



Marcos Rodríguez Esteban¹
Jesús Ode Febles²
Sara Isabel Miranda
Montero³
María Ramos López¹
Marcos Farras Villalba¹
Luis Álvarez Acosta¹
Alejandro Quijada Fumero¹
Julio Hernández Afonso¹
Antonio Cabrera León⁴

Evolución de la resistencia antimicrobiana y mortalidad en la endocarditis por *Staphylococcus aureus* durante 15 años en un hospital universitario

¹Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

³Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

⁴Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Article history

Received: 7 September 2020; Revision Requested: 6 October 2020; Revision Received: 19 November 2020; Accepted: 23 November 2020; Published: 25 January 2021

RESUMEN

Introducción. Uno de los microorganismos más agresivos en la endocarditis infecciosa (EI) es *Staphylococcus aureus*. Analizamos la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos y su repercusión en el curso clínico de la EI en un periodo reciente de 15 años.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de EI en un hospital universitario desde 2005 hasta 2019. Análisis bivariado y multivariado de la gravedad al ingreso, comorbilidades, concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y mortalidad.

Resultados. De los 293 casos de EI, 66 (22,5%) fueron por *S. aureus*, y 21 (7,2%) eran *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). La prevalencia de cepas con CMI a vancomicina \geq 1mg/L pasó del 4,8% al 63,6% ($p < 0,001$) y los casos de SARM de un 38 a un 27,3% ($p = 0,45$). Una mayor edad ($p = 0,02$), comorbilidad ($p < 0,01$) y origen nosohusial ($p = 0,01$) fueron factores asociados a SARM. Pero la resistencia antimicrobiana y la gravedad al ingreso no se asociaron al exitus; sí lo hicieron la EI de localización derecha (OR = 0,08; IC 95%: 0,01-0,51), comorbilidades (OR por punto del índice de Charlson = 1,30; IC 95%: 1,01-1,69) y creatinina al ingreso (OR por mg/dL = 1,56; IC 95% = 1,01-2,35; $p = 0,04$).

Conclusión. Hemos experimentado un incremento de casos de EI con CMI a vancomicina \geq 1mg/L, sin variación significativa en infecciones por SARM. La resistencia antimicrobiana no se asoció a mortalidad. Si lo hicieron la comorbilidad y la afectación izquierda.

Palabras clave: Endocarditis Infecciosa; *Staphylococcus aureus*; Resistencia antimicrobiana

Correspondencia:

Marcos Rodríguez Esteban.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Ctra del Rosario,
135. 38010. Santa Cruz de Tenerife.
E-mail: mrodest@gmail.com

Evolution of antimicrobial resistance and mortality in *Staphylococcus aureus* endocarditis during 15 years in a university hospital

ABSTRACT

Introduction. One of the most aggressive microorganisms in infective endocarditis (IE) is *Staphylococcus aureus*. We analyse the resistance of *S. aureus* to antibiotics and its impact on the clinical course of IE in a recent 15-year period.

Methods. Retrospective study of patients with IE in a university hospital from 2005 to 2019. Bivariate and multivariate analysis of severity at admission, comorbidities, minimum inhibitory concentrations (MIC) and mortality.

Results. Of the 293 IE cases, 66 (22.5%) were due to *S. aureus*, and 21 (7.2%) were methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The prevalence of strains with a MIC to vancomycin \geq 1mg/L increased from 4.8% to 63.6% ($p < 0.001$) and the cases of MRSA from 38 to 27.3% ($p = 0.045$). Older age ($p = 0.02$), comorbidity ($p < 0.01$) and nosohusial origin ($p = 0.01$), were factors associated with MRSA. But the antimicrobial resistance and severity on admission were not associated with exitus; predictive factors were the right-sided IE (OR = 0.08; 95% CI: 0.01-0.51), comorbidities (OR per Charlson index point = 1.30; 95% CI: 1.01-1.69) and creatinine on admission (OR per mg / dL = 1.56; 95% CI = 1.01-2.35; $p = 0.04$).

Conclusion. We have experienced an increase in IE cases with MIC to vancomycin \geq 1mg/L, without significant variation in infections due to MRSA. Antimicrobial resistance was not associated with mortality, but comorbidity and left involvement were predictive factors.

