



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA ASOCIADA A
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: GENESIS SCARLETH MALDONADO ALDAZ

NAYELI VICENTA NAVARRETE SUAREZ

DIRECTOR: CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA ASOCIADA A BACTERIAS
GRAM NEGATIVAS RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: GENESIS SCARLETH MALDONADO ALDAZ

NAYELI VICENTA NAVARRETE SUAREZ

DIRECTOR: CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESA

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Genesis Scarleth Maldonado Aldaz portadora de la cédula de ciudadanía N° **1900896984**.

Declaro ser el autor de la obra: **“Endocarditis infecciosa asociada a bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **08 de octubre de 2026**



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**GENESIS SCARLETH
MALDONADO ALDAZ**

.....
Genesis Scarleth Maldonado Aldaz

C.I. 1900896984

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Nayeli Vicenta Navarrete Suárez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0850238437**. Declaro ser el autor de la obra: **“Endocarditis infecciosa asociada a bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **08 de octubre de 2026**



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**NAYELI VICENTA
NAVARRETE SUAREZ**

.....
Nayeli Vicenta Navarrete Suárez

C.I. 0850238437

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

DR. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **"Endocarditis infecciosa asociada a bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos: revisión sistemática"**, realizado por: **Genesis Scarleth Maldonado Aldaz, Nayeli Vicenta Navarrete Suárez** con documentos de identidad: N° **1900896984**, N° **0850238437** previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, **08 de octubre de 2026**



Firmado electrónicamente por:
**CRISTOBAL IGNACIO
ESPINOZA DIAZ**

.....
DR. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ

1104105216

DIRECTOR/TUTOR

AGRADECIMIENTO

La realización de esta tesis ha sido un proceso de aprendizaje, dedicación y esfuerzo, en el que hemos tenido la oportunidad de crecer tanto en el ámbito académico como personal. Por ello, queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a quienes nos acompañaron y brindaron su apoyo durante este camino.

En primer lugar, agradecemos profundamente a nuestro tutor, Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, por su orientación, paciencia y compromiso durante el desarrollo de esta investigación. Sus conocimientos, recomendaciones y acompañamiento fueron fundamentales para guiarnos en cada etapa del proceso y ayudarnos a fortalecer nuestro trabajo.

A nuestras familias, les expresamos una gratitud especial por su paciencia, comprensión y apoyo incondicional. Gracias por acompañarnos durante las largas jornadas de estudio, por alentarnos en los momentos de cansancio y dificultad, y por confiar siempre en nuestras capacidades. Su cariño y motivación fueron una parte esencial para alcanzar esta meta.

Asimismo, agradecemos a todas aquellas personas que, de manera directa o indirecta, nos brindaron una palabra de ánimo, un consejo o su compañía durante este proceso. Cada muestra de apoyo fue valiosa y contribuyó a que pudiéramos avanzar con perseverancia y dedicación.

Finalmente, queremos agradecer la oportunidad de haber compartido este proceso juntas, por el compromiso, la paciencia y el esfuerzo que nos permitieron superar los desafíos y culminar satisfactoriamente esta etapa de nuestra formación.

A todos quienes nos acompañaron en este camino, nuestro más sincero agradecimiento por ser parte de este logro.

DEDICATORIA

A Dios, por acompañarme a lo largo de este camino, darme fortaleza en los momentos de incertidumbre y permitirme mantener la fe cuando las dificultades parecían hacerse más grandes. Gracias por guiar mis pasos, darme la sabiduría necesaria para seguir adelante y permitirme alcanzar una meta que alguna vez fue solo un sueño.

A mis padres, Rodrigo Maldonado y Magna Aldaz, por ser mi mayor fortaleza, mi refugio y uno de los pilares más importantes de mi vida. Gracias por cada sacrificio, por su amor incondicional, por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba y por enseñarme, con su ejemplo, que con esfuerzo y perseverancia es posible alcanzar aquello que nos proponemos. Este logro también es de ustedes.

A mis hermanos, Ricardo y David Maldonado, por acompañarme en cada etapa de mi vida, por su cariño, sus palabras y por compartir conmigo tantos momentos que hicieron más llevadero este camino. Gracias por ser parte de mi vida y por estar presentes en este capítulo tan importante.

A mi abuela, Isabel Aldaz, por su amor, sus enseñanzas y por ser parte de esas raíces que me han ayudado a crecer y a convertirme en la persona que soy. Gracias por cada muestra de cariño y por acompañarme, de una manera tan especial, durante este recorrido.

A todas las personas que, de una u otra manera, hicieron posible que este sueño se convirtiera en realidad; a quienes estuvieron presentes, me brindaron una palabra de aliento, un consejo, una sonrisa o simplemente creyeron en mí. Cada gesto de apoyo fue importante y forma parte de este logro.

Hoy dedico este trabajo con profunda gratitud a todos ustedes, porque detrás de esta meta hay amor, esfuerzo, sacrificios y muchas personas que caminaron conmigo. Este logro es mío, pero también lleva un pedacito de cada uno de ustedes.

Génesis Scarleth Maldonado Aldaz

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen de Guadalupe, por acompañarme durante este camino, darme fortaleza en los momentos de incertidumbre y permitirme encontrar esperanza cuando las cosas se volvieron difíciles. Gracias por iluminar mis pasos y sostenerme hasta alcanzar esta meta.

A mis padres, Wilson Navarrete e Isabel Suárez, por ser mi mayor ejemplo de amor, esfuerzo y perseverancia. Gracias por creer en mí, por cada sacrificio realizado, por sus consejos y por estar presentes incluso en aquellos momentos en los que las palabras no eran necesarias. Todo lo que hoy alcanzo lleva una parte de ustedes.

A mis abuelos, Alfredo Navarrete, Matilde Navarrete, Meibol García y Antonio Suárez, por el cariño, las enseñanzas y los valores que han dejado en mi vida. Gracias por ser parte de mis raíces y por regalarme recuerdos y aprendizajes que llevaré conmigo siempre.

A mi tía Verónica Suárez, por su cariño, apoyo y por estar presente en momentos importantes de mi vida. Y a Nayleth Reyes, por compartir conmigo este camino, por las conversaciones, las risas, el apoyo y por hacer que muchos momentos difíciles se sintieran un poco más fáciles.

Y, por supuesto, a mis compañeros de cuatro patas, que sin entender absolutamente nada de tesis, revisiones sistemáticas ni fechas de entrega, estuvieron ahí para brindarme ese apoyo emocional que solo ellos saben dar. Gracias por las noches de compañía, por recibirme con alegría y por recordarme que también era necesario hacer una pausa y respirar.

A cada persona que de alguna manera contribuyó a que este sueño se hiciera realidad, mi más profundo agradecimiento. Este logro representa mucho más que la culminación de una etapa académica; representa años de esfuerzo, personas que estuvieron a mi lado y un sueño que hoy puedo mirar con orgullo y gratitud.

Nayeli Vicenta Navarrete Suárez

Endocarditis infecciosa asociada a bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos: revisión sistemática.

RESUMEN

Introducción: La endocarditis es una infección grave, capaz de producir destrucción valvular, complicaciones embólicas y falla orgánica. En los últimos años, el aumento de bacilos Gramnegativos con resistencia a carbapenémicos ha generado un nuevo escenario para esta enfermedad, debido a su creciente presencia en entornos asistenciales y a las dificultades diagnósticas y terapéuticas que pueden implicar si se presenta en agentes etiológicos. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica disponible sobre la endocarditis infecciosa causada por bacterias Gramnegativas resistentes a carbapenémicos, aportando bases para la comprensión y manejo integral de esta entidad emergente en la práctica médica. **Métodos:** Revisión sistemática PRISMA 2020 de estudios de cohorte publicados 2015–2025 en adultos con endocarditis infecciosa confirmada, comparando etiología por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos. **Resultados:** Los bacilos Gram negativos resistentes a los carbapenémicos constituyeron alrededor del 1,1% de todas las endocarditis y el 11% en una serie de endocarditis causadas por Gram negativos, se documentó una elevada incidencia de prótesis, con una tasa de mortalidad intrahospitalaria entre el 5% y 36,5%. Existe una correlación entre la resistencia avanzada, la persistente bacteriemia y la ausencia de intervención quirúrgica, junto con el riesgo de resistencia durante el tratamiento. **Conclusiones:** Se observó que esta endocarditis es infrecuente, pero de alta gravedad clínica, asociada a contextos hospitalarios complejos y exposición a procedimientos o material protésico. El desenlace depende de la fragilidad, comorbilidades y un abordaje antimicrobiano individualizado con vigilancia microbiológica estrecha.

Palabras clave: carbapenemasas, endocarditis, infecciones bacterianas, prótesis valvulares, resistencia bacteriana a fármacos

*Infective Endocarditis Associated with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: A
Systematic Review*

ABSTRACT

Introduction: Endocarditis is a serious infection capable of causing valvular destruction, embolic complications, and organ failure. In recent years, increasing resistance of Gram-negative bacilli to carbapenems has created a new scenario for this disease because of their growing presence in healthcare settings and the diagnostic and therapeutic challenges that may arise when they act as etiological agents. **Objective:** To analyze the available scientific evidence on infective endocarditis caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, providing a basis for the understanding and comprehensive management of this emerging entity in medical practice. **Methods:** A PRISMA 2020 systematic review of cohort studies published from 2015 to 2025 involving adults with confirmed infective endocarditis, comparing the etiology of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. **Results:** Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli accounted for approximately 1.1% of all cases of endocarditis and 11% of cases in a series of endocarditis caused by Gram-negative. A high incidence of prosthetic was documented, with an in-hospital mortality rate ranging from 5% to 36.5%. A correlation was identified between advanced resistance, persistent bacteremia, and the absence of surgical intervention, along with the risk of resistance developing during treatment. **Conclusions:** It was observed that this type of endocarditis is uncommon but associated with high clinical severity, complex hospital settings, and exposure to procedures or prosthetic material. Outcomes depend on frailty, comorbidities, and an individualized antimicrobial approach with close microbiological monitoring.

Keywords: carbapenemases, endocarditis, bacterial infections, prosthetic heart valves, bacterial drug resistance

ÍNDICE

RESUMEN	I
ABSTRACT	VII
CAPITULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema.....	3
1.2 Justificación	3
1.3 Pregunta de investigación	4
1.4 Objetivos.....	5
CAPITULO II.....	6
2. Marco teórico.....	6
2.1 Fisiopatología valvular y biopelícula de la Endocarditis	6
2.2 Diagnóstico clínico–microbiológico	7
2.3 Agentes etiológicos implicados	8
2.4 Mecanismos de resistencia a carbapenémicos y métodos de detección.....	10
2.5 Farmacocinética y farmacodinamia en vegetaciones	12
2.6 Estrategias antimicrobianas racionales en cepas resistentes.....	13
2.8 Control del foco e indicaciones de cirugía	17
2.9 Factores pronósticos y desenlaces.....	17
CAPITULO III	19
3. METODOLOGÍA	19
3.1 Diseño de estudio	19
3.2 Criterios de elegibilidad.....	19
3.3 Fuentes de información	20
3.4 Estrategias de búsqueda.....	20
3.5 Selección de los estudios	21
3.6 Proceso de selección de los estudios	22

3.7 Proceso de extracción de los datos.....	22
3.8 Lista de los datos.....	23
3.9 Evaluación del riesgo de calidad de los estudios individuales	24
Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales	24
3.10 Medidas de efecto.....	24
3.11 Medidas de síntesis.....	25
3.12 Evaluación de la calidad de la evidencia	25
CAPITULO IV	31
4. RESULTADOS	31
4.1 Tabla de matriz de estudios	31
Análisis:.....	37
5. DISCUSIÓN	37
6. CONCLUSIONES	42
7. BIBLIOGRAFÍA	44
8. ANEXOS.....	50

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa constituye una infección del endocardio valvular de alta complejidad biológica, caracterizada por la adhesión microbiana al endotelio, la formación de biopelícula y una respuesta inflamatoria que favorece el remodelado tisular, en este contexto, la implicación de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos adquiere especial relevancia debido a su capacidad de persistir y organizarse sobre el sustrato valvular, lo que puede modificar la expresión clínica y la respuesta al tratamiento; en consecuencia, la evaluación diagnóstica y terapéutica debe ir más allá del reconocimiento de la especie e integrar la comprensión de la dinámica del patógeno en el microambiente valvular, incluyendo la penetración de antimicrobianos, la carga bacteriana y la interacción con la respuesta inmunitaria del huésped (1).

