

**FACTORES DE RIESGO DE
MORTALIDAD POSTQUIRÚRGICA
EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA:
ESTUDIO DE COHORTES
RETROSPECTIVO UNICÉNTRICO**

AMPARO BUFORN PASCUAL

TUTOR: JOSÉ MANUEL RAMÓS RINCÓN

MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

CURSO ACADÉMICO 2025-2026

ABREVIATURAS

AHA: Asociación Americana del Corazón

EAO: Estenosis aórtica

EAP: Edema agudo pulmonar

EI: Endocarditis infecciosa

EM: Estenosis mitral

ERC: Enfermedad renal crónica

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

EVN: Endocarditis sobre válvula nativa

EVP: Endocarditis sobre válvula protésica

FRA: Fracaso renal agudo

HR: Hazard Ratio

IAo: Insuficiencia aórtica

IM: Insuficiencia mitral

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

RIC: Rango intercuartílico

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible

SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

Introducción y objetivos: La Endocarditis Infecciosa (EI) es una patología con incidencia creciente en las últimas décadas, estando las indicaciones quirúrgicas bien definidas en las guías. No obstante, dado que la mortalidad postquirúrgica oscila entre el 10 y 25%, la indicación debe ser individualizada. Para ello, en este estudio tratamos de evaluar la mortalidad postquirúrgica hasta 90 días tras el alta hospitalaria e identificar qué factores clínicos, microbiológicos y quirúrgicos pueden considerarse factores pronóstico independientes de mortalidad postquirúrgica.

Métodos: Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo, abierto, unicéntrico que incluye pacientes con EI tratados quirúrgicamente desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2025 con un periodo de seguimiento desde la cirugía hasta 90 días tras el alta hospitalaria. Para estudiar los factores de riesgo de mortalidad hasta los 90 días del alta hospitalaria, se realizó un análisis de supervivencia bivariante mediante Kaplan-Meier y, posteriormente, multivariante mediante Regresión de Cox con Hazard Ratio (HR).

Resultados: Se incluyeron 195 pacientes, 137 con endocarditis sobre válvula nativa (EVN) y 58 con endocarditis sobre válvula protésica (EVP). En cuanto a las características basales, los pacientes del grupo EVP eran estadísticamente más mayores (72.50 años vs 65 años, $p=0.001$) y presentaban más proporción de estenosis aórtica (36.2% vs 20.4%, $p=0.029$). Por lo que respecta al perfil microbiológico no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos, siendo el patógeno más frecuentemente aislado en ambos grupos *Streptococcus spp.* Tampoco hubo diferencias en cuanto a las complicaciones pre, peri y postquirúrgicas salvo la presencia de complicaciones locales (abscesos, fístulas y pseudoaneurismas), predominantes en el grupo de EVP (51.7% vs 20.4%, $p<0.001$). Tampoco se llegó a demostrar mayor mortalidad en el grupo de EVP.

En el estudio de supervivencia mediante Kaplan-Meier se mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a mortalidad en función del sexo ($p=0.006$), dehiscencia de prótesis ($p=0.009$), fracaso renal agudo postquirúrgico ($p<0.001$), shock

postquirúrgico ($p<0.001$), sangrado en el lecho quirúrgico ($p=0.031$) o fracaso respiratorio ($p<0.001$). No obstante, en el modelo de Regresión de Cox únicamente se demostró significación estadística para el shock postquirúrgico (HR 5,820, IC 95% 2,707-12,513, $p<0.001$) y para el fracaso renal agudo (HR 4,747, IC 95% 1,769-12,738, $p<0.001$).

Conclusiones: La mortalidad postquirúrgica hasta los primeros 90 días tras el alta hospitalaria fue del 14.9%, sin haber podido demostrar una mayor mortalidad en EVP. El fracaso renal agudo postquirúrgico y el shock postquirúrgico fueron los únicos factores que demostraron ser un factor pronóstico independiente de mortalidad postquirúrgica a los 90 días.

Palabras claves: Endocarditis infecciosa, endocarditis infecciosa sobre válvula protésica, mortalidad, factores de riesgo.



ABSTRACT

Introduction and Objectives: Infective Endocarditis (IE) is a pathology with a growing incidence in recent decades, with surgical indications being well-defined in the guidelines. However, given that post-surgical mortality ranges between 10% and 25%, an individualized indication is required. Therefore, this study sought to evaluate post-surgical mortality up to 90 days after hospital discharge and to identify which clinical, microbiological, and surgical factors can be considered independent prognostic factors of post-surgical mortality.

Methods: A retrospective, open-label, single-center cohort study was designed, including patients with IE treated surgically from January 1, 2014, to December 31, 2025, with a follow-up period from surgery up to 90 days after hospital discharge. To study the risk factors for mortality up to 90 days after hospital discharge, a bivariate survival analysis was performed using Kaplan-Meier and, subsequently, a multivariate analysis using Cox Regression with Hazard Ratios (HR).

Results: A total of 195 patients were included, 137 with native valve endocarditis (NVE) and 58 with prosthetic valve endocarditis (PVE). Regarding baseline characteristics, patients in the PVE group were statistically older (72.50 years vs. 65 years, $p=0.001$) and presented a higher prevalence of aortic stenosis (36.2% vs. 20.4%, $p=0.029$). Regarding the microbiological profile, there were no statistically significant differences between groups, with *Streptococcus* spp. being the most frequently isolated pathogen in both groups. There were also no differences regarding pre-, peri-, and post-surgical complications, except for the presence of local complications (abscesses, fistula, and pseudoaneurysms), which predominated in the PVE group (51.7% vs. 20.4%, $p<0.001$). Higher mortality in the PVE group could not be demonstrated either.

In the survival study using Kaplan-Meier, statistically significant differences were shown regarding mortality based on sex ($p=0.006$), prosthetic dehiscence ($p=0.009$), post-surgical acute kidney injury ($p<0.001$), post-surgical shock ($p<0.001$), bleeding in the

surgical bed ($p=0.031$), or respiratory failure. However, in the Cox Regression model, statistical significance was only demonstrated for post-surgical shock (HR 5.820, 95% CI 2.707–12.513, $p<0.001$) and for acute renal failure (HR 4.747, 95% CI 1.769–12.738, $p<0.001$).

