-87.
11. Espinosa, Carmelo Jose, and Jorge Alberto Cortes. "Revision sistematica de la resistencia antimicrobiana en cocos gram positivos intrahospitalarios en Colombia." *Biomedica* , 2011: 31:27-34.
12. Alvarado-Gamarra, Giancarlo, y Katherine Alcala-Marcos. «Riesgo de aparicion de cepas *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina en pacientes hospitalarios de un hospital de Peru, 2008.» *Ciencia e Investigacion Medica Estudiantil Latinoamericana*, 2010: vol.15, num. 2, pp.59-62.
13. In-Gyu Bae, Jerome J. Federspiel, Jose M. Miro. "Heterogeneous Vancomycin-intermediate Susceptibility Phenotype in Bloodstream Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from an International Cohort of Patient with Infective Endocarditis:Prevalence, Genotype, and Clinical Significance." *The Journal of Infectious Diseases*, 2009: 200: 1355-66.
14. Deresinski, Stan. "Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus* - An Antibiotic Enters Obsolescence." *Clinical Infectious Diseases*, 2007: 44:1543-8.
15. Sakoulas, George, and Pamela A. Moise-Broder. "Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-

- Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia." *Journal of Clinical Microbiology*, 2004; 42(6): 2398.
16. Wang, Guiqing, and Janet F. Hindler. "Increased Vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates from a University Hospital during a 5-Year Period." *Journal of Clinical Microbiology*, Nov. 2006: p. 3883-3886.
 17. Yen-Cheng Yeh, Kuo-Ming Yeh. "Impact of vancomycin MIC creep on patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia." *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2012; 45, 214-220.
 18. Winfried, Kern. «Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: progresses and challenges.» *Current Opinion in Infectious Disease*, 2010; 23: 346-358.
 19. David R. Murdoch, MD, MSc, MD G. Ralph Corey, and MD. Bruno Hoen. "Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century." *Arch Intern Med*, 2009; 169(5): 463-473.
 20. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. "2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis". *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
 21. Miro, Jose M., and Ignasi Anguera. "Staphylococcus aureus Native Valve Infective Endocarditis: Report of 566 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database." *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41:507-14.
 22. Marco, Francesc, Yolanda Armero, y Cristina Garcia. «Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin- resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*.» *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, July 2008: p. 2538-2543.

23. Ravina Kullar, Pharm.D.,M.P.H.,Susan L. Davis, Pharm.D. "Implementation of an Antimicrobial Stewardship Pathway with Daptomycin for Optimal Treatment of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia." *Pharmacotherapy*, 2013; 33(1): 3-10.
24. Nuria Fernández – Hidalgo, Benito Almirante. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2012; 30 (7): 394-406.
25. Carlos Cervera, Ximena Castañeda, Cristina García de la Maria, et al. Effect of Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration on the Outcome of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 2014;58 (12): 1668-75.
26. Almirante B, Miró JM. Retos en el tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa. Papel de la daptomicina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(SUPPL.1):26–32.
27. Lin S-H, Liao W-H, Lai C-C, Liao C-H, Tan C-K, Wang C-Y, et al. Risk factors for mortality in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tertiary care hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(8):1792–8.

9. Anexos

VARIABLES GENERALES

NOMBRE VARIABLE	ESCALA	DEFINICION	VALORES
Sexo	Nominal	Sexo del paciente	1.Mujer 2.hombre
Edad	Razón	Edad del paciente	Años
Estancia hospitalaria	Razón	Estancia hospitalaria calculada desde fecha del diagnóstico de endocarditis infecciosa hasta fecha de egreso en días.	Días
Hospitalización previa	Nominal	Hospitalización en los últimos 3 meses ≥ 2 días	1. Si 2. No
Tipo de procedencia del paciente	Nominal	Sitio de procedencia	1.Hospital 2.Hogar de cuidado 3. Hogar 4.Desconocido

ANTECEDENTES

Inmunosupresión	Nominal	Existe alguna condición comorbida que genere alteración en el estado inmune	1. Si 2. No
Infección por Virus de inmunodeficiencia	Nominal	Infección por VIH en el momento del diagnóstico de EI.	1. Si 2. No