La resistencia a carbapenémicos introduce una restricción funcional que afecta el abordaje clínico y la farmacología aplicada. La producción de carbapenemasas, las alteraciones de permeabilidad de membrana y la activación de bombas de eflujo actúan de forma concomitante y reducen la actividad efectiva de los antibióticos en el foco, especialmente si el inóculo es alto y la tasa de crecimiento es baja. En estas condiciones, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, adquieren centralidad práctica, pues la exposición intravegetación y no la concentración plasmática es la que determina la probabilidad de erradicación en un tejido con barreras físicas y bioquímicas propias (1).

La endocarditis infecciosa se considera una entidad de baja frecuencia, con una incidencia anual aproximada de 2,00 por 100.000 habitantes, debido a factores de riesgo, comorbilidades, tales como sexo masculino, la edad avanzada, hipertensión 31%, diabetes 20%, cardiopatías 20,1% y demencia 4%, además de condiciones predisponentes como la presencia de marcapasos 1,3% y el antecedente de endocarditis previa 14%, de acuerdo con la referencia 2, cuyo enlace debe incorporarse en la bibliografía para sustentar estos datos de forma verificable (2).

Se ha estimado una mortalidad intrahospitalaria de 31,3% en endocarditis infecciosa, por lo que las causas de muerte se han atribuido con mayor frecuencia al shock séptico en alrededor de un tercio de los casos y a la insuficiencia cardíaca 23,8%, además de complicaciones embólicas 21,4%, y en cuadros de evolución prolongada la coexistencia de enfermedad respiratoria crónica como EPOC y tales como embolias en el sistema nervioso central o insuficiencia valvular se han vinculado con peor pronóstico, mientras que en la endocarditis causada por bacilos Gram

negativos no HACEK se han descrito con mayor frecuencia *Escherichia coli* 28%, *Pseudomonas aeruginosa* 13% y *Klebsiella spp.* 9% (3).

El biofilm presenta una matriz extracelular que limita la penetración de antimicrobianos, promueve estados metabólicos de baja replicación y favorece la aparición de subpoblaciones tolerantes o persistentes. La arquitectura de la vegetación, depósitos fibrino-plaquetarios, microgradientes de oxígeno y pH, microtrombosis, las cuales establecen nichos con farmacodinamia distinta a la sistémica y modula, además, la interacción con el sistema inmune. El desacople entre dosis administrada y concentración útil en el foco explica fracasos terapéuticos pese a esquemas que resultarían adecuados en otros escenarios infecciosos sin biopelícula ni alta carga bacteriana (4).

La resistencia a carbapenémicos en bacilos Gram negativos es un fenómeno multifactorial. Puede sostenerse en carbapenemasas, en mecanismos no enzimáticos que, combinados, elevan las CIM por encima de puntos de corte clínicos. En la endocarditis, estos mecanismos operan además dentro de la vegetación y del biofilm, si el “inoculum effect” y la difusión limitada del fármaco amplifican la resistencia funcional (4).

Con este enfoque, la práctica clínica se sustenta en tres ejes que requieren integración; el conocimiento microbiológico del patógeno, los principios de farmacocinética y farmacodinamia, y la evaluación anatómica y funcional de la válvula, por consiguiente, la selección de combinaciones con potencial sinérgico, el uso de infusiones prolongadas o continuas cuando aporten beneficio, la vigilancia de la exposición efectiva al antibiótico y la consideración temprana de cirugía para el control del foco se articulan como componentes de una misma estrategia, asimismo, en la endocarditis por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, la toma de decisiones terapéuticas debe reflejar la dinámica biológica del proceso infeccioso para favorecer conductas clínicas coherentes y reproducibles, en este sentido, la presente revisión sistemática tiene como propósito analizar la evidencia científica disponible sobre la endocarditis infecciosa causada por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos y aportar bases para su comprensión y manejo integral en la práctica médica (4).

El pronóstico en la endocarditis Infecciosa causada por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, se enfoca al estado inicial del paciente. Se debe tener en cuenta factores asociados, tales como, edad avanzada, insuficiencia renal crónica, cirrosis, diabetes e inmunosupresión. El riesgo de afección de válvulas protésicas, dispositivos intracardiacos incrementan la bacteriemia persistente; si no es posible retirar el material o controlar el foco, la probabilidad de alcanzar curación microbiológica se reduce de manera sustantiva (21).

1.1 Planteamiento del problema

La endocarditis infecciosa por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos se asocia a elevada gravedad y puede comprometer la vida y la función cardíaca en un tiempo clínicamente crítico, debido a que la infección puede localizarse en válvulas nativas o protésicas, favorecer la formación de biopelícula y sostener bacteriemias persistentes; en consecuencia, las vegetaciones pueden ocasionar daño del aparato valvular y precipitar insuficiencia cardíaca, fenómenos embólicos y disfunción multiorgánica, además de incrementar la necesidad de estancias prolongadas en UCI y de intervenciones complejas; asimismo, el curso clínico repercute en la funcionalidad y el bienestar del paciente por el dolor y la incertidumbre asociados al proceso, por lo que la persistencia del inóculo y la limitación de opciones terapéuticas efectivas frente a la resistencia condicionan la evolución (3).

El abordaje actual se enfrenta a límites concretos. La resistencia a carbapenémicos invalida rutas de tratamiento tradicionalmente seguras y obliga a recurrir a combinaciones cuyo beneficio depende de una exposición efectiva dentro de la vegetación, no siempre alcanzable. La matriz del biofilm dificulta la penetración del antibiótico, las subpoblaciones tolerantes prolongan la bacteriemia y la toxicidad de algunos esquemas reduce el margen para intensificar la terapia. La cirugía, decisiva para controlar el foco en casos seleccionados, llega tarde o no es factible en contextos de inestabilidad hemodinámica o de acceso limitado a equipos de alta complejidad. El resultado es una secuencia clínica tiempo-dependiente en la que la oportunidad de intervenir con sentido se estrecha con rapidez (3).

A esta complejidad biológica se añaden limitaciones del sistema sanitario que pueden incrementar el riesgo clínico, dado que la evidencia específica continúa concentrándose en series pequeñas, la caracterización genotípica de la resistencia no siempre se encuentra disponible de forma oportuna, el acceso a antimicrobianos de uso reciente es heterogéneo y la articulación entre infectología, cardiología, microbiología y cirugía cardíaca puede variar según el nivel de atención; en consecuencia, la ausencia de una respuesta integrada en los componentes diagnósticos, terapéuticos y organizativos puede favorecer decisiones tardías y desenlaces potencialmente prevenibles, por lo cual se justifica abordar el problema mediante un marco que vincule la biología de la resistencia, la farmacología aplicada a la biopelícula y circuitos asistenciales capaces de optimizar el control temporal del proceso y de sostener una supervivencia con mejor calidad (4).

1.2 Justificación

El estudio de esta patología resulta pertinente debido a que su manejo hospitalario se asocia con una carga económica relevante, en la medida en que suele requerir estancias prolongadas y, en un

subgrupo de pacientes, intervenciones quirúrgicas complejas como el reemplazo valvular protésico, por lo que, aunque los costos varían según el país y el sistema de salud, la atención integral demanda recursos diagnósticos y terapéuticos de alto impacto, incluyendo la confirmación etiológica mediante hemocultivos y la evaluación estructural por ecocardiografía para identificar complicaciones y orientar un esquema antimicrobiano adecuado; además, al tratarse de una entidad que exige coordinación multidisciplinaria sostenida, los costos tienden a incrementarse (5).

La relevancia social de la endocarditis infecciosa se evidencia en la necesidad de cuidados críticos, en la prolongación de la hospitalización y en el riesgo de secuelas funcionales vinculadas con eventos embólicos, junto con costos que tensionan a las familias y a los servicios de salud, por lo que este impacto puede intensificarse en escenarios con limitaciones para el diagnóstico microbiológico y molecular y para el acceso oportuno a antimicrobianos activos frente a patógenos resistentes; asimismo, el abordaje se alinea con la Ley Orgánica de Salud del Ecuador, que define la salud como un derecho humano y asigna al Estado y a la autoridad sanitaria responsabilidades de rectoría, formulación de políticas y participación en investigación y desarrollo de ciencia y tecnología en salud, de modo que la producción de evidencia aplicable orienta las decisiones clínicas y contribuye a la equidad en el acceso a intervenciones efectivas (5).

La relevancia científica reside en preguntas todavía abiertas: magnitud y condiciones de la sinergia antibiótica en cepas resistentes, utilidad de infusiones prolongadas o continuas según parámetros PK/PD en vegetaciones, criterios para el momento quirúrgico y valor clínico de la genotipificación de carbapenemasas para guiar el tratamiento. La literatura disponible es dispersa y de tamaño muestral reducido; por eso, una revisión sistemática siguiendo PRISMA 2020 permite sintetizar resultados, estimar la incertidumbre y proponer líneas de investigación traslacional y de optimización antimicrobiana que se traduzcan en protocolos operativos (6).

Abordar esta entidad permite fortalecer el razonamiento clínico al precisar la selección del antimicrobiano, la optimización de la exposición terapéutica y la oportunidad de intervención valvular, por lo cual se favorece una toma de decisiones más consistente en escenarios de alta complejidad; además, el proyecto se adscribe a la Universidad Católica de Cuenca en la línea institucional LI 12 Salud y bienestar por ciclos de vida y, de manera específica, en la sublínea 2 Vigilancia epidemiología y control de enfermedades transmisibles y no transmisibles (5).

1.3 Pregunta de investigación

La formulación de la pregunta de investigación se basa en el acrónimo PEO (población, exposición y resultados). En este marco, la pregunta de investigación es:

En adultos con endocarditis infecciosa, ¿la etiología por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos se asocia con peores desenlaces clínicos y menor tasa de curación microbiológica?

P (Población): Personas adultas (≥ 18 años) con endocarditis infecciosa (válvula nativa o protésica) confirmada por criterios de Duke (modificados) en atención hospitalaria.

E (Exposición): Etiología por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (definidos por CLSI/EUCAST o por detección de carbapenemasa).

O (Resultados): Desenlaces clínicos y microbiológicos: mortalidad (intrahospitalaria/30–90 días), fracaso clínico, sexo, bacteriemia persistente, necesidad de cirugía valvular, eventos embólicos, recaída/recurrencia y curación microbiológica.

1.4 Objetivos

Objetivo General

Analizar la evidencia científica disponible sobre la endocarditis infecciosa causada por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos, aportando bases para la comprensión y manejo integral de esta entidad emergente en la práctica médica.

Objetivos específicos

- Analizar la calidad metodológica de los estudios que detallan la endocarditis infecciosa por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos.
- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población con endocarditis infecciosa por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos.
- Identificar los factores clínicos que influyen en el pronóstico y mortalidad de los pacientes con endocarditis infecciosa por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos, en las comorbilidades o la necesidad de intervención quirúrgica.