Key words: Infective endocarditis; *Staphylococcus aureus*; Antibiotic resistance

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antibiótico constituye uno de los pilares terapéuticos de la endocarditis infecciosa (EI), y su correcto uso constituye un factor pronóstico de primer orden [1]. Uno de los microorganismos más comunes y agresivos en esta grave enfermedad es *Staphylococcus aureus*, que con frecuencia muestra resistencia a los antibióticos empleados en su tratamiento. Sin embargo, tanto la resistencia a meticilina (SARM) como la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina han mostrado resultados dispares como factor pronóstico en las infecciones estafilocócicas [2-6]. Aunque su incidencia ha disminuido durante los últimos años en algunos países, la EI por SARM aún representa una amenaza clínica con una morbilidad y mortalidad persistentemente altas [7].

Por otra parte, tenemos poca información sobre la evolución en este siglo y en nuestro medio de las resistencias farmacológicas en los pacientes con EI por *S. aureus*. Factores asociados a la EI, como la frecuencia de infecciones nosocomiales o como la adicción a drogas por vía parenteral, han variado en los últimos años [8].

Además, ha aumentado el uso de dispositivos cardíacos, principalmente válvulas pero también marcapasos y desfibriladores implantables. El empleo más frecuente de estas técnicas ha tenido como consecuencia un aumento de la incidencia de endocarditis [9].

La justificación de nuestro estudio se basa en que un mayor conocimiento sobre la respuesta a la terapia antimicrobiana de los enfermos con endocarditis podría traducirse en una mejoría de los resultados clínicos obtenidos. Nuestro objetivo es comprobar si han aparecido cambios en la resistencia a antibióticos en los enfermos con EI por *S. aureus* durante los últimos 15 años en nuestro medio, y averiguar si estas diferencias tienen impacto sobre la mortalidad hospitalaria.

MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los casos de EI diagnosticados en nuestro hospital entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2019. Se trata de un centro universitario de tercer nivel que cubre una población de referencia de más de 500.000 habitantes. Desde 2012 existe un equipo de trabajo multidisciplinar para el manejo de los enfermos que incluye cardiólogos, microbiólogos, intensivistas, cirujanos cardíacos y especialistas en medicina interna. Los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa desde 2005 son incluidos en un registro anónimo para conocer las características clínicas y los resultados del tratamiento. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital (PI-10/13).

Definiciones. Calculamos el índice de Charlson ajustado para la edad [10] para la estimación de la comorbilidad de los pacientes. Usamos las escalas APACHE II [11], SAPS II [12] y SOFA [13] para valorar la gravedad de los pacientes al ingreso. La EI relacionada con la asistencia sanitaria incluye las nosoco-

miales (la sintomatología aparece en las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario) y las nosohusuales (cuando el paciente ha estado ingresado en un hospital de agudos 90 días antes del inicio de los síntomas o ha recibido medicación endovenosa o hemodiálisis 30 días antes) [14]. Consideramos cardiopatía predisponente la existencia de alteraciones estructurales cardíacas que aumentan el riesgo de EI, incluyendo la presencia de válvulas protésicas, marcapasos o desfibriladores y valvulopatías nativas o defectos congénitos de riesgo. Para las complicaciones embólicas periféricas o neurológicas fue obligatoria la existencia de pruebas de imagen. Se incluyeron las clases III y IV de la New York Heart Association para la insuficiencia cardíaca como complicación de la enfermedad. La insuficiencia valvular fue aquella de nueva aparición y de grado igual a mayor de 2/4 determinada por ecocardiografía. Como complicaciones anulares se consideraron absceso, pseudoaneurisma y fístula. Para el diagnóstico de insuficiencia renal se consideraron criterios RIFLE [15]. Se tuvieron en cuenta las muertes ocurridas durante el periodo intrahospitalario y hasta los 30 días del alta.