Conclusions: Post-surgical mortality up to the first 90 days after hospital discharge was 14.9%, without having been able to demonstrate a higher mortality in PVE. Post-surgical acute kidney injury and post-surgical shock were the only factors that proved to be independent prognostic factors of post-surgical mortality at 90 days.

Keywords: Infective endocarditis, prosthetic valve infective endocarditis, mortality, risk factors.



ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ESTADO DE LA CUESTIÓN	2
2. JUSTIFICACIÓN	3
3. HIPÓTESIS	4
4. OBJETIVOS	4
5. METODOLOGÍA	4
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	4
5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	5
5.3. SUJETOS Y TAMAÑO MUESTRAL	5
5.4. VARIABLES	6
5.5. CONTROL DE SESGOS.....	7
5.6. ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS.....	8
5.6.1. RECOGIDA DE VARIABLES	8
5.6.2. ANÁLISIS DE DATOS	8
5.7. DECLARACIÓN ÉTICA	9
6. RESULTADOS.....	10
7. DISCUSIÓN	16
8. LIMITACIONES.....	19
9. CONCLUSIONES	20
10. BIBLIOGRAFÍA.....	21
11. ANEXOS.....	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Distribución de los hospitales de donde provienen los pacientes	6
Figura 2 - Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.....	10

Figura 3 – Curvas de supervivencia mediante análisis bivariante de Kaplan Meier según el sexo, el sangrado en el lecho quirúrgico, el shock postquirúrgico, la dehiscencia de prótesis, el fracaso renal agudo y el fracaso respiratorio posquirúrgico.15

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Características demográficas y comorbilidades de la población a estudio según el tipo de válvula11

Tabla 2 - Perfil microbiológico de la población a estudio según el tipo de válvula.....12

Tabla 3 – Complicaciones de la población a estudio según el tipo de válvula13

Tabla 4 - Variables temporales y mortalidad de la población a estudio según el tipo de válvula14



1. INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología infecciosa con una incidencia creciente en las últimas décadas pese a los avances sustanciales en las técnicas de imagen, tratamiento antimicrobiano y los cuidados perioperatorios. Además, supone una elevada morbilidad, con una tasa de mortalidad intrahospitalaria entre el 15% y el 30% según algunas series [1,2]. Esto se debe, en parte, a que nos encontramos ante una población más envejecida, con más comorbilidades y mayor exposición a procedimientos invasivos, entre ellos, la presencia de válvulas protésicas [3].

Aunque la antibioterapia sigue siendo la piedra angular en el manejo de estos pacientes, aproximadamente el 40-50% de pacientes con diagnóstico de EI requieren de tratamiento quirúrgico en fase aguda [4]. Las indicaciones para un manejo quirúrgico urgente o emergente vienen bien definidas por las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Americana del Corazón (AHA): situaciones de insuficiencia cardíaca, infección incontrolada (abscesos, fístulas vegetaciones > 10 mm) o si existe antecedente de eventos embólicos o como prevención de los mismos [1-5]. La mortalidad en el postoperatorio inmediato o a medio plazo se ha descrito entre un 10% y un 25% [6]. Es por ello que la decisión de intervención quirúrgica sigue siendo compleja y nos hace enfrentarnos a la dicotomía entre control infeccioso y riesgo quirúrgico.

El comportamiento clínico, microbiológico y quirúrgico difiere según el tipo de válvula afecta. Aunque históricamente la EI sobre válvula nativa (EVN) ha sido más prevalente, el aumento de sustituciones valvular protésicas (ya sean quirúrgicas o percutáneas) ha condicionado un incremento de la incidencia de EI sobre válvula protésica (EVP), las cuales representan entre un 10% y un 30% de todos los casos [7]. Desde el punto de vista microbiológico, sobre todo la EVP precoz (dentro del primer año post-implante), predominan los *estafilococos* coagulasa negativos (SCN) y patógenos nosocomiales (como *Staphylococcus aureus* u hongos) con capacidad de formar biofilms sobre el material protésico [8]. Con respecto al manejo quirúrgico, la EVP se relaciona con mayor extensión perivalvular de la infección (dehiscencias, abscesos, fístulas...) lo que supone

cirugías más complejas, con tiempos de circulación extracorpórea más prolongados y, por tanto, mayor riesgo de fallo multiorgánico postoperatorio [9].

Del mismo modo, independientemente del tipo de válvula involucrada, el microorganismo causal puede ser un determinante pronóstico de EI. Las infecciones por *S. aureus* se asocian a una evolución más agresiva con mayor destrucción tisular, embolismos sépticos, shock séptico y aumento de mortalidad postoperatoria. Asimismo, las infecciones por bacilos gramnegativos no HACEK, infecciones fúngicas y algunos *enterococos* multirresistentes también presentan peores resultados quirúrgicos y mayor mortalidad intrahospitalaria [10].

1.1. ESTADO DE LA CUESTIÓN

En el estudio realizado por Olmos C et al. (2017) [11] se estimó una mortalidad postquirúrgica intrahospitalaria en torno al 28.6% en una cohorte de pacientes con EI intervenidos quirúrgicamente. Se identificaron como factores de riesgo independientes la edad, la insuficiencia renal, el shock cardiogénico o séptico, la EVP, microorganismos agresivos como *S. aureus* u hongos y complicaciones periannulares.

A raíz de este estudio, se han desarrollado scores predictores de mortalidad postquirúrgica específicas para EI (RISK-E, EndoSCORE, STS-IE, PALSUSE, ANCLA, AEPEI II, APORTEI...) que incluyen variables microbiológicas o complicaciones anatómicas locales más allá de los factores de riesgo clásico de cirugía cardíaca [11]. No obstante, en algún estudio realizado recientemente que evalúa si los modelos específicos superan el score genérico de EuroSCORE II no se ha demostrado mayor capacidad de discriminación de la mortalidad a 30 días [12] mientras que otros determinan que el modelo RISK-E es la herramienta más fiable y discriminativa para predecir la mortalidad postquirúrgica en EI [13].

Esta heterogeneidad entre los modelos predictores se objetiva también en la elección de los factores de riesgo que debe priorizarse, siendo únicamente el 50% los que incluyen factores microbiológicos y un 15% biomarcadores [11,14].

2. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de endocarditis infecciosa, como ya se ha comentado previamente, está en aumento en las últimas décadas, sobre todo en pacientes de edad avanzada y aquellos portadores de válvulas protésicas y/u otros dispositivos cardiacos [1,2].

La decisión de tratamiento quirúrgico sigue siendo compleja y nos obliga a buscar el equilibrio entre control infeccioso (siguiendo las indicaciones de las guías ESC y AHA) y el riesgo quirúrgico [1,2].

Son varios los factores que se relacionan con un peor pronóstico posquirúrgico como la edad avanzada, la presencia de varias comorbilidades, la existencia de complicaciones locales así como ciertos microorganismos (*Staphylococcus aureus* u hongos) [15]. No obstante, sería interesante, estudiar otros posibles factores que puedan influir en el pronóstico. Además, está descrito que la mortalidad posquirúrgica varía entre válvulas nativas y protésicas, pudiendo llegar a ser hasta el doble en estas últimas [15].

La heterogeneidad entre las variables incluidas en los modelos pronósticos de mortalidad postquirúrgica específicos de endocarditis infecciosa muestra la diversidad de factores que se han asociado a un peor pronóstico, sin llegar a identificar cuáles se deben priorizar. Esto conlleva que dichos modelos presenten una escasa validez externa, lo que dificulta un uso generalizado de las mismas.

A través de este estudio, pretendemos identificar qué factores de riesgo se asocian a mayor mortalidad postquirúrgica en nuestra cohorte incluyendo además de las variables clásicas previamente descritas, variables microbiológicas y temporales, de cara a poder optimizar el manejo tanto preoperatorio como postquirúrgico, disponer de una mejor capacidad selectiva de pacientes candidatos a manejo quirúrgico, adecuar los recursos disponibles y proporcionar información más real sobre los riesgos.

3. HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo clínicos, microbiológicos y quirúrgicos que actúan como predictores independientes de mortalidad postquirúrgica en la EI, siendo mayor la letalidad en la afectación de válvulas protésicas.

4. OBJETIVOS

General: Evaluar la mortalidad postquirúrgica hasta los primeros 90 días tras el alta hospitalaria, así como los factores de riesgo clínicos, microbiológicos y quirúrgicos que se asocian de forma independiente a la misma, determinando si existen diferencias significativas según el tipo de válvula afecta (nativa vs protésica).

Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y microbiológicas basales de los pacientes.
2. Cuantificar los tiempos de demora asistencial (intervalo desde la sospecha diagnóstica hasta la intervención quirúrgica), estancia hospitalaria y estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
3. Analizar el impacto de las características previamente descritas sobre la mortalidad postquirúrgica.
4. Comparar si existen diferencias entre EVN y EVP.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseña un estudio de cohortes retrospectivo abierto, unicéntrico que incluye pacientes con diagnóstico de EI tratados quirúrgicamente desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2025 con un periodo de seguimiento que engloba desde la cirugía hasta 90 días tras el alta hospitalaria.

Se incluyen variables sociodemográficas, clínicas, ecocardiográficas y microbiológicas para intentar identificar factores de riesgo de mortalidad posquirúrgica. Para ello, se consultan las historias clínicas a través de los programas Cynara® y Abucasis®.

5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de EI definitiva o posible según los criterios modificados de Duke (actualizados por la guía ESC 2023) (tabla 1S) [1].
- Intervención quirúrgica realizada por el servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Vinalopó entre los años 2014 y 2025, ambos inclusive.

Criterios de exclusión:

- Endocarditis de causa no infecciosa.
- No confirmación de endocarditis tras intervención quirúrgica.

5.3. SUJETOS Y TAMAÑO MUESTRAL

Se ha optado por una muestra consecutiva por conveniencia que incluye todos los pacientes que cumplieran criterios de inclusión y exclusión intervenidos por el servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Vinalopó entre los años 2014 y 2025, ambos inclusive, procedentes de distintos hospitales de la provincia: Hospital Vinalopó, Hospital Vega Baja, Hospital General Universitario de Elche, Hospital de Torrevieja, Hospital Marina Baixa, Hospital de San Juan y Hospital Marina Salud de Denia.



Figura 1 - Distribución de los hospitales de donde provienen los pacientes

Dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio, el tamaño de la muestra viene limitado por la incidencia real de la patología intervenida en nuestro centro.

Con la población disponible nuestro estudio tendría una potencia del 59.5%. Para alcanzar una potencia del 80% se deberían reclutar, al menos, 279 pacientes (calculado mediante Epidat 4.2).

5.4. VARIABLES

Como **variable principal**: Mortalidad postquirúrgica hasta los primeros 90 días tras el alta hospitalaria.

Como **variables secundarias o explicativas**:

- Variables sociodemográficas: edad (en años) en el momento de la cirugía y sexo biológico (varón o mujer).
- Variables relacionadas con el riesgo de endocarditis infecciosa: portador de prótesis valvular (ya sea biológica, mecánica o de implantación percutánea) o dispositivos intracardiacos (marcapasos, desfibriladores o terapias de resincronización).
- Variables relacionadas con la comorbilidad del paciente: antecedente de enfermedad renal crónica.
- Variables microbiológicas: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, *Staphylococcus coagulasa* negativos,

Enterococcus spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Candida* spp., HACEK u otros.

- Variables relacionadas con la afectación valvular y complicaciones locales: válvula afectada (mitral, aórtica, pulmonar, tricúspide) o si afectación de otras localizaciones (cable de marcapasos u otros dispositivos), complicaciones locales valvulares (absceso valvular, fístula intracardiaca, pseudoaneurisma) y dehiscencia de prótesis valvular.
- Variables relacionadas con la indicación quirúrgica: embolia séptica, insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón, vegetación mayor de 10 mm, endocarditis por *Candida* spp. o *S. aureus* o bacilos gram negativos no HACEK, complicaciones valvulares locales (absceso, dehiscencia, fístula, pseudoaneurisma, bloqueo aurículo-ventricular), hemocultivos persistentemente positivos.
- Variables relacionadas con complicaciones postquirúrgicas: fracaso renal agudo postoperatorio (definido según los criterios KDIGO), shock postoperatorio (necesidad de soporte vasoactivo > 24 horas), ictus isquémico postoperatorio, hemorragia cerebral postoperatoria, sangrado en el lecho quirúrgico, fracaso respiratorio con necesidad de ventilación mecánica prolongada (más de 72h).
- Variables temporales: tiempos de estancia en UCI y estancia hospitalaria total, tiempo desde la sospecha diagnóstica a la cirugía, tiempo de seguimiento tras la cirugía (hasta fallecimiento o hasta 90 días tras el alta).