CAPITULO II

2. Marco teórico

2.1 Fisiopatología valvular y biopelícula de la Endocarditis

La endocarditis suele originarse sobre un endotelio valvular previamente lesionado por turbulencia del flujo, prótesis o dispositivos, debido a que esta alteración expone la matriz subendotelial y activa la hemostasia con participación de plaquetas y coagulación, lo que favorece la conformación de un entramado de fibrina y plaquetas que actúa como sustrato para la colonización microbiana; en este contexto, el endotelio activado incrementa la expresión de moléculas de adhesión y la captación de multímeros del factor de von Willebrand, por lo cual se generan microtrombos estériles que, ante episodios de bacteriemia, pueden evolucionar hacia vegetaciones; así, la lesión resultante no se limita a un coágulo infectado, sino que constituye una estructura organizada con arquitectura propia, perfusión periférica limitada y microambientes donde la penetración de antibióticos y el acceso de células inmunitarias pueden ser insuficientes (5).

La fijación bacteriana constituye un segundo elemento crítico en la patogénesis, debido a que los bacilos Gram negativos utilizan adhesinas y estructuras superficiales que facilitan su anclaje al trombo valvular y a las plaquetas activadas, incluyendo fimbrias tipo 1 y 3, autotransportadores y porinas en Enterobacterales, además de pili tipo IV, flagelo y proteínas de membrana externa en *Pseudomonas aeruginosa*; asimismo, las interacciones mediadas por fibrinógeno y por el factor de von Willebrand estabilizan la unión en condiciones de alto cizallamiento; una vez establecida la adhesión, se inicia la síntesis de exopolisacáridos como alginato y los polímeros Pel y Psl en *Pseudomonas*, junto con celulosa y ácido colánico en Enterobacterales, lo que favorece la conformación de biopelícula y, por ende, la coordinación de la maduración del consorcio y la expresión de factores de virulencia mediante la detección de quórum (7).

Dentro de la vegetación se establecen microambientes con gradientes de oxígeno, pH y nutrientes que favorecen estados de bajo metabolismo y la aparición de subpoblaciones persistentes. La matriz del biofilm restringe la difusión de antimicrobianos, secuestra cationes y puede concentrar enzimas inactivadoras (incluidas β -lactamasas), mientras el inóculo elevado potencia el “inoculum effect”, especialmente frente a β -lactámicos. En cepas resistentes a carbapenémicos, la suma de carbapenemasas, pérdida de porinas y bombas de eflujo se superpone a esta tolerancia intrínseca del biofilm, de modo que los parámetros PK/PD requeridos para eficacia ($fT > MIC$ o AUC/MIC) son más difíciles de alcanzar en el foco que en el compartimento plasmático. La consecuencia práctica es una brecha entre la potencia “in vitro” y el rendimiento “in situ” (7).

Esta organización tisular contribuye a la embolización y condiciona la respuesta terapéutica, debido a que vegetaciones con alta carga bacteriana y arquitectura frágil pueden fragmentarse, con embolización sistémica hacia territorio cerebral y esplénico en compromiso de válvulas izquierdas, o hacia la circulación pulmonar cuando afecta cavidades derechas; en este proceso, la compactación plaquetaria, la degradación enzimática de la fibrina y el crecimiento de la biopelícula modulan la friabilidad del material infeccioso; por consiguiente, la bacteriemia persistente, la presencia de vegetaciones grandes o móviles y los signos de daño estructural sugieren que el control del foco no siempre se logra únicamente con antibióticos, por lo que la optimización de la exposición antimicrobiana mediante infusiones prolongadas y combinaciones con potencial sinérgico, junto con la valoración temprana de cirugía cuando esté indicada, se alinean con la biología de la vegetación y su biopelícula (7).

2.2 Diagnóstico clínico–microbiológico

El abordaje diagnóstico se fundamenta en los criterios de Duke modificados, los cuales integran hallazgos clínicos, microbiológicos e imagenológicos para estimar la probabilidad de endocarditis infecciosa; en los criterios mayores se incluye la positividad de hemocultivos con microorganismos compatibles y la evidencia de afectación endocárdica demostrada por imagen, como vegetación, absceso, dehiscencia protésica o perforación, mientras que los criterios menores consideran condiciones predisponentes como prótesis, dispositivos, uso de catéteres o valvulopatía, además de fiebre, fenómenos vasculares e inmunológicos y microbiología no concluyente; en la práctica, el diagnóstico adquiere mayor solidez cuando existe convergencia de datos, particularmente ante bacteriemia documentada por bacilos Gram negativos y hallazgos de lesión valvular o perianular compatibles en estudios de imagen (8).

La ecocardiografía constituye el eje de la evaluación estructural, debido a que el estudio transtorácico permite identificar vegetaciones móviles, regurgitación aguda y compromiso hemodinámico, mientras que la ecocardiografía transesofágica presenta mayor sensibilidad, en especial ante válvulas protésicas y dispositivos intracardiacos o cuando existe sospecha de complicaciones como abscesos, pseudoaneurismas o dehiscencia; además de contribuir a la confirmación diagnóstica, estos estudios aportan variables pronósticas, entre ellas el tamaño y la movilidad de la vegetación y la magnitud del daño valvular, las cuales orientan la oportunidad de la intervención quirúrgica (8).

En prótesis y dispositivos, las técnicas metabólicas agregan valor. La Tomografía por emisión de positrones (PET/CT con 18F-FDG) permite diferenciar inflamación posquirúrgica de infección activa si ha transcurrido un tiempo razonable desde el implante, aumenta la sensibilidad diagnóstica de la endocarditis protésica y permite detectar focos embólicos o metastásicos fuera

del corazón. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT/CT) con leucocitos marcados es una alternativa útil si la PET/CT no está disponible o el caso requiere mayor especificidad (9).

La confirmación etiológica por métodos microbiológicos resulta indispensable y orienta la selección terapéutica, por lo que se recomienda obtener, idealmente antes de iniciar antibióticos, al menos tres juegos de hemocultivos a partir de venopunciones separadas, con volumen adecuado y espaciados en el tiempo para optimizar el rendimiento; en el caso de bacilos Gram negativos, la bacteriemia suele ser sostenida, y si existió exposición previa a antimicrobianos puede requerirse el uso de frascos con resinas, incubación prolongada o pruebas moleculares complementarias; una vez aislado el patógeno, la caracterización del fenotipo de resistencia y, cuando sea posible, la identificación de genes de carbapenemasa como KPC, NDM, OXA 48 tipo, VIM o IMP aportan información relevante para definir combinaciones y estimar el potencial de sinergia; además, tras la cirugía, los cultivos e histopatología de válvula o del material protésico incrementan la confirmación etiológica, y la PCR de 16S ARNr o técnicas metagenómicas pueden esclarecer episodios con cultivos negativos asociados a antibióticos previos (9).

El diagnóstico diferencial con el grupo HACEK requiere una consideración específica, debido a que, aunque corresponden a bacilos Gram negativos, *Haemophilus* y especies *Haemophilus* like, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella* muestran un perfil clínico y microbiológico particular, con mayor exigencia nutricional para el crecimiento y, en la actualidad, una detección adecuada mediante sistemas modernos de hemocultivo, además de no asociarse de forma característica con resistencia a carbapenémicos; en contraste, la endocarditis por bacilos Gram negativos no HACEK incluye *Enterobacterales* y *bacilos no fermentadores*, los cuales se vinculan con mayor frecuencia a multirresistencia y a desenlaces menos favorables, por lo que su diferenciación desde el inicio permite ajustar la estrategia antimicrobiana y fortalecer la vigilancia de complicaciones (9).

2.3 Agentes etiológicos implicados

En la endocarditis por bacilos Gram negativos no HACEK, los agentes etiológicos pueden organizarse en dos grupos con perfiles clínicos diferenciados y un rasgo compartido, debido a que ambos presentan capacidad de adhesión al entramado fibrina plaquetas y de consolidación de biopelícula sobre tejido valvular nativo o protésico; en este marco, entre los bacilos entéricos Gram negativos se describen con frecuencia *Klebsiella pneumoniae*, el complejo *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*, mientras que entre los no fermentadores se reportan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* (10).

En los bacilos entéricos *Gram negativos*, *Klebsiella pneumoniae* presenta determinantes de virulencia como cápsula polisacárida que reduce la opsonización, además de sideróforos como *enterobactina*, *aerobactina* y *yersiniabactina* que favorecen la adquisición de hierro, junto con fimbrias tipo 1 y 3 que facilitan la adhesión al endotelio y a plaquetas; asimismo, *Escherichia coli* incorpora adhesinas como FimH, pili tipo 1, P pili y el autotransportador Ag43, los cuales contribuyen al desarrollo de biopelícula, mientras que el complejo *Enterobacter cloacae* muestra capacidad para fijarse a materiales protésicos y sostener biopelículas densas; en estos géneros, la resistencia a carbapenémicos se relaciona con mecanismos plasmídicos como KPC, NDM y OXA 48 tipo, además de alteraciones concomitantes como pérdida de porinas y sobreexpresión de bombas de eflujo, lo que incrementa la tolerancia asociada a la biopelícula y dificulta alcanzar exposiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas efectivas a nivel de la vegetación (10).

Pseudomonas aeruginosa integra motilidad mediada por flagelo, mecanismos de adhesión como pili tipo IV y un repertorio de factores de virulencia regulados por sistemas de detección de quórum como Las, Rhl y Pqs, entre los cuales se incluyen exotoxina A, elastasas y proteasas capaces de alterar la matriz extracelular y el tejido valvular; asimismo, la biopelícula se organiza sobre matrices Pel y Psl y, en el fenotipo mucoso, incorpora alginato, por lo que esta arquitectura puede limitar la penetración antimicrobiana y favorecer subpoblaciones con actividad metabólica reducida; adicionalmente, la resistencia puede involucrar pérdida de OprD, hiperexpresión de AmpC y bombas de eflujo como MexAB OprM y MexXY, además de metalo beta lactamasas como VIM, IMP o NDM cuando están presentes, en consecuencia, el curso clínico suele asociarse con bacteriemia persistente, vegetaciones con elevada carga bacteriana y mayor probabilidad de complicaciones si no se logra un control adecuado del foco (11).

Acinetobacter baumannii muestra afinidad por superficies abióticas y por material protésico, debido a que utiliza sistemas de adhesión como pili Csu del tipo chaperona usher y expresa componentes vinculados con biopelícula como la proteína asociada a biopelícula y OmpA; además, puede producir polisacáridos como PNAG y liberar vesículas de membrana externa que modulan la respuesta inflamatoria y la agregación bacteriana; asimismo, su persistencia en entornos hospitalarios y la resistencia a carbapenémicos, frecuentemente mediada por oxacilinasas tipo OXA 23, OXA 24 40 y OXA 58, y en algunos casos por NDM, se asocian con episodios de difícil erradicación, por lo que el control oportuno del foco y la optimización de la exposición antimicrobiana adquieren relevancia clínica (11).

Stenotrophomonas maltophilia. Patógeno ambiental y oportunista, con alta afinidad por catéteres y prótesis. Forma biopelículas robustas (adhesinas tipo Smf-1, fimbriae, señalización DSF), y su resistencia intrínseca a carbapenémicos deriva de la combinación de β -lactamasas L1 (metalo- β -lactamasa) y L2 (serina- β -lactamasa), junto con bombas de eflujo (11).

2.4 Mecanismos de resistencia a carbapenémicos y métodos de detección

La resistencia a carbapenémicos en bacilos Gram negativos es un fenómeno multifactorial. Puede sostenerse en carbapenemasas (mecanismo dominante por su capacidad de hidrolizar carbapenémicos) o en mecanismos no enzimáticos que, combinados, elevan las CIM por encima de puntos de corte clínicos (porinopatías, bombas de eflujo, hiperexpresión de AmpC). En la endocarditis, estos mecanismos operan además dentro de la vegetación y del biofilm, si el “inoculum effect” y la difusión limitada del fármaco amplifican la resistencia funcional (12).

Carbapenemasas.