La CMI fue determinada por microdilución en caldo utilizando el sistema comercial VITEK (BioMerieux) y confirmada por E-Test. Para definir la sensibilidad antimicrobiana se utilizaron criterios EUCAST [16], estableciéndose para resistencia a meticilina una CMI a oxacilina >2mg/L, para gentamicina una CMI >1mg/L y para vancomicina una CMI >2mg/L. Consideramos también el grupo con CMI para vancomicina \geq 1mg/L al haberse propuesto previamente como punto de corte de potencial impacto pronóstico.

Análisis estadístico. Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar tras comprobar que las muestras siguen distribución normal, y las diferencias entre grupos se estudiaron con la prueba de la t de Student para datos independientes. Las variables categóricas se presentan como frecuencia absoluta (porcentaje) y se compararon con la prueba de la Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso de ser necesario. Para evaluar la evolución temporal de la resistencia a los antibióticos, dividimos el periodo de estudio en tres quinquenios (2005-2009; 2010-2014 y 2015-2019) y se analizó mediante la Chi cuadrado de tendencias.

Se ajustaron cuatro modelos de regresión logística binaria para determinar los factores asociados a mortalidad, incluyendo en el mismo aquellas variables con un valor de p menor o igual a 0,1 en el análisis univariable. Se atendió especialmente a evitar la colinealidad, ya que las escalas de gravedad incluyen edad, función renal y comorbilidad (salvo SOFA). El modelo con mejor bondad de ajuste, estimada con la prueba de Hosmer y Lemeshow, y mayor capacidad discriminativa (estadístico C) se presenta resumido con odds ratios ajustadas (ORa) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El análisis se efectuó con el paquete estadístico SPSS (versión 20.0).

RESULTADOS

En los 15 años de observación se atendieron 293 casos de

Tabla 1	Sensibilidad antimicrobiana y mortalidad por quinquenio en pacientes con endocarditis por <i>S. aureus</i>			
	2005-2009 n=21 (%)	2010-2014 n=21 (%)	2015-2019 n=22 (%)	p
SARM	8 (38,1)	6 (28,6)	6 (27,3)	0,450
Cepas con CMI ≥ 1 mg/L a vancomicina	1 (4,8)	5 (23,8)	14 (63,6)	< 0,001
Cepas sensibles a gentamicina	20 (95,2)	20 (95,2)	19 (86,4)	0,454
Cepas sensibles a cloxacilina	13 (61,9)	16 (76,2)	16 (72,7)	0,576
Mortalidad Intrahospitalaria	9 (42,9)	13 (61,9)	12 (59,1)	0,294

CMI: concentración mínima inhibitoria; SARM: *S. aureus* resistente a metilina.

El en el hospital. El agente causal más frecuente de los pacientes con cultivo positivo fue *S. aureus*, con 66 infecciones (22,5%). Se dispuso de antibiograma adecuado en 64 casos, los cuales constituyen el grupo de estudio. Treinta y cinco de ellos (54,7%) murieron durante el ingreso.

La tabla 1 muestra la evolución temporal de la resistencia antibiótica y la mortalidad en pacientes con EI por *S. aureus* en función del quinquenio de estudio. Las variaciones en la proporción de casos producidos por SARM y su mortalidad intrahospitalaria no fueron significativas. Si bien la sensibilidad a los antibióticos analizados no sufrió cambios sustanciales, las cepas con CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L sí aumentaron significativamente, pasando de un 4.8% a un 63.6% de casos en el tercer periodo; siendo en todos los casos la CMI a vancomicina menor de 2 mg/L.

Cuando comparamos las características basales de los casos de EI en función de la CMI a vancomicina (tabla 2), comprobamos que en los pacientes con CMI ≥ 1 mg/L el uso de daptomicina fue mayor y la infección sobre marcapasos o desfibrilador fue casi tres veces más frecuente. No hubo, sin embargo, diferencia en cuanto a la gravedad estimada de los pacientes al ingreso, ni existieron diferencias en comorbilidades, proporción de casos con cardiopatía predisponente u otras complicaciones intrahospitalarias, ni en la necesidad de ingreso en unidad de Medicina Intensiva o de cirugía.

Los casos de EI por SARM (tabla 3), presentaron mayor edad y comorbilidades, no tuvieron relación con el uso de drogas por vía parenteral, su proporción de endocarditis nosohsiales casi quintuplicó la de los casos no-SARM, y su mortalidad alcanzó el 70%, frente al 48% de las cepas sensibles.