humana			
Cáncer	Nominal	Presencia de Cáncer en el momento del diagnóstico de EI	1.Si 2. No
Quimioterapia	Nominal	En caso de presencia de cáncer, el paciente ha recibido quimioterapia en los 30 días previos al diagnóstico de EI.	1.Si 2. No
Drogas inmunosupresoras	Nominal	Uso de drogas inmunosupresoras en los 30 días previos al diagnóstico de EI.	1.Si 2. No
Usuario de drogas ilícitas	Nominal	Los pacientes utilizaron drogas ilícitas intravenosas en el mes previo al diagnóstico de endocarditis infecciosa	1. Si 2. No
Cirugía previa	Nominal	Realización de un procedimiento quirúrgico en los 30 días previos al diagnóstico de endocarditis infecciosa. Si se deja un elemento protésico el criterio es 12 meses previos.	1. Si 2. No
Cirugía cardiovascular	Nominal	Paciente tiene antecedente de Cirugía cardiaca	1. Si 2. No
Tiempo desde la cirugía a la fecha del diagnóstico	Continua	Tiempo desde la cirugía hasta el diagnóstico de endocarditis calculada mediante la fecha de cirugía y la fecha del diagnóstico en meses.	Meses
Tipo de cirugía cardiaca previa		Tipo de cirugía cardiaca previa	Nombre cirugía

Paciente en hemodiálisis	Nominal	Paciente quien requiera hemodiálisis en los 30 previos al diagnóstico de EI.	1. Si 2. No
Dispositivo intracardiaco	Nominal	Portador de dispositivo intracardiaco	1. Si 2. No
Dispositivos invasivos	Nominal	Pacientes con algún dispositivo intravascular en los 30 días previos al diagnóstico de EI	1. Si 2. No
Diabetes mellitus	Nominal	Diagnóstico de diabetes mellitus en el momento del episodio de EI	1. Si 2. No
Insuficiencia renal crónica	Nominal	Diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el momento del episodio de EI	1. Si 2. No
Hipertensión arterial crónica	Nominal	Diagnóstico de hipertensión arterial en el momento del episodio de EI	1. Si 2. No
Falla cardiaca	Nominal	Diagnóstico de falla cardiaca en el momento del episodio de EI	1. Si 2. No
Severidad de la falla cardiaca	Nominal	Clase funcional de la New York Heart Association para falla cardiaca	1. I 2. II 3. III 4. IV 5. No aplica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Nominal	Diagnóstico de EPOC en el momento del episodio de EI	1. Si 2. No
Cirrosis hepática	Nominal	Diagnóstico de cirrosis hepática en el momento del episodio de EI	1. Si 2. No

Severidad de la enfermedad hepática	Nominal	Clasificación Child Pugh	1. A 2. B 3. C 4. No aplica
Cardiopatía congénita	Nominal	Antecedente de cardiopatía congénita	1. Si 2. No
Endocarditis previa	Nominal	Antecedente de endocarditis infecciosa	1. Si 2. No
Índice de Comorbilidad de Charlson	Razón	Valor asignado posterior a realizar el índice de comorbilidad de Charlson, puede ir de 0 a 35	Valor
Antibioticoterapia previa al diagnóstico de endocarditis infecciosa	Nominal	Exposición a antibióticos vía oral o intravenoso en los 3 meses previos al diagnóstico de endocarditis infecciosa	1. Si 2. No
Antibiótico recibido previo al diagnóstico de endocarditis	Nominal	Los pacientes quienes recibieron antibiótico previo al diagnóstico de endocarditis infecciosa	Nombre del antibiótico

CARACTERISTICAS DE LA INFECCION

Fecha de diagnóstico de endocarditis		Fecha establecida en día/mes/año del diagnóstico de endocarditis infecciosa	Valor
Fiebre	Nominal	Presencia de temperatura mayor a 38C	1. Si 2. No
Proteína C reactiva	Razón	Valor de PCR al ingreso a la hospitalización	Valor
Volumen de sedimentación globular	Razón	Valor de VSG al ingreso a la hospitalización	Valor
Troponina	Razón	Valor de Troponina al ingreso a hospitalización	Valor
Fenómenos vasculares	Nominal	Presencia de fenómenos vasculares secundarios a endocarditis infecciosa: embolismos arteriales mayores, infarto pulmonar séptico, hemorragia cerebral, lesiones de Janeway, aneurisma micótico, hemorragia conjuntival.	1. Si 2. No
Fenómenos inmunológicos	Nominal	Presencia de fenómenos inmunológicos secundarios a endocarditis: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoideo.	1. Si 2. No
Soplo cardiaco nuevo o deterioro de uno previo	Nominal	Soplo cardiaco nuevo o aumento de intensidad de un soplo cardiaco previo	1. Si 2. No
Ecocardiograma	Nominal	Realización de ECO TT para	1. Si