- KPC (Clase A): hidrolizan carbapenémicos y muchas cefalosporinas. Suelen ser inhibibles por avibactam, vaborbactam e, incluso, relebactam (si coexiste AmpC). Clínicamente orientan hacia la utilidad de combinaciones β -lactámico/inhibidor activas frente a KPC.
- NDM, VIM, IMP (Clase B; metalo- β -lactamasas, MBL): requieren zinc y no son inhibidas por avibactam, vaborbactam ni relebactam. Mantienen actividad frente a aztreonam (no hidrolizado por MBL), aunque con frecuencia coexisten BLEE/AmpC que inactivan aztreonam; de allí el interés de aztreonam + avibactam (o estrategias equivalentes) y el valor de cefiderocol.
- OXA-48-like (Clase D): carbapenemasas de hidrólisis débil sobre carbapenémicos, con escasa actividad sobre cefalosporinas salvo que coexistan BLEE/AmpC. Suelen ser inhibibles por avibactam; el perfil puede mostrar ertapenem elevado con meropenem/imipenem en zona intermedia dependiendo de porinas concomitantes (12).

Mecanismos no enzimáticos.

- Bombas de eflujo: Expulsan β -lactámicos y coadyuvan a fenotipos de alto nivel si se combinan con porinopatías o β -lactamasas.
- Hiperexpresión de AmpC: típica del complejo *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y también de *P. aeruginosa*. La AmpC desreprimida incrementa la hidrólisis de cefalosporinas y reduce la eficacia de carbapenémicos si se asocia a pérdida de porinas.
- Las alteraciones de porinas constituyen un mecanismo relevante de resistencia, debido a que en bacilos entéricos Gram negativos la pérdida de OmpK35 y OmpK36 en *Klebsiella* o de porinas homólogas reduce la entrada de betalactámicos y, cuando coexisten BLEE o AmpC, puede incrementar la concentración inhibitoria mínima de carbapenémicos aun sin carbapenemasa detectable; asimismo, en *Pseudomonas aeruginosa* la pérdida de OprD

se asocia con resistencia a imipenem y puede contribuir a elevar la concentración inhibitoria mínima de meropenem cuando concurren otros mecanismos; además, en *Acinetobacter* las modificaciones de CarO y de porinas relacionadas actúan de forma similar (13).

Estrategia diagnóstica

En la estrategia diagnóstica, el cribado fenotípico se fundamenta en el patrón de sensibilidad y en la determinación de la concentración inhibitoria mínima, de manera que valores limítrofes de meropenem e imipenem junto con un perfil compatible con BLEE o AmpC sugieren disminución de permeabilidad por alteraciones de porinas, mientras que concentraciones inhibitorias mínimas elevadas de forma concordante para los carbapenémicos incrementan la probabilidad de producción de carbapenemasa; asimismo, la microdilución en caldo se considera el método de referencia y, aunque los discos de difusión o las tiras de gradiente son útiles en la práctica, pueden subestimar fenómenos dependientes del inóculo (13).

Pruebas fenotípicas específicas para carbapenemasas.

- mCIM (modified Carbapenem Inactivation Method) y eCIM (con EDTA) para discriminar MBL.
- Carba NP/Blue-Carba (detección rápida de hidrólisis).
- Inmunocromatografía de flujo lateral para antígenos KPC/NDM/OXA-48/VIM (alta rapidez y buena concordancia).
- MALDI-TOF “hydrolysis assay” para visualizar degradación de carbapenémicos (13).

Confirmación genotípica. PCR multiplex o LAMP para bla_KPC, bla_NDM, bla_VIM, bla_IMP, bla_OXA-48-like; en escenarios complejos o brotes, secuenciación genómica (WGS) para tipado clonal, cassettes integrones y elementos móviles (14).

Correlación con terapia potencial. El genotipo anticipa perfiles de actividad:

- KPC → probables opciones con ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam o imipenem-relebactam (según CIM y contexto).
- MBL (NDM/VIM/IMP) → ceftazidima-avibactam no activo; considerar aztreonam + avibactam (o combinaciones equivalentes) y cefiderocol.
- OXA-48-like → ceftazidima-avibactam suele ser activo; vigilar coexpresión de BLEE/AmpC.

- Fenotipos porina + AmpC/BLEE sin carbapenemasa → beneficio potencial de imipenem-relebactam (inhibe AmpC) o de optimización de exposición (infusiones prolongadas) según PK/PD y CIM.

En la endocarditis, la interpretación integrada entre hallazgos fenotípicos y genotípicos debe contextualizarse con el sitio de infección, la carga bacteriana, la difusión de antimicrobianos a través de la biopelícula y la factibilidad de control del foco, por lo que un informe que incorpore concentración inhibitoria mínima, detección de carbapenemasa, evaluación de porinas y eflujo cuando esté disponible, junto con un comentario terapéutico sustentado en farmacocinética y farmacodinamia, aporta elementos aplicables para seleccionar combinaciones con fundamento biológico, definir el uso de infusiones prolongadas o continuas cuando la relación fT mayor a concentración inhibitoria mínima o el cociente AUC sobre concentración inhibitoria mínima lo justifiquen, y valorar cirugía temprana cuando el entorno intravalvular haga improbable la erradicación farmacológica (14).

2.5 Farmacocinética y farmacodinamia en vegetaciones

Las vegetaciones valvulares son compartimentos heterogéneos: núcleo denso con alto inóculo y bajo metabolismo, periferia más oxigenada y dinámica, y una matriz de biopelícula que condiciona difusión y unión del fármaco. En ese escenario, el inoculum effect eleva la concentración inhibitoria aparente y reduce la velocidad de muerte bacteriana; lo que funciona en plasma puede resultar insuficiente dentro de la lesión. Por ello, los objetivos PK/PD deben pensarse para el foco intravalvular y no solo para el compartimento sistémico (15).

Los β -lactámicos muestran actividad tiempo-dependiente, y su rendimiento se asocia a la fracción del intervalo con concentraciones por encima de la MIC ($fT > MIC$). En infecciones graves y con biopelícula, se buscan metas más exigentes que las históricas (por ejemplo, acercarse a $fT > 100\%$ y, si es posible, por encima de múltiplos de la MIC). Los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas dependen de la exposición total (AUC/MIC) y, en el caso de los primeros, del pico relativo (C_{max}/MIC). En vegetaciones, si coexisten subpoblaciones lentas y zonas de penetración irregular, la combinación de un β -lactámico optimizado en tiempo con un fármaco de efecto concentración-dependiente puede acortar bacteriemia y limitar la reexpansión del inóculo (15).

La biopelícula introduce barreras físicas y funcionales: la matriz retrasa la difusión, secuestra cationes y puede concentrar enzimas inactivadoras; las bacterias en estado de baja replicación exhiben tolerancia transitoria que no se refleja en la MIC convencional. Estas condiciones justifican estrategias que aumenten la exposición efectiva en el foco: infusiones prolongadas (tres a cuatro horas) o infusión continua de β -lactámicos para sostener $fT > MIC$ durante todo el intervalo, y uso inicial, por tiempo limitado, de un segundo agente con buen índice AUC/MIC o

C_{max}/MIC si el perfil de seguridad lo permite. La elección concreta debe alinearse con el mecanismo de resistencia (por ejemplo, combinaciones con inhibidores activos frente a KPC; esquemas que incorporen aztreonam en presencia de MBL; considerar cefiderocol en determinados contextos), siempre subordinada a la posibilidad real de alcanzar objetivos PK/PD en la lesión (15).

La utilidad de las infusiones prolongadas o continuas es, ante todo, práctica. En pacientes críticos con aclaramiento renal aumentado, shock o soporte extracorpóreo la farmacocinética es inestable y el riesgo de infraexposición es tangible. Extender el tiempo de administración suaviza picos y valles, incrementa la probabilidad de mantener el fármaco por encima de la MIC a lo largo del intervalo ($fT > MIC$) y atenúa el efecto inóculo. Implementarlo exige confirmar la estabilidad de la molécula, la compatibilidad con líneas y bombas de infusión, y sostener una vigilancia clínica estrecha de eficacia y eventos adversos (16).

La monitorización terapéutica añade un nivel de precisión. Medir concentraciones de β -lactámicos, aminoglucósidos o polimixinas permite ajustar la dosificación a objetivos PK/PD personalizados, en particular si la función renal fluctúa, existe terapia de reemplazo renal continuo o el paciente está en ECMO. La interpretación de estos datos debe integrarse con el fenotipo/genotipo de resistencia y con la trayectoria clínica: reducción del tiempo a la negativización de hemocultivos, cambios ecocardiográficos consistentes y recuperación de la estabilidad hemodinámica (16).

El efecto inóculo y la compartimentalización de la vegetación respaldan la adopción de medidas no exclusivamente farmacológicas orientadas a potenciar la eficacia antimicrobiana, por lo que la reducción del inóculo mediante control del foco, incluida la cirugía cuando existe indicación establecida, reconfigura el escenario farmacocinético y farmacodinámico al disminuir la carga bacteriana, acortar la necesidad de exposiciones intensivas y reducir el riesgo de selección de subpoblaciones tolerantes; en la práctica, la optimización de la exposición antibiótica y la evaluación del control estructural del foco deben comprenderse como componentes coordinados de una misma estrategia terapéutica (16).

2.6 Estrategias antimicrobianas racionales en cepas resistentes

El abordaje terapéutico debe vincular el mecanismo de resistencia con un esquema capaz de asegurar actividad en el sitio de infección, particularmente a nivel de la vegetación, mediante una

selección guiada por el perfil fenotípico y genotípico, junto con la optimización farmacocinética y farmacodinámica, incluyendo infusiones prolongadas o continuas cuando correspondan, y, si la carga bacteriana o la biopelícula lo justifican, el uso de combinaciones con sustento biológico; en este marco, ningún régimen antimicrobiano sustituye el control del foco, sino que lo complementa y contribuye a su efectividad (17).

Carbapenemasas tipo KPC.

En bacilos entéricos Gram negativos productores de KPC, los antibióticos betalactámicos combinados con inhibidores con evidencia de inhibición efectiva se consideran una opción preferente, entre ellos ceftazidima avibactam, meropenem vaborbactam e imipenem relebactam; la elección puede sustentarse en la concentración inhibitoria mínima, en el perfil concomitante de resistencia como AmpC y en la tolerancia del paciente; además, en el contexto de endocarditis se prioriza optimizar la exposición para maximizar el tiempo en que la concentración libre supera la concentración inhibitoria mínima mediante infusiones prolongadas o continuas cuando correspondan, y se puede valorar una cobertura inicial ampliada ante bacteriemia persistente o vegetaciones de gran tamaño, con transición posterior a un esquema dirigido si la evolución clínica lo permite (17).

Carbapenemasas tipo OXA-48-like.

La inhibición con avibactam resulta generalmente útil; por ello, ceftazidima-avibactam es el ancla terapéutica. La presencia concomitante de BLEE/AmpC o porinopatías puede elevar CIM y obligar a exposición extendida o a añadir un coadyuvante de forma temporal. Meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam pueden ser alternativas según sensibilidad y contexto clínico, siempre con vigilancia estrecha de respuesta microbiológica (17).

Metallo- β -lactamasas (NDM/VIM/IMP).

En presencia de metalo betalactamasas como NDM, VIM o IMP, avibactam no ejerce inhibición sobre la enzima, por lo que el abordaje terapéutico se orienta hacia alternativas con mayor plausibilidad biológica; en este marco, se consideran estrategias como el uso de aztreonam con protección frente a betalactamasas concomitantes, mediante su administración en combinación con ceftazidima avibactam para aportar el inhibidor, así como el empleo de cefiderocol; la primera opción preserva la actividad de aztreonam frente a metalo betalactamasas cuando coexisten BLEE o AmpC, mientras que la segunda aprovecha el transporte mediado por sideróforos para favorecer su ingreso al espacio periplásmico; además, en endocarditis puede valorarse la combinación inicial de una de estas alternativas con un segundo agente activo hasta lograr el control de la bacteriemia y realizar una reevaluación terapéutica

(18).