5.5. CONTROL DE SESGOS

Dado que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, los principales sesgos son el sesgo de información (por datos incompletos o erróneos en las historias clínicas) y el sesgo de selección (pérdida de pacientes en el seguimiento debido a que proceden de distintos hospitales).

Con el fin de minimizar el sesgo de información se ha diseñado un cuaderno de recogida de datos con para evitar los errores de recogida de datos y homogeneizar la información procedente de las historias clínicas electrónicas.

En cuanto al sesgo de selección y pérdida de seguimiento, se consultó la historia clínica informatizada a nivel autonómico (Abucasis®) para evaluar tanto el ingreso previo al traslado al Hospital Vinalopó como el seguimiento del paciente en su centro de referencia. Del mismo modo, se revisó el seguimiento en consultas externas de Cirugía Cardíaca en el Hospital Vinalopó a través de Cynara®. No obstante, existe pérdida de datos al no conseguir acceder a todos los informes a través de Abucasis® debido, entre otras cosas, al éxitus del paciente.

Cabe destacar también que existe un sesgo de supervivencia intrínseco: aquellos pacientes con endocarditis infecciosa e indicación quirúrgica que fallecieron antes de poder ser trasladados o intervenidos. Para intentar mitigar el impacto de este sesgo se han recogido los tiempos entre la sospecha diagnóstica y la fecha de la cirugía.

5.6. ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS

5.6.1. RECOGIDA DE VARIABLES

A través del servicio de documentación clínica se recogieron aquellos pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa intervenidos por el servicio de Cirugía Cardíaca entre los años 2014 y 2025, ambos inclusive.

Se elaboró una base de datos que incluía las variables descritas en el apartado anterior. Se realizó, del mismo modo, un cuaderno de recogida de datos con el fin de minimizar los errores de introducción de datos y estandarizar el método de recogida. Se revisaron las historias clínicas electrónicas mediante el sistema informático de Cynara® y Abucasis®.

5.6.2. ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis descriptivo de la población a estudio mediante el uso de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y con medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para las variables cuantitativas tras realizar el estudio de

normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov en el cual se comprueba que no siguen una distribución normal ($p < 0.05$).

Se segmentó la muestra para estudiar si existían diferencias en cuanto a características basales, complicaciones y evolución (mortalidad postquirúrgica) en función del tipo de válvula afectada mediante un estudio bivalente. Para variables cualitativas, se utilizó el test de Chi-cuadrado y, en casos necesarios, el test exacto de Fisher (porcentaje de variables esperadas menor a 5, mayor del 20%). Para las variables cuantitativas se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney dada la distribución no normal.

Se llevó a cabo, asimismo, un análisis de supervivencia en el que incluimos el tiempo de seguimiento hasta el fallecimiento o censura para un periodo de hasta 90 días tras el alta hospitalaria desde la cirugía. El análisis bivalente se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank. Posteriormente, con el fin de identificar los predictores independientes de mortalidad se optó por un modelo multivariante de Regresión de Cox. En este se incluyeron como covariables predictoras el sexo, el tipo de válvula afectada, si ha habido complicación local, el fracaso renal agudo postquirúrgico, el shock postquirúrgico, el sangrado en el lecho quirúrgico o el fracaso respiratorio posquirúrgico con necesidad de ventilación mecánica prolongada. La medida de asociación utilizada es el Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95%.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics Versión 22.

5.7. DECLARACIÓN ÉTICA

El proyecto se aprobó por el Comité Ético del Hospital Universitario del Vinalopó (CEImHUV 2024.064) el pasado 30 de enero de 2025 (figura suplementaria 1). Dado que se trata de un estudio retrospectivo no se exigió el consentimiento informado.

Además, se obtuvo el Código de Investigación Responsable (COIR): TFM.MEI.JMRR.ABP.260327 (figura suplementaria 2).

6. RESULTADOS

Del total de 208 pacientes recogidos inicialmente, se excluyeron 13 que no cumplían criterios de inclusión-exclusión expuestos previamente.

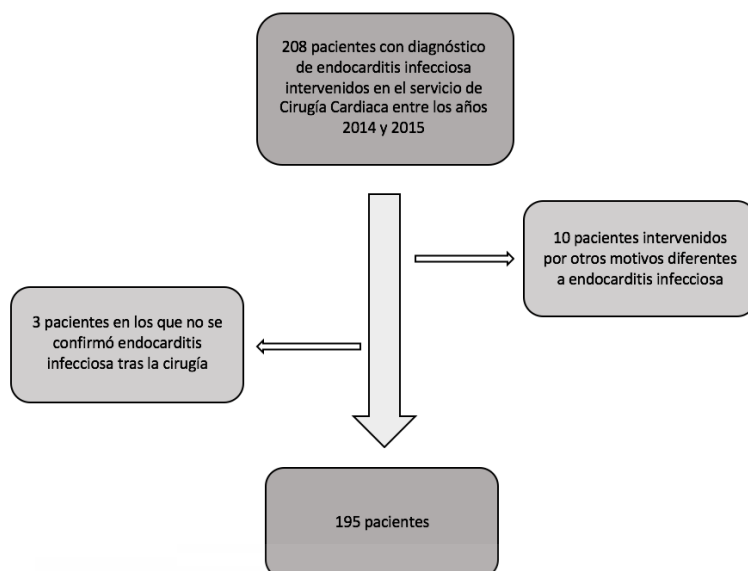


Figura 2 - Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Se incluyeron, por tanto, un total de 195 pacientes con una mediana de edad de 68 años (RIC 57-76 años). De ellos, 135 eran varones (69.2%).

Diferencias epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y evolutivas en función del tipo de válvula.