La tabla 4 muestra las diferencias entre los pacientes que sobrevivieron a la infección y los que no. La edad, comorbilidad y gravedad al ingreso fueron significativamente mayores en los fallecidos, así como las complicaciones propias de la evolución, la localización aórtica y una cifra de creatinina plasmática mayor al ingreso. La endocarditis sobre cavidades derechas, principalmente infección sobre cables de marcapasos o desfibrilador tuvo menor riesgo de muerte.

El análisis de regresión logística (tabla 4) incluyó la localización derecha (ORa= 0,08; IC 95%: 0,01-0,51), el índice de

Charlson ajustado por edad (ORa por punto= 1,30; IC 95%: 1,01-1,69), la creatinina al ingreso (ORa por mg/dL= 1,56; IC 95%= 1,01-2,35), la afectación aórtica (ORa=2,72; IC 95%= 0,45-16,44) y la infección por SAMR (ORa= 3,37; IC 95%= 0,056-19,62). Ni la gravedad al ingreso, ni la resistencia a metilina ni la localización aórtica resultaron variables predictoras significativas.

DISCUSIÓN

No podemos decir que en lo que llevamos de siglo XXI la mortalidad hospitalaria de la EI por *S. aureus* o la proporción de casos producidos por SARM hayan variado significativamente en nuestro hospital, pero han aumentado los que presentan una CMI a vancomicina mayor o igual a 1 mg/L. La comorbilidad y la creatinina sérica al ingreso fueron mayores en los fallecidos, y deben analizarse por separado las endocarditis izquierdas de las derechas por presentar un curso mucho más favorable éstas últimas.

La EI representa un conjunto de enfermedades en cuyo pronóstico pueden ser determinantes las resistencias a los antimicrobianos [17]. *S. aureus* es uno de los agentes causales más comunes y agresivos pero la mayoría de trabajos que han estudiado las resistencias en este microorganismo se refieren a bacteriemias en general, siendo pocos los que contemplan este aspecto en el caso concreto de la endocarditis [2].

En nuestro estudio investigamos la evolución de las resistencias en un hospital universitario durante un periodo de 15 años. Observamos un descenso progresivo en la proporción de SARM desde el 38 al 27%, que no alcanzó significación estadística porque el tamaño muestral es pequeño, pero que es acorde con otros estudios internacionales [18]. Afortunadamente, la resistencia a gentamicina y cloxacilina no parecen haber empeorado, pero el porcentaje de bacterias con CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L aumentó llamativamente.

Los pacientes con endocarditis por SARM y con CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L eran de mayor edad, con mayor comorbilidad y tienen con más frecuencia infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Estos resultados son esperables dada la evolución que ha sufrido la endocarditis en las últimas

Tabla 2	Características de los pacientes con endocarditis por <i>S. aureus</i> en función de la presencia de una CMI a vancomicina alta o no		
	CMI <1 mg/L n= 44 (%)	CMI ≥1 mg/L n= 20 (%)	P
Definitiva (Duke)	42 (95,5)	19 (95,0)	1
Sexo (hombre)	30 (68,2)	14 (70,0)	1
Edad	56,4 ± 16,2	61,4 ± 15,8	0,24
Charlson ajustado	3,6 ± 2,8	5,0 ± 2,9	0,66
APACHE II	13,86 ± 8,20	13,25 ± 9,61	0,81
SAPS II	33,54 ± 19,82	32,70 ± 18,28	0,87
SOFA	4,46 ± 4,51	3,65 ± 4,13	0,50
UDVP	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Hemodializados	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Cardiopatía predisponente	21 (47,7)	9 (45,0)	0,84
Protésica	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Localización			
Aórtica	14 (31,8)	3 (15,0)	
Mitral	13 (29,5)	5 (25,0)	
Mitral y aórtica	2 (4,5)	1 (5,0)	0,48
Tricúspidea	7 (15,9)	3 (15,0)	
Otras	3 (6,8)	2 (10,0)	
Marcapasos	5 (11,4)	6 (30,0)	0,07
SARM	14 (31,8)	6 (30,0)	0,88
Daptomicina	15 (34,1)	13 (65,0)	0,06
Sanitaria	20 (45,5)	12 (60,0)	0,42
Nosocomial	13 (29,5)	10 (50,0)	0,16
Nosohusial	7 (15,9)	2 (10,0)	0,71
Embolia periférica	20 (45,5)	10 (50)	0,29
Complicación neurológica	12 (27,3)	5 (25,0)	0,85
Insuficiencia cardíaca	22 (50,0)	9 (45,0)	0,71
Afectación anular	7 (15,9)	2 (10,0)	0,64
Insuficiencia valvular >2/4	23 (52,3)	9 (45,0)	0,79
Insuficiencia renal	22 (50,0)	9 (45,0)	0,45
Ingreso en UMI	23 (52,3)	9 (45,0)	0,31
Cirugía	18 (40,9)	9 (45,0)	0,76
Exitus	27 (61,4)	8 (40,0)	0,11