Pseudomonas aeruginosa resistente.

Si la resistencia se asienta en OprD perdida + AmpC/bombas (sin MBL), imipenem-relebactam o ceftazidima-avibactam pueden ser opciones, ajustando a PK/PD y sensibilidad. Ante MBL, cefiderocol adquiere prioridad; puede asociarse de inicio a un coadyuvante activo si la bacteriemia es persistente. La optimización de infusiones es particularmente relevante por la heterogeneidad intravegetación y la tendencia a subpoblaciones de crecimiento lento (18).

Acinetobacter baumannii resistente a carbapenémicos.

La actividad de cefiderocol es variable pero puede considerarse, idealmente en combinación. En coadyuvantes, colistina/polimixina B (con monitorización estricta por nefrotoxicidad) y tigeciclina (no en monoterapia en endocarditis por su baja concentración sérica) tienen un espacio limitado y transitorio. Si estén disponibles, esquemas con sulbactam de alta potencia (incluidos inhibidores específicos) son fisiopatológicamente congruentes por el tropismo de *Acinetobacter* a superficies y su repertorio de PBP (18).

Coadyuvantes y sinergias

- Los aminoglucósidos como amikacina, gentamicina y tobramicina presentan actividad bactericida rápida dependiente de la concentración, por lo que pueden considerarse como parte de un esquema inicial para acelerar el control de la bacteriemia; sin embargo, su uso suele limitarse a periodos cortos por el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, además de su penetración sostenida reducida en biopelícula, lo cual condiciona su aporte en infecciones con alta organización tisular.
- Tigeciclina: posee un amplio volumen de distribución y baja concentración sérica.
- La colistina o la polimixina B pueden emplearse como alternativas de rescate en escenarios de opciones terapéuticas limitadas, por lo que, cuando sea factible, se prioriza polimixina B y se ajusta la dosificación para optimizar la exposición según la relación AUC sobre concentración inhibitoria mínima; además, se recomienda una monitorización estrecha de la función renal y, en la medida de lo posible, evitar la monoterapia prolongada para reducir el riesgo de falla terapéutica y de aparición de resistencia.
- Fosfomicina IV: buena difusión tisular y potencial sinergia con β -lactámicos (19).

Tabla 1. Tratamiento guiado por genotipo/fenotipo.

Agente / Mecanismo (genotipo–fenotipo)	Sensibilidad (según CIM y mecanismo)	Resistencia	Esquema inicial
Enterobacterales productores de KPC	Ceftazidima–avibactam, meropenem–vaborbactam, imipenem–relebactam (optimizar fT>MIC con infusión prolongada/continua)	Aztreonam (si no hay BLEE/AmpC puede ser activo, pero en KPC suele ser inestable sin inhibidor); regímenes con carbapenémico sin inhibidor	Elegir uno de los β-lactámico/inhibidor activos; considerar combinación corta (+ aminoglucósido) si hay alto inóculo/bacteriemia persistente; de-escalar al estabilizar.
Enterobacterales con OXA-48-like	Ceftazidima–avibactam (suele inhibir OXA-48-like); meropenem–vaborbactam o imipenem–relebactam si CIM lo permite	Avibactam–negativos; carbapenémico solo con CIM altas; esquemas sin optimización de exposición	Usar ceftazidima–avibactam en ancla; reforzar exposición (infusión prolongada) y añadir coadyuvante si CIM elevadas o respuesta subóptima.
Enterobacterales con MBL (NDM/VIM/IMP)	Aztreonam + avibactam (coadministrado, para proteger aztreonam) y/o cefiderocol	Ceftazidima–avibactam, meropenem–vaborbactam, imipenem–relebactam (avibactam no inhibe MBL)	Priorizar aztreonam+avibactam o cefiderocol; valorar combinación al inicio si curso crítico/alto inóculo; ajustar por CIM y evolución.
Pseudomonas aeruginosa sin MBL (pérdida OprD ± AmpC/eflujo)	Imipenem–relebactam, ceftazidima–avibactam; optimizar fT>MIC (infusión prolongada)	Carbapenémicos sin inhibidor si hay OprD–; monoterapia con colistina	Seleccionar uno de los inhibidores activos; considerar coadyuvante breve si bacteriemia sostenida; vigilar PK en críticos.
Pseudomonas aeruginosa con MBL (VIM/IMP/NDM)	Cefiderocol (ajustar AUC/MIC); ± coadyuvante si alto inóculo	Cualquier β-lactámico + avibactam; carbapenémico “solo”	Priorizar cefiderocol; combinar de forma transitoria si hay inestabilidad o vegetaciones voluminosas; reevaluar al negativizar hemocultivos.
Acinetobacter baumannii resistente a carbapenémicos (OXA-23/24/58 ± NDM)	Cefiderocol (variable, pero opción), sulbactam de alta potencia si disponible; polimixina B (mejor que colistina) en rescate; tigeciclina solo en combinación	Monoterapia prolongada con polimixinas; tigeciclina en monoterapia (baja [S] sérica)	Considerar cefiderocol + coadyuvante (p. ej., polimixina B o tigeciclina) según tolerancia; si se dispone, regímenes basados en sulbactam; acotar duración de coadyuvantes por toxicidad.

El potencial beneficio de las combinaciones antimicrobianas debe ponderarse frente a la toxicidad acumulativa, considerando el riesgo de nefrotoxicidad con aminoglucósidos o polimixinas, hepatotoxicidad con tigeciclina y alteraciones hidroelectrolíticas con fosfomicina; en este contexto, la monitorización terapéutica cuando se encuentre disponible, junto con la reevaluación seriada mediante hemocultivos, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y

ecocardiografía, favorece un ajuste escalonado del tratamiento con mayor seguridad; además, si la bacteriemia persiste pese a una exposición adecuada y a un esquema activo sustentado en el perfil de resistencia, el abordaje debe priorizar el control del foco, incluyendo la valoración quirúrgica (19).

2.8 Control del foco e indicaciones de cirugía

El control del foco en la endocarditis por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos debe valorarse de manera temprana, debido a que la intervención quirúrgica puede reducir el inóculo, reseca tejido infectado y corregir la lesión valvular que favorece la bacteriemia persistente, con lo cual se incrementa la probabilidad de respuesta a la terapia antimicrobiana; en este marco, las indicaciones se relacionan con insuficiencia valvular asociada a descompensación hemodinámica, infección no controlada evidenciada por bacteriemia persistente bajo un esquema activo o por complicaciones como absceso, dehiscencia protésica o crecimiento de la vegetación, además de la prevención de embolias en vegetaciones izquierdas grandes o móviles, especialmente ante eventos previos, y la infección de prótesis o dispositivos cuando se requiere la extracción completa del sistema; asimismo, el momento quirúrgico puede categorizarse como emergente cuando existe falla hemodinámica, urgente si persiste la infección o se documentan absceso, dehiscencia o embolias repetidas, y electivo tras la estabilización clínica (20).

En cuanto al tipo de intervención, se prioriza la reparación si es factible; de no serlo, se procede al reemplazo con desbridamiento radical del tejido comprometido. Pueden requerirse drenaje de abscesos y reconstrucción del anillo, así en extracción de dispositivos con reimplante diferido según evolución. La imagen guía la extensión y el plan operatorio: la ecocardiografía transesofágica es la base, complementada por tomografía cardíaca y PET/CT en prótesis o si se sospecha extensión periannular. Tras un evento isquémico sin hemorragia, la cirugía puede considerarse precozmente si existe indicación mayor; ante hemorragia intracraneal, suele diferirse salvo amenaza vital (20).

El manejo antimicrobiano perioperatorio debe sostener una terapia dirigida y farmacológicamente optimizada, incorporando la toma intraoperatoria de cultivos e histopatología para ajustar la duración y las combinaciones, y preservando un agente principal con actividad frente al genotipo de resistencia identificado; además, el proceso requiere articularse en un equipo multidisciplinario de endocarditis que integre infectología, cirugía cardíaca, cardiología e imagen, cuidados intensivos, microbiología y neurología, con el fin de coordinar la oportunidad y la técnica quirúrgica, los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos y el seguimiento clínico y microbiológico (20).

2.9 Factores pronósticos y desenlaces

El pronóstico en la endocarditis por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos depende, en gran medida, del estado basal del paciente. La edad avanzada, la insuficiencia renal crónica, la cirrosis, la diabetes, la inmunosupresión y la presentación con sepsis se asocian de forma consistente con mayor mortalidad y fracaso terapéutico. La afectación de válvulas protésicas o la presencia de dispositivos intracardíacos incrementan el riesgo de bacteriemia persistente y de recaída; si no es posible retirar el material o controlar el foco, la probabilidad de curación microbiológica se reduce de manera sustantiva (21).

Entre los determinantes vinculados con la infección y su tratamiento se describen la carga bacteriana, expresada por vegetaciones grandes o con alta movilidad, y la persistencia de hemocultivos positivos más allá de 48 a 72 horas pese a un esquema activo, hallazgos que se asocian con mayor riesgo de embolias y con respuesta terapéutica subóptima; además, la oportunidad quirúrgica constituye un elemento decisivo, debido a que la intervención temprana ante insuficiencia valvular, absceso, dehiscencia protésica o bacteriemia sostenida se relaciona con mejores desenlaces; asimismo, el genotipo de resistencia condiciona la expectativa de respuesta, dado que la presencia de metalo beta lactamasas como NDM, VIM o IMP limita las alternativas disponibles, mientras que KPC u OXA 48 tipo permiten opciones terapéuticas más predecibles cuando se optimiza la exposición farmacocinética y farmacodinámica mediante objetivos como fT mayor a concentración inhibitoria mínima o AUC sobre concentración inhibitoria mínima; en pacientes críticos, especialmente bajo terapia de reemplazo renal continuo o ECMO, la variabilidad farmacocinética incrementa el riesgo de infraexposición, por lo que se justifica el uso de infusiones prolongadas o continuas y, cuando sea posible, la monitorización terapéutica (21).

Los desenlaces clínicamente relevantes integran supervivencia, control microbiológico sostenido y recuperación funcional, por lo que la curación suele definirse por la negativización mantenida de hemocultivos y la estabilidad de los hallazgos en imagen, mientras que la recaída puede asociarse con un foco no controlado o con exposición antimicrobiana insuficiente; además, la calidad de vida puede verse afectada por insuficiencia cardíaca residual, secuelas neurológicas posteriores a eventos embólicos y toxicidades vinculadas con esquemas de rescate, como nefrotoxicidad con aminoglucósidos o polimixinas e intolerancia con tigeciclina; en conjunto, el pronóstico desfavorable se vincula con comorbilidad elevada, material protésico no extraíble, presencia de metalo beta lactamasas, vegetaciones voluminosas, demora quirúrgica y exposición antimicrobiana inadecuada, mientras que la coordinación del equipo de endocarditis y la oportunidad de las decisiones constituyen moduladores centrales de mortalidad, fracaso terapéutico, recaída y recuperación funcional (21).

CAPITULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño de estudio

Se desarrolló una revisión sistemática guiada por la declaración PRISMA 2020, con una pregunta de investigación estructurada bajo el acrónimo PEO y centrada en población adulta con endocarditis infecciosa confirmada mediante criterios de Duke modificados, con exposición definida por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos según estándares CLSI o EUCAST o por detección de carbapenemasa, y con resultados clínicos y microbiológicos de interés, entre ellos mortalidad intrahospitalaria y a 30 a 90 días, fracaso clínico, bacteriemia persistente, necesidad de cirugía valvular, eventos embólicos, recaída o recurrencia y curación microbiológica; la ventana temporal de búsqueda abarcó 2015 a 2025 y se aplicaron procedimientos estandarizados para la selección, la extracción y la síntesis de la evidencia.