Estratificando la muestra en función del tipo de válvula afectada, 137 pacientes (70.3%) presentaba endocarditis sobre válvula nativa (EVN) y 58 pacientes (29.7%) sobre válvula protésica (EVP). La proporción de varones fue ligeramente superior en el grupo de EVP frente al de EVN (70.7% vs 68.8%) pero no alcanzó la significación estadística ($p=0.774$). Los pacientes con EVP fueron significativamente más mayores con respecto a los de EVN, con una mediana de edad de 72.5 (RIC 50-85) vs 65 (RIC 23-86) en EVN ($p=0.001$). En cuanto al perfil de comorbilidades, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC), estenosis mitral, insuficiencia mitral moderada-grave o insuficiencia aórtica moderada-grave. No

obstante, la estenosis aórtica fue más prevalente en el grupo de EVP (36.2% vs 20.4%) de forma estadísticamente significativa ($p=0.029$).

Tabla 1 - Características demográficas y comorbilidades de la población a estudio según el tipo de válvula

Variable	Total (n=195)	EVN (n=137)	EVP (n=58)	P valor
Datos demográficos				
Edad (años), mediana (RIC)	68 (57-76)	65 (23-86)	72.50 (50-85)	0.001*
Varones, n (%)	135 (69.2%)	94 (68.8%)	41 (70.7%)	0.774
Comorbilidades y hallazgos clínicos				
ERC, n (%)	54 (27.7%)	36 (26.3%)	18 (31%)	0.497
EM n (%)	8 (4.1%)	6 (4.4%)	2 (3.4%)	1.000
IM moderada-grave, n (%)	35 (17.9%)	26 (19%)	9 (15.5%)	0.565
IAo moderada-grave, n (%)	31 (15.9%)	20 (14.6%)	11 (19%)	0.446
EAO, n(%)	49 (25.1%)	28 (20.4%)	21 (36.2%)	0.029*

EAO: Estenosis aórtica;; EM: Estenosis mitral; ERC: Enfermedad renal crónica; EVN: Endocarditis sobre válvula nativa; EVP: Endocarditis sobre válvula protésica; IAo: Insuficiencia aórtica; IM: Insuficiencia mitral

Por lo que respecta al perfil microbiológico, el patógeno más frecuentemente aislado fue *Streptococcus spp.* con un 24.6%. Hasta en un 23.1% los hemocultivos fueron negativos seguido de aislamiento de *Enterococos* en un 20%. Si evaluamos este perfil según el tipo de válvula afectada, en EVN coincide con que el aislamiento más frecuente fue *Streptococcus spp.* en un 27% de los casos mientras que en EVP predominó el aislamiento de *Enterococos* (29.3%). Los hemocultivos negativos fueron los segundos en frecuencia en ambos grupos (25.5% en EVN vs 17.2% en EVP). No se hallaron diferencias significativas en el perfil microbiológico según el tipo de válvula afectada ($p=0.407$).

Tabla 2 - Perfil microbiológico de la población a estudio según el tipo de válvula.

Variable	Total (n=195)	EVN (n=137)	EVP (n=58)	P valor
Perfil microbiológico				0.407
<i>Streptococcus</i> spp., n (%)	48 (24.6%)	37 (27%)	11 (19%)	
Hemocultivos negativos, n(%)	45 (23.1%)	35 (25.5%)	10 (17.2%)	
<i>Enterococcus</i> , n (%)	39 (20%)	22 (16.1%)	17.29.3%)	
SCN, n (%)	25 (12.8%)	16 (11.9%)	9 (15.5%)	
SAMS, n (%)	23 (11.8%)	18 (13.1%)	5 (8.6%)	
SARM, n (%)	3 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (1.7%)	
Enterobacterias n (%)	3 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (1.7%)	
<i>Candida</i> spp. n (%)	6 (3.1%)	3 (2.2%)	3 (5.2%)	

EVN: Endocarditis sobre válvula nativa; EVP: Endocarditis sobre válvula protésica; SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible; SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos;

El análisis de complicaciones locales perioperatorias (esto incluye abscesos, fístulas y pseudoaneurismas) mostró una afectación significativamente mayor en EVP (51.7%) en comparación con el grupo de EVN (20.4%), $p < 0.001$. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los embolismos sépticos o el desarrollo de insuficiencia cardíaca o edema agudo pulmonar.

En relación a las complicaciones en el periodo postquirúrgico no se objetivaron diferencias significativas por lo que respecta a fracaso renal agudo, shock postquirúrgico, ictus postoperatorio, hemorragia cerebral postquirúrgica, sangrado en el lecho quirúrgico o fracaso respiratorio con requerimiento de ventilación mecánica prolongada.

Tabla 3 – Complicaciones de la población a estudio según el tipo de válvula

Variable	Total (n=195)	EVN (n=137)	EVP (n=58)	P valor
Complicaciones pre y perioperatorias				
Complicaciones locales, n (%)	58 (29.7%)	28 (20.4%)	30 (51.7%)	<0.001*
Embolismos sépticos, n (%)	69 (35.4%)	49 (35.8%)	20 (34.5%)	0.872
ICC/EAP, n (%)	70 (35.9%)	46 (33.6%)	24 (41.4%)	0.299
Complicaciones postquirúrgicos				
FRA, n (%)	88 (45.1 %)	59 (43.1%)	29 (50%)	0.374
Shock , n (%)	22 (11.3%)	14 (10.2%)	8 (13.8%)	0.471
Ictus, n (%)	2 (1%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0.580
Hemorragia cerebral, n (%)	5 (2.6%)	3 (2.2%)	2 (3.4%)	0.635
Sangrado lecho quirúrgico, n (%)	19 (9.7%)	13 (9.5%)	6 (10.3%)	0.854
Fracaso respiratorio, n (%)	48 (24.6%)	31 (22.%)	17 (29.3%)	0.322

EAP: Edema agudo pulmonar; EVN: Endocarditis sobre válvula nativa; EVP: Endocarditis sobre válvula protésica; FRA: Fracaso renal agudo; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

En la cohorte general, el tiempo de demora desde la sospecha diagnóstica hasta la cirugía fue de una mediana de 9 días (RIC 5 – 15.5 días). Respecto al tiempo de estancia hospitalaria, la estancia global en planta de hospitalización presentó una mediana de 27 días (RIC 19 – 42.5 días) mientras que en la UCI fue de 3 días (RIC 2 – 7 días).