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral.; SARM: *S. aureus* resistente a metilicina
UMI: Unidad de Medicina Intensiva.

décadas [19] y concordantes con un reciente trabajo multicéntrico andaluz [2].

En nuestro hospital la mortalidad hospitalaria fue un 23% mayor en las cepas de SARM, pero esta condición dejó de tener impacto cuando se consideran otras variables. Kraker et al.

describen un exceso de mortalidad a los 30 días, con un OR de 1.85, en el caso de las bacteriemias por SARM [3]; pero en el estudio de Hidalgo-Tenorio et al. no hubo diferencias entre sensibles y resistentes a metilicina, salvo una hospitalización más prolongada en las primeras [2]. Cabe destacar que nues-

Tabla 3	Características de los pacientes con endocarditis por <i>S. aureus</i> en función de la resistencia a meticilina		
	SASM n=44 (%)	SARM n= 20 (%)	p
Definitiva (Duke)	42 (95,5)	19 (95,0)	1
Sexo (hombre)	31 (70,5)	13 (65,0)	0,66
Edad	54,8 ± 14,9	65,0 ± 16,8	0,02
Charlson ajustado	3,41 ± 2,68	5,48 ± 2,86	<0,01
APACHE II	13,90 ± 9,12	13,15 ± 7,54	0,73
SAPS II	33,02 ± 20,97	33,8 ± 15,19	0,87
SOFA	4,49 ± 4,75	3,60 ± 3,45	0,41
UDVP	8 (18,2)	0 (0)	0,04
Hemodializados	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Cardiopatía predisponente	22 (50,0)	8 (40,0)	0,46
Protésica	6 (13,6)	2 (10,0)	1
Localización			
Mitral	15 (34,1)	3 (15,0)	0,32
Mitral y aórtica	2 (4,5)	1 (5,0)	
Tricuspídea	7 (15,9)	3 (15,0)	
Marcapasos	8 (18,2)	3 (15,0)	
Otras	4 (9,1)	1 (5,0)	
Aórtica	8 (18,2)	9 (45,0)	0,03
Sanitaria	19 (43,2)	13 (65,0)	0,11
Nosocomial	16 (36,4)	7 (35,0)	0,92
Nosohusial	3 (6,8)	6 (30,0)	0,01
Embolia periférica	23 (52,3)	7 (35,0)	0,20
Complicación neurológica	12 (27,3)	5 (25,0)	0,85
Insuficiencia cardíaca	19 (43,2)	12 (60,0)	0,40
Afectación anular	5 (11,4)	4 (20,0)	0,44
Insuficiencia valvular >2/4	21 (47,7)	11 (55,0)	0,59
Insuficiencia renal	23 (59,0)	8 (44,4)	0,39
Ingreso en UMI	23 (52,3)	9 (45,0)	0,65
Cirugía	20 (45,5)	7 (35,0)	0,43
Exitus	21 (47,7)	14 (70,0)	0,09
Daptomicina	20 (45,5)	8 (40,0)	0,32
Vancomicina	5 (25,0)	23 (52,3)	0,08

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral; UMI: Unidad de Medicina Intensiva.

tra muestra es más reciente (2005–2019) en comparación con el estudio andaluz (1984–2017) y esto podría tener influencia en los resultados dados los cambios del tratamiento médico y quirúrgico en los últimos años. El exceso de mortalidad en las infecciones por SARM se ha atribuido a una mayor vulnerabili-

dad del paciente, a una terapia antibiótica empírica inadecuada y a una menor eficacia de los antibióticos de reserva.