En coherencia con los objetivos, se priorizaron estudios transversales que reportaron medidas de efecto o información suficiente para su estimación, considerando comparadores clínicamente pertinentes; además, para garantizar rigurosidad metodológica, el riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta del Joanna Briggs Institute, según el tipo de diseño incluido.

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios transversales, realizados en ámbito hospitalario
- Adultos (≥ 18 años) con endocarditis infecciosa en válvula nativa o protésica y/o dispositivos intracardíacos, confirmada por criterios de Duke modificados.
- Exposición: bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos según CLSI/EUCAST o por detección de carbapenemasa (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like).
- Identificación microbiológica por hemocultivos y/o tejido valvular/vegetación.
- Reporte de al menos uno de los desenlaces: mortalidad intrahospitalaria y/o a 30–90 días, fracaso clínico, bacteriemia persistente, necesidad de cirugía valvular, eventos embólicos, recaída/recurrencia, curación microbiológica.
- Periodo de publicación: 2015–2025.
- Idiomas aceptados: español o inglés.

Criterios de exclusión

- Diseños de estudios en ensayos clínicos, reportes de caso o literatura secundaria (revisiones, editoriales, cartas, protocolos, preprints, tesis)
- Poblaciones mixtas sin datos separados para adultos
- Endocarditis no confirmada por criterios de Duke (modificados) o diagnóstico indirecto sin verificación clínica/microbiológica
- Exposición mal definida: ausencia de confirmación de resistencia por CLSI/EUCAST o de carbapenemasa, uso exclusivo de categorías “intermedio/probable” o pruebas de cribado sin confirmación
- Ausencia de al menos uno de los desenlaces definidos o imposibilidad de extraer datos por grupo (tamaño muestral, eventos, tiempo de seguimiento)
- Estudios con tamaño muestral extremadamente pequeño ($n < 10$) para el grupo con bacilos resistentes, sin estimaciones útiles
- Datos exclusivamente in vitro, en animales o de estudios genómicos/surveillance sin resultados clínicos asociados

3.3 Fuentes de información

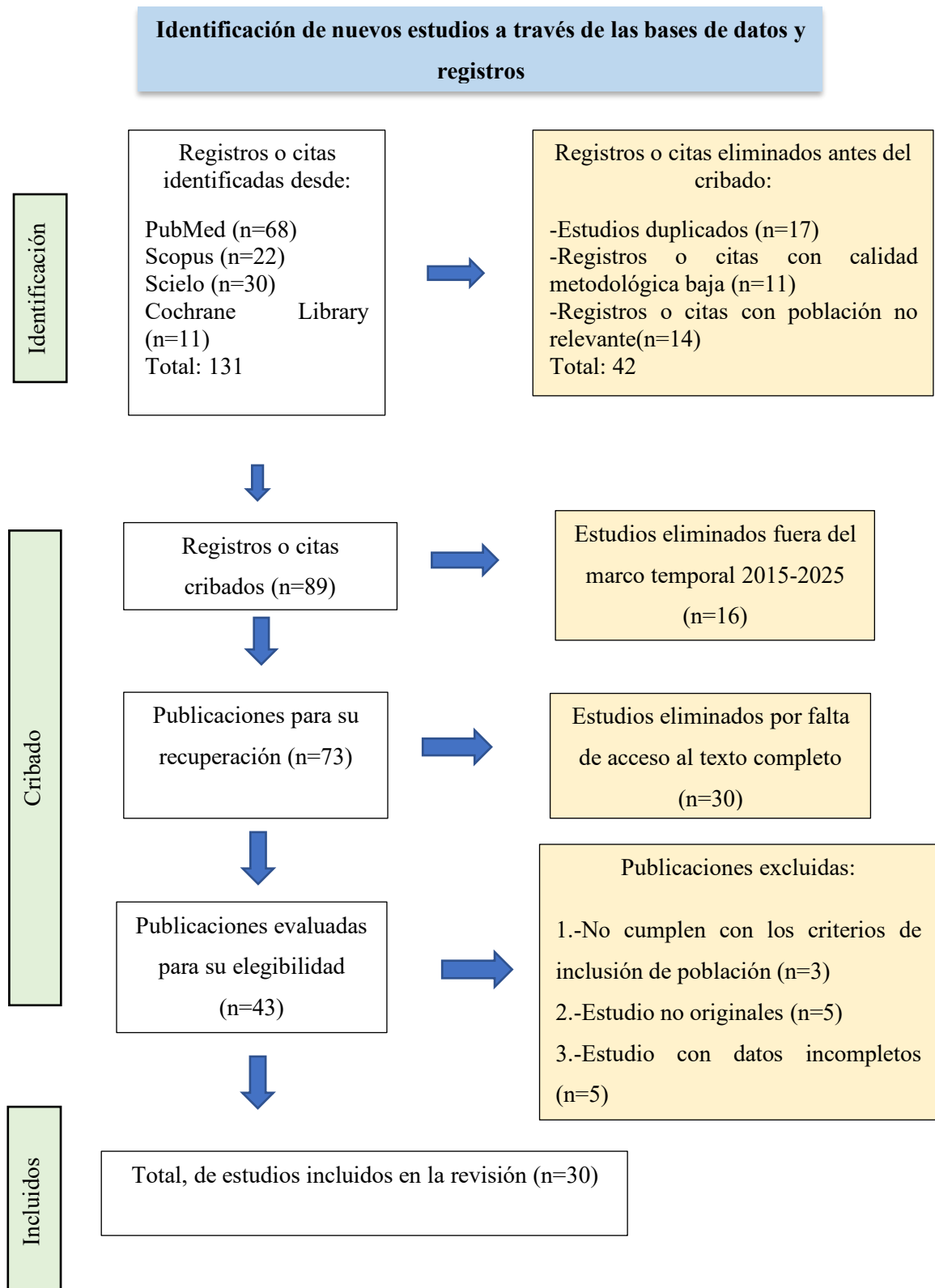
Las fuentes bibliográficas empleadas para esta revisión sistemática se seleccionaron a partir de bases de datos e instituciones de referencia en ciencias de la salud, incluyendo PubMed MEDLINE, Scopus, SciELO, Cochrane Library, así como repositorios y documentos de la Organización Mundial de la Salud y del Ministerio de Salud Pública, con el propósito de ampliar la cobertura y recuperar evidencia pertinente. Asimismo, se priorizaron por su orientación hacia literatura científica revisada por pares y por su utilidad para identificar artículos originales relacionados con endocarditis infecciosa por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos en población adulta atendida en el ámbito hospitalario; en consecuencia, la combinación de fuentes redujo la dependencia de un único repositorio y fortaleció la consistencia del conjunto de estudios recuperados.

3.4 Estrategias de búsqueda

La estrategia se diseñó para equilibrar exhaustividad y pertinencia. En cada base se combinaron descriptores controlados (MeSH/DeCS) con términos en español e inglés para tres ejes: la condición (“infective endocarditis”/“endocarditis infecciosa”), la exposición (“carbapenem-resistant”/“resistencia a carbapenémicos”, “carbapenemase-producing”, KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like; además de sinónimos taxonómicos en “Gram-negative bacteria”,

“*Enterobacterias*”, “*Klebsiella*”, “*Pseudomonas aeruginosa*”, “*Acinetobacter baumannii*”) y el diseño (“cohorte”, “longitudinal”, “prospective”, “retrospective”, “follow-up”). Se aplicaron límites por idioma (español/inglés), población adulta (≥ 18 años) y periodo (2015–2025).

3.5 Selección de los estudios



3.6 Proceso de selección de los estudios

Todas las referencias recuperadas se exportaron al gestor bibliográfico Mendeley y se depuraron en dos etapas, mediante eliminación automática de duplicados con base en la combinación de título, autores, DOI o PMID y año, seguida de una verificación manual orientada a identificar variantes de registro. El cribado se efectuó en dos fases por dos revisores independientes, primero a partir de título y resumen y, posteriormente, mediante la lectura del texto completo de los artículos potencialmente elegibles; además, antes de iniciar, ambos revisores realizaron una calibración piloto con un subconjunto de registros para homogeneizar criterios y asegurar consistencia, mientras que las discrepancias se resolvieron por consenso.

En cada fase se aplicaron de manera estricta los criterios de inclusión previamente definidos: diseños de cohorte (prospectivos o retrospectivos), población adulta con endocarditis infecciosa confirmada por criterios de Duke (modificados), exposición por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos según CLSI/EUCAST o por detección de carbapenemasa, al menos uno de los desenlaces prespecificados y ventana temporal 2015–2025 en español o inglés. Se excluyeron registros no primarios o sin texto completo, diseños no elegibles, población pediátrica o diagnósticos incompatibles, exposiciones mal definidas, ausencia de desenlaces extraíbles, ámbito extrahospitalario sin verificación clínica y publicaciones fuera de periodo o idioma. En casos de cohortes con solapamiento poblacional, se priorizó la publicación más completa o reciente para evitar doble conteo.

3.7 Proceso de extracción de los datos

La extracción se realizó con un formulario estandarizado previamente piloteado en Excel y ejecutada de manera independiente por dos revisores; las discrepancias se resolvieron por consenso y, de persistir, por un tercer evaluador. Para cada estudio se registraron datos de identificación (autores, año, país, período de reclutamiento), diseño de cohorte (prospectiva o retrospectiva), ámbito asistencial (hospital general, centro terciario, UCI), tamaño muestral global y por grupos de comparación. Se recogieron con detalle las características de la población (criterios de inclusión del estudio original, edad, sexo, comorbilidades relevantes, presencia de dispositivos intracardíacos, tipo de válvula [nativa o protésica], localización valvular y forma de confirmación diagnóstica por criterios de Duke modificados).

La exposición se documentó de manera operacional: microorganismo causal (*Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, entre otros), fuente de aislamiento (hemocultivos, tejido valvular/vegetación), método de identificación microbiológica, perfil de susceptibilidad con puntos de corte CLSI/EUCAST, detección y tipo de *carbapenemasa* (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like) y reglas aplicadas en contextos polimicrobianos para atribuir causalidad. El

comparador se registró según la definición del estudio (p. ej., endocarditis por bacilos Gram negativos no resistentes a carbapenémicos u otras etiologías bacterianas) y se describieron los criterios de asignación a cada grupo.

Con fines de interpretación clínica, se extrajeron datos relacionados con el control del foco y el tratamiento, incluyendo regímenes antimicrobianos dirigidos, agentes empleados, combinaciones y duración, uso de nuevas combinaciones de betalactámico con inhibidor, oportunidad y tipo de cirugía valvular, tiempo hasta la intervención y manejo de dispositivos; además, en relación con los desenlaces, se priorizó la recolección de mortalidad intrahospitalaria y a 30 a 90 días, fracaso clínico, bacteriemia persistente con su definición temporal, eventos embólicos, necesidad de cirugía valvular, recaída o recurrencia y curación microbiológica, junto con la duración del seguimiento y las pérdidas reportadas.

Para la síntesis cuantitativa, se extrajeron las medidas de efecto reportadas (hazard ratios, razones de riesgos u odds ratios), dando prioridad a estimaciones ajustadas y consignando las covariables incluidas (edad, comorbilidades, tipo de válvula, gravedad clínica, microorganismo, adecuación del tratamiento y oportunidad de la cirugía). Se registraron también el método estadístico (modelos de Cox, regresión logística u otros), el abordaje del control de confusión (ajuste multivariable, puntaje de propensión, emparejamiento o ponderación) y la disponibilidad de datos crudos (eventos y no eventos por grupo) si fuese necesario calcular efectos derivados.

Finalmente, se extrajeron todos los elementos necesarios para la evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo con ROBINS-I. En series con publicaciones múltiples de una misma cohorte se vinculó la información para evitar doble conteo y se priorizó el análisis más completo o reciente.