Si comparamos ambas cohortes (EVP vs EVN), no se encontraron diferencias significativas en la demora quirúrgica desde la sospecha diagnóstica ($p=0.116$) aunque en EVP tienen una mediana de 11 días (RIC 16 días, rango 1-71 días) vs 8 días en EVN (RIC 10 días, rango 0-68 días), en la estancia hospitalaria ($p=0.462$) ni en la estancia en UCI ($p=0.277$).

La mortalidad se calculó para una n=194 por pérdida de seguimiento de un paciente que fue trasladado a su hospital de referencia. El análisis mostró una mayor mortalidad en el grupo de endocarditis protésica, sin poder demostrar significación estadística entre ambos grupos (17.24% en EVP vs 13.9% en EVN, p=0.341). La mediana de días desde la intervención quirúrgica hasta el fallecimiento fue de 18 días (RIC 4-39).

Tabla 4 - Variables temporales y mortalidad de la población a estudio según el tipo de válvula

Variable	Total (n=195)	EVN (n=137)	EVP (n=58)	P valor
Variables temporales				
Estancia hospitalaria (días), mediana (RIC)	27 (19-42.5)	27 (18-40)	27.50 (19-50)	0.462
Estancia en UCI (días), mediana (RIC)	3 (2-7)	3 (2-5)	4 (2-8.5)	0.277
Demora quirúrgica (días), mediana (RIC)	9 (5-15)	8 (4-14)	11 (5.50-21)	0.116
Mortalidad	Total (n=194)	EVN (n=136)	EVP (n=58)	P valor
Desde cirugía hasta 90 días tras el alta, n (%)	29 (14.9%)	19 (13.9%)	10 (17.24%)	0.341

EVN: Endocarditis sobre válvula nativa; EVP: Endocarditis sobre válvula protésica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia a 90 días tras el alta se evaluó inicialmente mediante las curvas de Kaplan-Meier. Las medianas del tiempo de supervivencia en ambos grupos (EVN y EVP) no pudieron calcularse ya que la supervivencia superó el 50% en todo el periodo de seguimiento.

Se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad en función del sexo (p=0.006) y de si ha habido dehiscencia de prótesis (p=0.009), fracaso renal agudo postquirúrgico (p<0.001), shock postquirúrgico (p<0.001), sangrado en el lecho quirúrgico (p=0.031) o fracaso respiratorio (p<0.001).

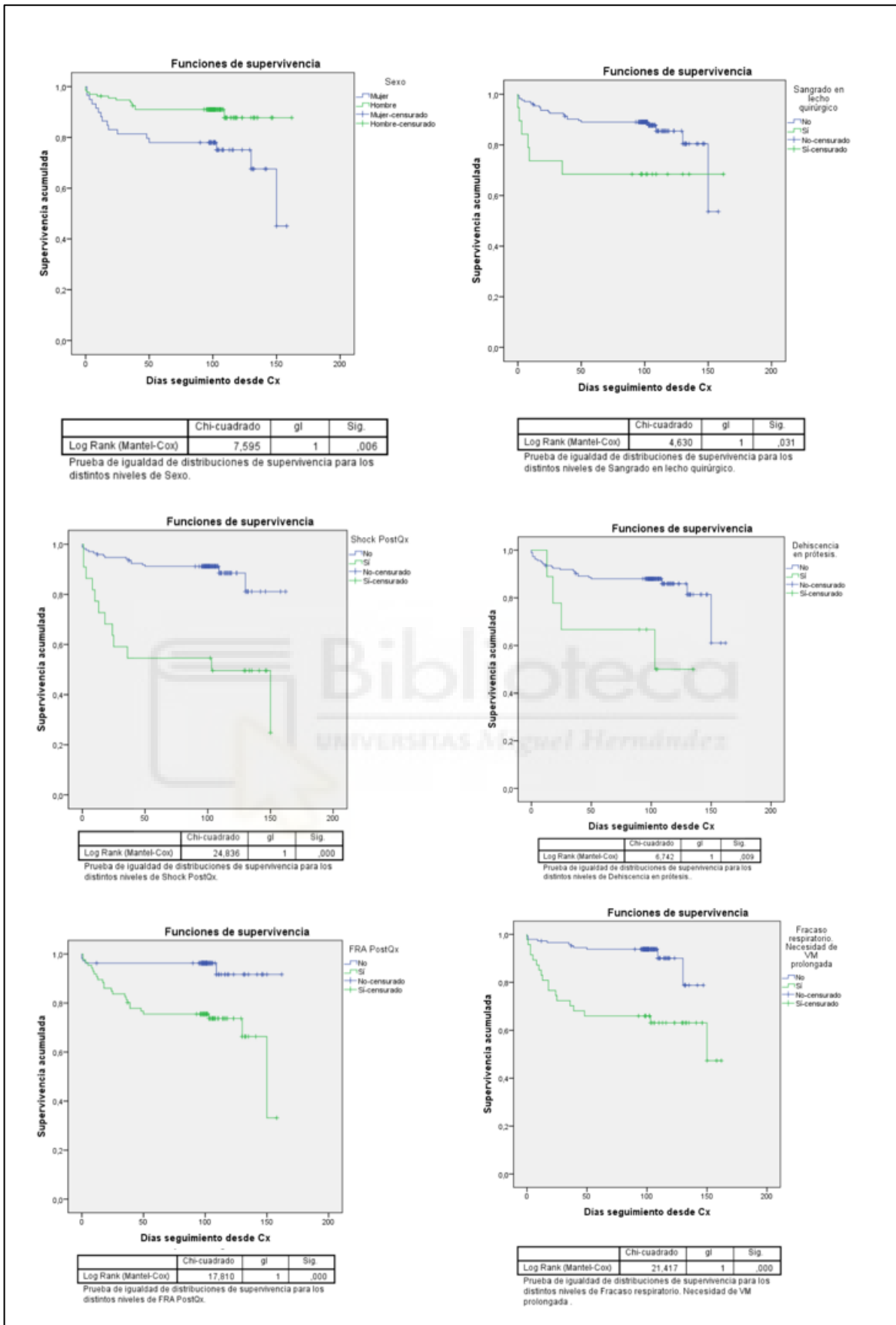


Figura 3 – Curvas de supervivencia mediante análisis bivalente de Kaplan Meier según el sexo, el sangrado en el lecho quirúrgico, el shock postquirúrgico, la dehiscencia de prótesis, el fracaso renal agudo y el fracaso respiratorio posquirúrgico.