En nuestra serie, una CMI a vancomicina ≥ 1 mg/L parece "protectora" frente a la mortalidad, pero sin significación estadística. Aunque este resultado es común a la serie andaluza [2],

Tabla 4	Diferencias entre los pacientes con infección por <i>S. aureus</i> que sobrevivieron o no					
	Exitus			Modelo logístico		
	Sí n=35	No n=29	p	Variable dep.: Exitus		
			ORa	IC95%	P	
Sexo (hombre)	23 (65,7)	21 (72,4)	0,56			
Edad	64,34±14,23	50,24±15,06	<0,01			
Charlson ajustado	4,81 ± 2,68	3,17 ± 2,90	0,02	1,30	1,01-1,69	0,04
APACHE II	17,35 ± 9,34	9,34 ± 5,01	<0,001			
SAPS II	42,47±20,70	22,48 ± 9,38	<0,001			
SOFA	5,82 ± 4,86	2,31 ± 2,75	0,001			
El derecha*	7 (20,0)	17 (58,6)	<0,01	0,08	0,01-0,51	<0,001
Aórtica	16 (45,7)	4 (13,8)	<0,01	2,72	0,45-16,44	0,28
Nosocomial	12 (34,3)	11 (37,9)	0,76			
Nosohusial	6 (17,1)	3 (10,3)	0,49			
Complicaciones neurológicas	13 (13,1)	4 (13,8)	0,03			
Complicaciones anulares	6 (17,1)	3 (10,3)	0,44			
Rechazado cirugía**	5 (14,3)	3 (10,3)	0,64			
Insuficiencia cardíaca	24 (68,6)	8 (27,6)	<0,01			
Desarrollo de insuficiencia renal	24 (80,0)	7 (25,9)	<0,01			
Creatinina al ingreso	2,78 ± 3,03	1,54 ± 1,59	0,05	1,56	1,01-2,35	0,04
SARM***	14 (40,0)	6 (20,7)	0,09	3,37	0,06-19,62	0,19
CMI vancomicina ≥ 1 mg/L	8 (22,9)	12 (41,4)	0,11			
Vancomicina	13 (37,1)	15 (51,7)	0,37			
Daptomicina	19 (54,3)	9 (31,0)	0,09			
Protésica	6 (17,1)	2 (6,9)	0,27			

*El derecha: endocarditis en cavidades derechas; **Rechazado cirugía: teniendo indicación quirúrgica, no se realizó; ***SARM: *S aureus* resistente a metilicina; CMI: concentración mínima inhibitoria.

Modelo logístico: prueba de Hosmer-Lemeshow $p = 0,11$; estadístico C = 0,90.

debe considerarse con cautela la posible interacción con otros factores. Así, por ejemplo, nuestros pacientes con CMI ≥ 1 mg/L tenían tres veces más infección sobre marcapasos o desfibrilador implantable, siendo la endocarditis derecha de un pronóstico considerablemente más favorable que la izquierda; es posible, además, que la CMI deba ser más alta para que tenga repercusión sobre la evolución de los enfermos. Existen metaanálisis que muestran un aumento de mortalidad cuando la CMI es ≥ 2 mg/L, y un incremento en el fallo de tratamiento cuando es $\geq 1,5$ mg/L [4].

La mortalidad en la endocarditis por *S. aureus* fue llamativamente alta y se relacionó principalmente con la comorbilidad de los pacientes (que por otra parte es un factor predisponente) y la afectación izquierda. Lógicamente, los pacientes que fallecen tienen una mayor gravedad al ingreso, y anteriormente habíamos comprobado que las escalas empleadas en las

unidades de medicina intensiva tienen capacidad predictiva de muerte en los pacientes con endocarditis [20]. Sólo nos cabe insistir en que debemos ser cautelosos en las infecciones estafilocócicas por la gran amenaza que suponen.