3.8 Lista de los datos

- Identificación del estudio: autores, año, país, periodo de reclutamiento.
- Tamaño muestral: total y por grupos de comparación, flujo de participantes y pérdidas en seguimiento
- Datos demográficos: edad, sexo, comorbilidades
- Anatomía y contexto cardíaco: tipo de válvula (nativa o protésica), localización valvular, presencia de dispositivos intracardíacos
- Confirmación diagnóstica: aplicación de criterios de Duke modificados, métodos de imagen utilizados
- Mecanismo de resistencia: detección de carbapenemasa y genotipo si esté disponible (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like u otros)

- Tratamiento antimicrobiano: esquema empírico y dirigido, combinación de fármacos, dosis y duración, adecuación según susceptibilidad y optimización PK/PD
- Medidas de efecto: estimaciones crudas y ajustadas (hazard ratio, razón de riesgos u odds ratio), intervalo de confianza, método estadístico empleado

3.9 Evaluación del riesgo de calidad de los estudios individuales

Se siguieron los lineamientos del método PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. la herramienta del National Institutes of Health (NIH) – Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies se usó para evaluar la calidad, disponible en el siguiente enlace: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

La evaluación de riesgo de sesgo se realizó utilizando la herramienta del Johanna Briggs Institute (JBI) para estudios de cohorte y transversales.

La herramienta del JBI evalúa los siguientes dominios:

1. Claridad en los criterios de inclusión.
2. Descripción detallada de los participantes y del entorno.
3. Medición válida y confiable de la exposición.
4. Identificación y control de factores de confusión.
5. Medición objetiva y precisa de los desenlaces.
6. Análisis estadístico adecuado.

3.10 Medidas de efecto

Para desenlaces binarios con componente temporal, en especial mortalidad, se priorizaron razones de riesgo instantáneo ajustadas y, cuando no estuvieron disponibles, se utilizaron razones de riesgo en puntos fijos, incluyendo mortalidad intrahospitalaria y a 30 o 90 días; asimismo, cuando un estudio reportó únicamente razones de momios, estas se registraron como tales y, si existieron datos crudos por grupo, se calculó la razón de riesgos. En todos los casos se privilegiaron

estimaciones ajustadas obtenidas mediante modelos multivariantes, puntaje de propensión, emparejamiento o ponderación, consignando las covariables incluidas; para desenlaces continuos eventualmente reportados como días de hospitalización, se empleó diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada según correspondió; además, las medidas se orientaron para que valores mayores a 1 reflejaran peor resultado asociado a la etiología por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, y se transformaron a escala logarítmica con su error estándar para los cálculos estadísticos.

3.11 Medidas de síntesis

Cuando se identificaron al menos tres estudios comparables en diseño, definición de exposición y ventana de seguimiento, se realizó un metaanálisis con modelo de efectos aleatorios y se combinaron las estimaciones por tipo de medida, integrando razones de riesgos instantáneos con razones de riesgos instantáneos y razones de riesgos con razones de riesgos, además se presentó el efecto agrupado con su intervalo de confianza del 95 por ciento, mientras que la heterogeneidad se describió mediante el estadístico I^2 y, si fue elevada o el número de estudios resultó limitado, no se agruparon los resultados y se desarrolló una síntesis narrativa organizada en tablas comparativas, asimismo se priorizaron estimaciones ajustadas y, cuando existieron varios puntos temporales, se utilizó la ventana más comparable entre la estancia intrahospitalaria y el seguimiento a 30 a 90 días, y en comparaciones con múltiples brazos se combinaron los grupos para evitar doble conteo.

Se planificaron análisis por subgrupos según tipo de válvula, presencia de dispositivos intracardíacos, microorganismo o mecanismo de resistencia, oportunidad de cirugía y región únicamente cuando existió un número suficiente de estudios, y la robustez se verificó mediante análisis de sensibilidad, por ejemplo excluyendo estudios con alto riesgo de sesgo o con definiciones discordantes, mientras que, si se dispuso de diez o más estudios por comparación, se exploró el sesgo de publicación mediante gráficos en embudo y se interpretaron los hallazgos con prudencia.

3.12 Evaluación de la calidad de la evidencia

Tabla 2. Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes y transversales

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	Puntos	Calidad
Dörfler et al., 2025															8	Media
Shah S, et al., 2023															11	Alta
Veve et al., 2020.															11	Alta

Mercan et al., 2019																11	Alta
Falcone et al., 2018																9	Media
Burgos et al., 2019																11	Alta
Pitsikakis et al., 2024																11	Alta
Edgeworth et al., 2019																12	Alta
Walczak et al., 2023																10	Media
Alghoribi et al., 2021																12	Alta
Budea et al., 2023																10	Media
Coletta et al., 2025																11	Alta
Buonomo et al., 2024																10	Media
de Sousa et al., 2023																12	Alta
Thomas et al., 2020 (22)																10	Media
Sébillotte et al., 2023																10	Media
Calderón et al., 2021																11	Alta
Tilanus et al., 2021																9	Media
Iacovelli et al., 2018																10	Media
Azelmat et al., 2024																12	Alta
Tseng et al., 2018																12	Alta
Lahmidi et al., 2020																10	Media
Shokouhi et al., 2021																9	Media
Domitrovic et al., 2016																10	Media
Lopez et al., 2017																8	Media
Albanese et al., 2019																10	Media
Chaari et al., 2015																11	Alta
Alegro et al., 2019																10	Media
Ajapuje et al., 2023																11	Alta
Patel et al., 2015																8	Media

Sí: 

No: 

Otro(CD, Na, NR): 

*CD significa que no se puede determinar, NA indica que no aplica, y NR señala que no fue reportado.

Análisis:

La tabla presenta la evaluación de calidad de 30 estudios observacionales (cohortes y transversales) mediante 14 ítems (P1–P14) con puntaje total y una clasificación global (Alta/Media). El rango de puntos va de 8 a 12; la moda es 10 (10/30, 33,3%) y el núcleo se concentra en 10–11 puntos. Predominan los estudios de calidad media (16/30, 53,3%) frente a alta (14/30, 46,7%), sin observaciones por encima de 12 puntos; dentro de los de mayor puntuación (12/14 “Alta”) destacan Edgeworth 2019, Alghoribi 2021, de Sousa 2023, Azelmat 2024 y Tseng 2018, mientras que los de 8–9 puntos se encuentran estudios en Dörfler 2025, López 2017, Patel 2015, Falcone 2018, Tilanus 2021, Shokouhi 2021. En términos analíticos, el corpus ofrece una base sólida pero heterogénea: la ausencia de puntajes máximos sugiere márgenes de mejora en dominios en confusión, clasificación de la exposición o completitud del seguimiento.

Tabla 3. Herramienta del Joanna Briggs Institute (JBI)

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Puntos	Calidad
Dörfler et al., 2025												9	Bajo riesgo
Shah S, et al., 2023												8	Moderado riesgo
Veve et al., 2020.												9	Bajo riesgo
Mercan et al., 2019												9	Bajo riesgo
Falcone et al., 2018												7	Moderado riesgo
Burgos et al., 2019												8	Moderado riesgo
Pitsikakis et al., 2024												8	Moderado riesgo
Edgeworth et al., 2019													Bajo riesgo
Walczak et al., 2023												7	Moderado riesgo
Alghoribi et al., 2021												9	Bajo riesgo
Budea et al., 2023												8	Moderado riesgo
Coletta et al., 2025												9	Bajo riesgo
Buonomo et al., 2024												7	Moderado riesgo
de Sousa et al., 2023												9	Bajo riesgo
Thomas et al., 2020 (22)												9	Bajo riesgo
Sébillotte et al., 2023												7	Moderado riesgo
Calderón-Parra et al., 2021												8	Moderado riesgo
Tilanus et al., 2021												6	Moderado riesgo
Iacovelli et al., 2018												7	Moderado riesgo
Azelmat et al., 2024												9	Bajo riesgo
Tseng et al., 2018												9	Bajo riesgo
Lahmidi et al., 2020												7	Moderado riesgo

Shokouhi et al., 2021												8	Moderado riesgo
Domitrovic et al., 2016												7	Moderado riesgo
Lopez et al., 2017												6	Moderado riesgo
Albanese et al., 2019												7	Moderado riesgo
Chaari et al., 2015												8	Moderado riesgo
Alegro et al., 2019												8	Moderado riesgo
Ajapuje et al., 2023												9	Bajo riesgo
Patel et al., 2015												7	Moderado riesgo

Bajo riesgo: 9–11

Moderado: 6–8

Alto: ≤ 5

Si: 

No: 

Otro(CD, Na, NR): 

*CD significa que no se puede determinar, NA indica que no aplica, y NR señala que no fue reportado.

Análisis:

La matriz de evaluación del Joanna Briggs Institute (JBI) califica 30 estudios mediante 11 ítems (P1–P11) con un sistema tipo semáforo, donde el color verde indica cumplimiento, el amarillo corresponde a información no clara o no reportada y el rojo señala incumplimiento. Según el puntaje total y los puntos de corte mostrados, no se registran estudios en “alto riesgo” (≤ 5 puntos); la distribución se concentra entre 6 y 9 puntos, con 11 estudios clasificados como “bajo riesgo” (9–11 puntos) y 19 como “moderado riesgo” (6–8 puntos), lo que sugiere una calidad metodológica global aceptable, aunque con limitaciones recurrentes de reporte.

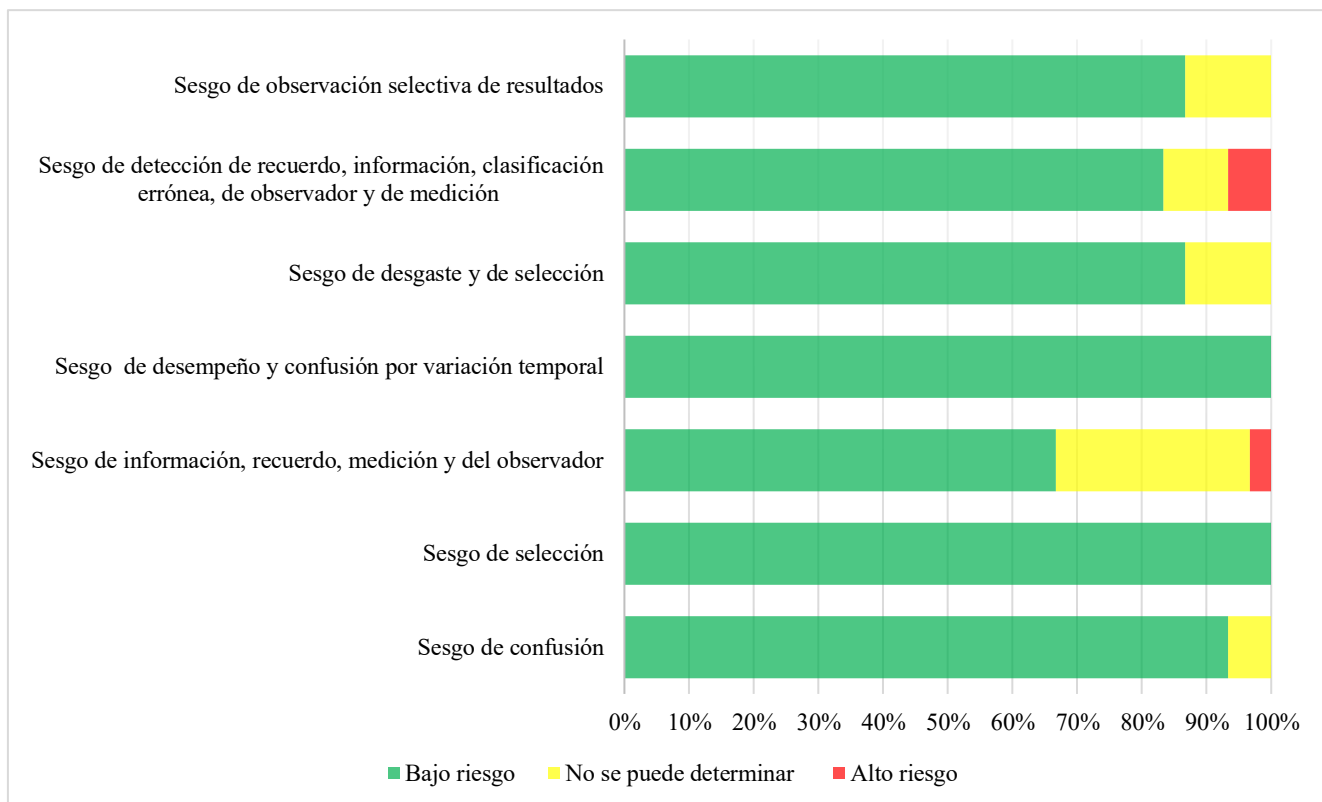
En el patrón por ítems predomina el color verde a lo largo de la mayoría de P1–P11, lo que indica que los criterios principales se cumplen; por otro lado, se observa la presencia de celdas amarillas en algunos ítems específicos, reflejando aspectos que con frecuencia quedan poco detallados o no se pueden verificar con certeza. Los marcadores rojos

aparecen de forma puntual en pocos estudios y en ítems aislados, lo que sugiere fallas específicas más que un problema sistemático general.