Todas estas variables continúan teniendo significado estadístico tras estratificarlo según el tipo de válvula afectada (EVP vs EVN).

No obstante, no se han demostrado diferencias significativas según el tipo de válvula afectada ($p=0.330$), la presencia de complicaciones locales ($p=0.439$), el antecedente de embolismos sépticos ($p=0.939$), el desarrollo de ICC o EAP ($p=0.559$) o la infección por *Candida*, *S. aureus* o bacilos no HACEK ($p=0.596$).

Aquellas variantes que alcanzaron la significación estadística se incluyeron en el modelo de Regresión de Cox por pasos con el fin de minimizar el riesgo de sobreajuste debido al número de eventos registrados. Mediante este modelo tratamos de identificar los predictores independientes de mortalidad postquirúrgica.

Se objetivó que, de las cinco variables descritas previamente con diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivalente, únicamente el shock postquirúrgico y el fracaso renal agudo tenían significación con un HR de 5.820 (IC% 2.707-12.513, $p<0.001$) para shock postquirúrgico y un HR de 4.747 para fracaso renal agudo (IC 95% 1.769-12.738, $p<0.001$). El resto de variables como el sangrado en el lecho quirúrgico, el fracaso respiratorio y el sexo (ser mujer) no llegaron a demostrar resultados significativamente estadísticos.

7. DISCUSIÓN

Este estudio consta de una cohorte de 195 pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa que requieren manejo quirúrgico. La mortalidad global en nuestra cohorte hasta los 90 días tras el alta hospitalaria fue de un 14.9% (un total de 29 pacientes) lo que corresponde a una proporción en el límite bajo de los datos publicados en la literatura [1,2]. Aunque la mortalidad ha sido mayor en EVP que en EVN, no se ha podido demostrar que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Esto, en parte, puede deberse a una mejor selección de pacientes y/u optimización en el manejo perioperatorio pese a tratarse de pacientes de edad más avanzada.

La edad mediana de nuestra muestra (68 años, RIC 57-76) es ligeramente mayor a la descrita en grandes registros internacionales como EURO—ENDO (mediana de 65.9 años) [5] o la cohorte de ICE-PCS (mediana 57.9 años)[16]. Asimismo, los pacientes con EVP son significativamente más mayores que los pacientes con EVN (72.5 años vs 65 años). Esto se explica porque el recambio valvular, hoy en día, es más frecuente a edades más avanzadas en contexto de valvulopatías de causa, fundamentalmente, degenerativa.

Existe un claro predominio de varones (69.2%) lo que coincide con la epidemiología descrita previamente [1,5]. Esto, clásicamente, se ha atribuido a una mayor exposición a factores de riesgo cardiovascular y procedimientos invasivos en varones así como cierto efecto protector hormonal en las mujeres premenopáusicas.

En cuanto al perfil microbiológico, en nuestra cohorte el aislamiento más frecuente fue *Streptococcus spp* (24.6%), habitualmente descritos como patógenos en infecciones comunitarias. Destaca que en el análisis estratificado por tipo de válvulas afectadas, en la EVP predominan los *Enterococcus spp*. Esto coincide con las alertas epidemiológicas descritas en el registro EURO-ENDO, en la que relacionan estos microorganismos a edades más avanzadas, más comorbilidades y mayor exposición a procedimientos sanitarios no invasivos [5]. Asimismo, llama la atención la alta proporción de hemocultivos negativos en ambos grupos, con una prevalencia global del 23.1%, mucho mayor que la tasa descrita por las guías ESC del 2023 (menor al 10-15%)[1]. Esto podría deberse al uso de antibioterapia empírica previo a la extracción de hemocultivos lo que puede suponer un retraso en la sospecha diagnóstica y, por tanto, en el diagnóstico definitivo. Estos resultados podrían reforzar la importancia de la implantación de técnicas moleculares. No obstante, no hubo diferencias significativas en cuanto a las características microbiológicas entre ambos grupos.

Pese a existir una clara diferencia con respecto al desarrollo de complicaciones locales perivalvulares, mucho más frecuentes en EVP (51.7% vs 20.4%), no se ha traducido en una mayor tasa de mortalidad en este grupo respecto a EVP. Este resultado iría en contra de lo descrito por Olmos et al. y Lanani et al. en los que la mortalidad puede ser incluso

el doble en EVP [11,17]. Esto se podría justificar por los tiempos quirúrgicos: la demora quirúrgica mediana para EVN es de 8 días frente la de EVP que es de 11 días, sin que exista diferencias estadísticamente significativas. Aunque ligeramente superior, es posible que la demora quirúrgica en EVP se haya reducido respecto a los estudios antes mencionados (quienes no incluyen esta variable). Una intervención más precoz es posible que tenga un papel pronóstico en la mortalidad aunque no se ha podido demostrar con este estudio.

Por lo que respecta al análisis de supervivencia, el sexo femenino, la dehiscencia de prótesis, el fracaso renal agudo postquirúrgico, el shock postquirúrgico, el sangrado en el lecho quirúrgico y el fracaso respiratorio postquirúrgico parecían tener un impacto en la mortalidad en el estudio bivalente. Sin embargo, al realizar el modelo multivariante de Regresión de Cox, únicamente el shock postquirúrgico (HR de 5.820, IC95% 2,707-12,513) y el fracaso renal postquirúrgico (4,747, IC95% 1,769-12,738) se mostraron como predictores independientes de mortalidad.

El fracaso renal agudo postquirúrgico puede ser de causa multifactorial: farmacológica, embolismos sépticos, fenómenos inmunomediados, hipoperfusión durante la circulación extracorpórea... Este resultado coincide con uno de los factores más robustos incluidos en los scores disponibles hasta el momento [11].

El shock postquirúrgico, por su parte, puede estar relacionado con el propio acto quirúrgico en contexto de la circulación extracorpórea, la agresión quirúrgica y la tormenta inflamatoria sistémica que desencadena un fallo multiorgánico.