Son varias las limitaciones de nuestro trabajo. Se trata en primer lugar de un estudio observacional en un único centro, por lo que la pericia de sus profesionales puede influir en los resultados y no ser extrapolables a otros medios. Por otra parte, el tamaño muestral es pequeño y reduce la potencia estadística hasta el punto de que en algunos casos las diferencias entre grupos son grandes, pero no pueden reconocerse como significativas.

Como conclusión podemos decir que en nuestro hospital ha habido un incremento de los casos de endocarditis por *S. aureus* que presentan una CMI para vancomicina ≥ 1 mg/L. El tamaño de la serie de casos nos impide corroborar que haya disminuido

la resistencia a meticilina, pero comprobamos que estas cepas se relacionan con la asistencia sanitaria y afectan más a los pacientes con mayor comorbilidad. No es la gravedad de los pacientes al ingreso sino su mayor comorbilidad lo que se relaciona con la resistencia a meticilina. La resistencia a los antibióticos no parece jugar un papel decisivo en la mortalidad hospitalaria.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Esteban M, Carballo Arzola L, Miranda-Montero S, Farras-Villalba M, Medina-García JA, Ode Febles J. Cumplimiento de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y morbimortalidad por endocarditis infecciosa. *Rev Clin Esp.* 2016; 216: 15-18. doi: 10.1016/j.rce.215.07.008.
- Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Martínez-Marcos FJ, Plata-Ciezar A, De La Torre-Lima J, López-Cortés LE, et al. Clinical and prognostic differences between methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *BMC Infectious Diseases.* 2020; 20: 160-171. doi: 10.1186/s12879-020-4895-1.
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 1598-05. doi: 10.1128/AAC.01157-10.
- van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 755-71. doi: 10.1093/cid/cir935.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 193-00. doi: 10.1086/524667.
- Pericàs JM, Messina JA, Garcia-de-la-Mària C, Park L, Sharma-Kuinkel BK, Marco F, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* left-sided infective endocarditis treated with antistaphylococcal β -lactam antibiotics: a prospective cohort study by the international collaboration on endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 544-49. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.017.
- Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 203-18. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4.
- Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 559-70. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.082.
- Lakkas L, Serim BD, Fotopoulos A, Iakovou I, Doumas A, Korkmaz U, et al. Infection of cardiac prosthetic valves and implantable electronic devices: early diagnosis and treatment. *Acta Cardiol.* 2020; :1-7. doi:10.1080/00015385.2020.1761594
- Charlson M, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83. doi: 10.1016/001-9681(87)90171-8.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-29. doi: 10.1097/00003465-198603000-00013.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicentre study. *JAMA.* 1993; 20: 2957-63. doi: 10.1001/jama.270.24.2957.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the working group on sepsis related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-10. doi: 10.1007/BF01709751.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: *The International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study.* *Arch Intern Med.* 2009; 169:463-73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care Med.* 2004; 8: 204-12. doi: 10.1186/cc2872.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Disponible en <http://www.eucast.org>. (última consulta el 15 de junio de 2020).
- Wang A, Gace JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis. A review. *JAMA.* 2018; 320: 72-83. doi: 10.1001/jama.2018.7596.
- Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations – a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical Care.* 2017; 21: 211-20. doi: 10.1186/s13054-017-1801-3.
- Ortega-Loubon C, Muñoz-Moreno MF, Andrés-García I, Álvarez FJ, Gómez-Sánchez E, Bustamante-Manguira J, et al. Nosocomial vs community-acquired infective endocarditis in Spain: location, trends, clinical presentation, etiology, and survival in the 21st Century. *J Clin Med.* 2019; 8: 1755. doi: 10.3390/jcm8101755.
- Miranda-Montero S, Rodríguez-Esteban M, Álvarez-Acosta L, Lubillo-Montenegro S, Pérez-Hernández H, Llorens-León R. Endocarditis infecciosa en la Unidad de Medicina Intensiva. *Med Intensiva.* 2012; 36: 460-66. doi: 10.1016/j.medin.2012.02.001.