transtoracico (ECO TT)		diagnóstico de endocarditis	2. No
Ecocardiograma transesofagico (ECO TE)	Nominal	Realización de ECO TE para diagnóstico de endocarditis	1. Si 2. No
Tamaño de vegetación en ECO TT	Razón	Tamaño de vegetación en milímetros visualizado en ECO TT	Valor
Tamaño de vegetación en ECO TE	Razón	Tamaño de vegetación en milímetros visualizado en ECO TE	Valor
Compromiso valvular	Nominal	Válvula comprometida por criterios ecocardiográficos en la endocarditis	1.Mitral 2.Tricuspid 3.Aortica 4.Pulmonar 5. endomiocárdica
Válvula protésica	Nominal	Portador de válvula protésica	1. Si 2. No
Cultivo de tejido	Nominal	Se envió muestra de tejido endomiocárdico o vegetaciones o válvulas para cultivo	1. Si 2. No
Resultado de cultivo tejidos	Nominal	Resultado de cultivos de tejidos en caso de que ser tomado	1. Si 2. No
Perfil de sensibilidad para oxacilina	Razón	Valor de susceptibilidad por microdilución según CLSI 2012 Obtenido del cultivo con crecimiento para <i>S. aureus</i>	Valor

Perfil de sensibilidad para vancomicina	Razón	Valor de susceptibilidad por microdilución según CLSI 2012 Obtenido del cultivo con crecimiento para <i>S. aureus</i>	Valor
Sensibilidad a clindamicina	Nominal	Susceptibilidad del <i>S. aureus</i> a la clindamicina según resultado de hemocultivos (CLSI)	1. Sensible 2. Intermedio 3. Resistente
Sensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX)	Nominal	Susceptibilidad del <i>S. aureus</i> al TMP-SMX según resultado de hemocultivos (CLSI)	1. Sensible 2. Intermedio 3. Resistente
Sensibilidad a linezolid	Nominal	Susceptibilidad del <i>S. aureus</i> al linezolid según resultado de hemocultivos (CLSI)	1. Sensible 2. Intermedio 3. Resistente
Sensibilidad a ciprofloxacina	Nominal	Susceptibilidad del <i>S. aureus</i> a la ciprofloxacina según resultado de hemocultivos (CLSI)	1. Sensible 2. Intermedio 3. Resistente
Sensibilidad a daptomicina	Nominal	Susceptibilidad del <i>S. aureus</i> a la daptomicina según resultado de hemocultivos (CLSI)	1. Sensible 2. Intermedio 3. Resistente

Endocarditis nosocomial	Nominal	Tiempo entre la entrada al hospital y la toma del hemocultivo es superior a 48 horas o paciente ingresa remitido de otro centro hospitalario completando una estancia total más de 48 horas.	1. Si 2. No 3.Desconocido
Tratamiento antibiótico empírico	Nominal	Tratamiento antibiótico empírico recibido para endocarditis infecciosa	1. B lactamico 2. Vancomicina 3. Daptomicina 4. Aminoglucósido
Tratamiento antibiótico definitivo recibido	Nominal	Tratamiento antibiótico definitivo recibido	1. B lactamico 2. Vancomicina 3. Daptomicina 4. Aminoglucósido
Duración de tratamiento antibiótico	Razón	Duración en días de tratamiento antibiótico efectivo recibido para endocarditis infecciosa	Valor

COMPLICACIONES

Ingreso a UCI	Nominal	Ingreso a UCI durante la hospitalización actual	1. Si 2. No
Aneurisma micótico	Nominal	Aneurisma micótico como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No
Absceso intraabdominal	Nominal	Absceso intraabdominal como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No
Extensión perianular de la infección, absceso perianular	Nominal	Extensión perianular de la infección como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No
Bacteremia persistente	Nominal	Bacteremia persistente definida como hemocultivos positivos a las 72 horas de iniciado manejo antibiótico, con presencia del mismo germen de hemocultivos iniciales, en episodio de EI.	1. Si 2. No 3.Desconocido
Embolismos sépticos	Nominal	Embolismos sépticos como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No
Falla cardíaca congestiva	Nominal	Falla cardíaca congestiva como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No
Bloqueo de rama nuevo	Nominal	Bloqueo de rama nuevo como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No 3.Desconocido
Disfunción valvular	Nominal	Disfunción valvular con signos de	1. Si

con signos de falla ventricular.		falla ventricular como complicación del episodio de EI	2. No
Dehiscencia valvular	Nominal	Dehiscencia valvular como complicación del episodio de EI	1. Si 2. No
Manejo quirúrgico	Nominal	Necesidad de manejo quirúrgico para manejo de EI	1. Si 2. No
Mortalidad intrahospitalaria	Nominal	Muerte durante la hospitalización	1. Si 2. No
Mortalidad por endocarditis infecciosa	Nominal	Muerte relacionada a endocarditis infecciosa	1. Si 2. No