Conocer estos datos puede permitir optimizar el manejo perioperatorio y postquirúrgico con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar estos factores y, por tanto, reducir el riesgo de fallecimiento.

8. LIMITACIONES

Este estudio presenta limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar sus conclusiones.

Se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico lo que induce un sesgo de selección, así como de pérdidas de datos por no disponer de acceso a toda la información de otros centros. Asimismo, el hecho de ser retrospectivo limita la recogida de datos a las disponibles en la historia clínica. Además, al ser unicéntrico, la validez externa puede ser limitada al estar condicionada por estrategias quirúrgicas, protocolos locales o microbiología.

Aunque la cohorte total es de 195 pacientes, el subgrupo de pacientes con EVP es de 58 lo que podría limitar la potencia estadística para detectar diferencias entre grupos. Además, la potencia calculada para esta muestra de pacientes es de un 59.5%.



9. CONCLUSIONES

1. La mortalidad postquirúrgica hasta los primeros 90 días tras el alta hospitalaria fue del 14.9%, ligeramente inferior a la publicada en series anteriores.
2. No se ha podido demostrar que la EVP tenga más mortalidad postquirúrgica que la EVN.
3. El fracaso renal agudo postquirúrgico y el shock postquirúrgico fueron los únicos factores que demostraron ser un factor pronóstico independiente de mortalidad postquirúrgica.
4. La EI en pacientes que precisan intervención quirúrgica afecta sobre todo a varones con una edad mediana de 68 años. La edad mediana en el grupo de EVP es significativamente mayor que en EVN.
5. El patógeno más frecuentemente aislado fue *Streptococcus spp.* de forma global y en EVN. En el subgrupo de EVP el más frecuente fue *Enterococcus spp.*
6. Hasta en un 23.1% de pacientes los hemocultivos fueron negativos, una proporción mucho mayor que la descrita en las guías.
7. Las complicaciones valvulares locales (abscesos, fístulas, pseudoaneurismas) fueron más frecuentes en el subgrupo de EVP (51.7%) de forma estadísticamente significativa, pero esto no se correlacionó con una mayor mortalidad.
8. La mediana del tiempo de estancia hospitalaria fue 27 días, de estancia en UCI 3 días y de demora quirúrgica de 9 días, sin que se hayan demostrado diferencias entre EVN y EVP

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
3. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21. doi: 10.1007/s11908-017-0574-9.
4. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. The changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288(1):75-81. doi: 10.1001/jama.288.1.75.
5. Habib G, Erba PA, Brungby B, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of infective endocarditis: characteristics of the EURO-ENDO registry. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
6. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in Infective Endocarditis. *JAMA*; 2018; 320;(1):72-83. doi:10.1001/jama.2018.7596
7. Alonso-Valle H, Fariñas-Álvarez C, García-Palomo JD, et al. Clinical course and predictors of survival in prosthetic valve endocarditis: a multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):887-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.042
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
9. Pizzino F, Paradossi U, Trimarchi G, et al. Clinical Features and Patient Outcomes in Infective Endocarditis with Surgical Indication: A Single-Centre Experience. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(5):138. doi: 10.3390/jcdd11050138

10. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(6):630-644. doi: 10.21037/acs.2019.10.05
11. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart.* 2017;103(18):1435–1442. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311093>
12. Gatti G, Fiore A, Ismail M, et al. Prediction of 30-day mortality after surgery for infective endocarditis using risk scores: Insights from a European multicenter comparative validation study. *Am Heart J.* 2024;275:108-118. doi: 10.1016/j.ahj.2024.05.021
13. Mikus E, Sangiorgi D, Calvi S, et al. Enhanced Risk Stratification in Infective Endocarditis Surgery: A Comprehensive External Validation of All Available Mortality Prediction Scores. *Clin Epidemiol.* 2025;17:1087-1097. doi: 10.2147/CLEP.S566997.
14. Fernandez-Felix BM, Varela-Barca L, Garcia-Esquinas E, et al. Prognostic models for mortality after cardiac surgery in patients with infective endocarditis: a systematic review and aggregation of prediction models. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(10):1422-1430. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.051.
15. Weber C, Petrov G, Luehr M, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis: A multicenter analysis. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2021;161(2):609-619.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.186>
16. Murdoch DR, Corey RG, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century The international collaboration on Endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463–473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603
17. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1495–1504. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8203.

11. ANEXOS

Tabla suplementaria 1 – Criterios modificados de Duke ESC 2023

CRITERIOS MODIFICADOS DE DUKE
CRITERIOS MAYORES
1. Hemocultivos positivos para EI a) Microorganismos típicos compatibles con EI en dos hemocultivos separados: <i>estreptococos</i> orales, <i>Streptococcus gallolyticus</i>, grupo HACEK, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i> b) Microorganismos compatibles con EI en hemocultivos positivos continuos: · ≥ 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas obtenidas con $> 12h$ de separación · En 3 o en la mayoría de ≥ 4 hemocultivos separados (la primera y la última muestra obtenidas con $\geq 1h$ de separación) c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetti</i> o títulos de anticuerpos de IgG fase I $> 1:800$
2. Pruebas de imagen positivas para EI: Lesiones valvulares, perivalvulares/periprotésicas, anatómicas y metabólicas de material extraño características de EI detectadas mediante cualquiera de las siguientes técnicas de imagen: · Ecocardiografía (ETT y/o ETE) · TC cardiaca · ^{18}F-FDG-PET/TC · SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos
CRITERIOS MENORES
1. Enfermedades predisponentes (cardiopatía con alto riesgo o intermedio de EI o ADVP) 2. Fiebre ($T^a > 38^{\circ}C$) 3. Diseminación vascular embólica (incluida la asintomática detectada solo por pruebas de imagen) · Émbolos/infartos y abscesos sistémicos y pulmonares mayores. · Complicaciones sépticas osteoarticulares hematógenas (espondilodiscitis) · Aneurismas micóticos · Lesiones intracraneales isquémicas/hemorragicas · Hemorragias conjuntivales · Lesiones de Janeway 4. Fenómenos inmunitarios · Glomerulonefritis