Evaluación de riesgo de sesgo

Tabla 4. Herramienta ROB 1

		Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información, recuerdo, medición y del observador	Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal	Sesgo de desgaste y de selección	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Sesgo de observación selectiva de resultados
APLICA	Bajo Riesgo	93.33%	100%	66.66%	100%	86%	83.33%	86.66%
No se puede determinar	No se puede determinar	6.66%	0%	30%	0%	13.33%	10%	13.33%
No aplica	Alto riesgo	0%	0%	0%	0%	0%	6.66%	0%



Análisis:

La evaluación del riesgo de sesgo muestra un predominio de bajo riesgo en la mayoría de dominios; el sesgo de selección y el sesgo de desempeño con confusión por variación temporal se calificaron como bajo riesgo en el 100%, mientras que el sesgo de confusión alcanzó 93,33%; en los dominios de desgaste y selección se registró 86% de bajo riesgo, en observación selectiva de resultados 86,66% y en el sesgo de detección relacionado con recuerdo, información, clasificación errónea, observador y medición 83,33%.

La mayor incertidumbre se concentró en el dominio de información, recuerdo, medición y del observador, donde el 30% quedó como “no se puede determinar” y el 66,66% como bajo riesgo. En el resto de dominios, la categoría “no se puede determinar” se mantuvo en valores menores, entre 0% y 13,33% (confusión 6,66%; desgaste y selección 13,33%; detección 10%; observación selectiva 13,33%); el alto riesgo se identificó únicamente en el sesgo de detección con 6,66%, mientras que en los demás dominios no se registraron calificaciones de alto riesgo.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1 Tabla de matriz de estudios

Autor/ año	País / ámbito	Sexo	Tipo de endocarditis	(N total EI / N con BGNR- C)	Etiología y resistencia	Tratamiento (ATB dirigido ± cirugía)	Desenlace clínico
Dörfler et al., 2025 (22)	Alemania; hospital universitario (centro de referencia)	Hombres: 14 (73%) Mujeres: 5 (27%)	Predominio izquierdo; aórtica 68% y mitral 26%; protésica 7/19; sin derecha	19 (BGNR-C: 1; no BGNR-C: 18)	ATB activo según antibiograma/MIC por 6 semanas ± cirugía valvular si indicada	ATB activo frente a CRE dirigido por antibiograma/MIC durante 6 semanas ± cirugía valvular si indicada	Complicaciones 14/19 (74%); cirugía requerida 8/19 (42%)
Shah S, et al., 2023 (23)	EE. UU.; centro terciario académico	Hombres: 75 (61%) Mujeres: 48 (39%)	GNIE en válvula nativa y protésica; 68% izquierda/multivalvular; 17% protésica	123 (BGNR-C/MDR: 26; no MDR: 97)	<i>Serratia spp.</i> 43%; <i>P. aeruginosa</i> 21%; <i>Enterobacterales</i> 29%; MDR 21% (asociado a resistencia a carbapenémicos)	ATB dirigido por antibiograma; en MDR/BGNR-C β-lactámico/inhibidor de nueva generación ± terapia combinada; cirugía según indicación	Fracaso clínico/microbiológico a 42 días: 21%; peor evolución sin cirugía pese a indicación
Veve et al., 2020 (24).	EE. UU.; hospital universitario terciario	Hombres: 30 (70%) Mujeres: 13 (30%)	GNIE no HACEK; predominio derecho (tricúspide) en PWID; pocos casos izquierdos/protésicos	43 (BGNR-C: 3; no BGNR-C: 40)	<i>P. aeruginosa</i> MDR; resistencia a carbapenémicos confirmada (CLSI/EUCAST); resistencia ≥3 familias	Terapia de rescate dirigida (ceftolozano-tazobactam o meropenem altas dosis ± amikacina/quinolona); cirugía según respuesta	Reingreso o evento relacionado a infección a 90 días: 20 pacientes (47%)

Mercan et al., 2019 (25)	Turquía; estudio multicéntrico	Hombres: 16 (62%) Mujeres: 10 (38%)	EI izquierda y derecha; válvula nativa, protésica y dispositivos (incluye tricuspídea asociada a catéter/hemodiálisis)	26 (BGNR-C: 1; MDR/XDR: 5; no MDR: 20)	<i>E. coli</i> y <i>P. aeruginosa</i> MDR; <i>E. cloacae</i> MDR; 1 <i>K. pneumoniae</i> XDR (BGNR-C)	ATB combinado dirigido (ceftazidima, imipenem/amikacina; tigeciclina en XDR) ± cirugía	Evolución similar con manejo médico vs médico-quirúrgico; pronóstico condicionado por gravedad y resistencia
Falcone et al., 2018 (26)	Italia; 26 hospitales terciarios (SEI Cohort)	Hombres: 38 (66%) Mujeres: 20 (34%)	Predominio EI izquierda (mitral/aórtica); válvula nativa y protésica; frecuente asociación a CIED/catéteres	58 (MDR/BGNR-C: 16; no MDR: 42)	<i>Klebsiella spp.</i> y <i>P. aeruginosa</i> MDR; perfiles compatibles con resistencia a carbapenémicos	Terapia combinada dirigida (carbapenémicos altas dosis o β-lactámico de última generación + segundo activo) ± cirugía/extracción CIED	MDR asociado a peor evolución clínica independiente
Burgos et al., 2019 (27)	Argentina; centro cardiovascular de alta complejidad	Hombres: 20 (65%) Mujeres: 11 (35%)	EI protésica y asociada a dispositivos; menor proporción en válvula nativa	452 EI (BGN no HACEK: 31; no BGN: 421)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>K. pneumoniae</i> MDR; algunos con resistencia a carbapenémicos	ATB combinado dirigido (colistina, tigeciclina, aminoglucósidos o β-lactámico/inhibidor) ± cirugía; 37,5% requirió cirugía	Evolución clínica mejor con manejo médico-quirúrgico que solo médico
Pitsikakis et al., 2024 (28)	Multinacional (Asia, Europa, América, Oceanía)	Hombres: 22 (85%) Mujeres: 4 (15%)	Predominio EI izquierda (aórtica/mitral); 38,5% protésica; algunos casos asociados a dispositivos	26 (BGNR-C: 26; no BGNR-C: 0)	<i>P. aeruginosa</i> 38,5%; <i>K. pneumoniae</i> 23,1%; <i>A. baumannii</i> 15,4%; todos resistentes a ≥1 carbapenémico; mayoría MDR/XDR	ATB combinado dirigido (colistina, tigeciclina, aminoglucósidos o β-lactámico/inhibidor) ± cirugía; control de foco prioritario	Alta complejidad clínica con frecuente necesidad de cirugía
Edgeworth et al., 2019 (29)	Reino Unido; hospital terciario	Hombres: 14 (73%) Mujeres: 5 (27%)	EI izquierda (válvula aórtica nativa), asociada a atención sanitaria	32: 1 (BGNR-C: 1; no BGNR-C: 31)	<i>P. aeruginosa</i> XDR; resistente a β-lactámicos (incl. carbapenémicos) y quinolonas; susceptible solo a colistina/aminoglucósidos	Terapia de rescate con cefiderocol + colistina; cirugía valvular definitiva	Curación clínica tras negativización de hemocultivos y cirugía

Walczak et al., 2023 (30)	Australia; hospitales terciarios	Hombres: 75 (61%) Mujeres: 48 (39%)	EI izquierda predominante; válvula protésica frecuente; asociada a atención sanitaria	15 (BGNR-C: 3; no BGNR-C: 12)	<i>P. aeruginosa</i> ; MDR emergente durante monoterapia; probable resistencia a carbapenémicos	Terapia combinada ≥ 2 activos por ≥ 6 semanas (β -lactámico altas dosis + aminoglucósido/fluoroquinolona) $\pm$ cirugía	Desarrollo de resistencia asociado a peor evolución clínica
Alghoribi et al., 2021 (31)	Arabia Saudita; hospital cardiológico terciario	Hombres: 30 (70%) Mujeres: 13 (30%)	EI izquierda (válvula mitral) en paciente con cardiopatía reumática	17 (BGNR-C: 1; no BGNR-C: 16)	<i>K. pneumoniae</i> pandrogresistente; carbapenemasas NDM-1 y OXA-48	Terapia combinada dirigida (ceftazidima-avibactam + aztreonam); sin cirugía por buena respuesta	Curación clínica y microbiológica
Budea et al., 2023 (32)	Rumanía; hospitales universitarios	Hombres: 16 (62%) Mujeres: 10 (38%)	EI en válvula nativa y protésica; predominio aórtica/mitral	171 EI (BGN: 29; MDR/BGNR-C*: 11)	<i>A. baumannii</i> predominante; resistencia ≥ 3 antibióticos (MDR), usada en aproximación a BGNR-C	Terapia combinada (β -lactámicos/carbapenémicos + colistina o amikacina); algunos casos con cirugía	Resistencia avanzada asociada a peor evolución clínica
Coletta et al., 2025 (33)	Italia; UCI de quemados, hospital Cardarelli (Nápoles)	Hombres: 38 (66%) Mujeres: 20 (34%)	EI predominio aórtica; algunos casos mitral/tricuspídea	8 EI (BGNR-C: 1; no BGNR-C: 7)	<i>K. pneumoniae</i> productora de KPC (resistente a carbapenémicos)	ATB dirigido anti-KPC (β -lactámico/inhibidor) $\pm$ cirugía (no consignada)	Evolución grave en el caso BGNR-C
Buonomo et al., 2024 (34)	Italia (hospital universitario, Nápoles)	Hombres: 20 (65%) Mujeres: 11 (35%)	EI izquierda en válvula nativa	26 (BGNR-C: 1; no BGNR-C: 25)	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (CRAB); alta susceptibilidad a colistina	Terapia dirigida anti-CRAB (cefiderocol $\pm$ colistina/ampicilina-sulbactam)	Respuesta clínica favorable a 28 días
de Sousa et al., 2023 (35)	Brasil (4 instituciones)	Hombres: 30 (79%) Mujeres: 8 (21%)	Predominio EI protésica y asociada a CIED; también válvula nativa	38 (MDR/BGNR-C*: 12; no MDR: 26)	<i>Klebsiella spp.</i> y <i>P. aeruginosa</i> predominantes; MDR concentrado en no fermentadores	Regímenes combinados (carbapenémico $\pm$ aminoglucósido/fluoroquinolona; polimixina en resistencia avanzada)	Evolución más desfavorable en no fermentadores MDR

Thomas et al., 2020 (22)	India; hospital terciario	Hombres: 14 (73%) Mujeres: 5 (27%)	EI por bacilos Gram negativos; predominio válvula nativa	27 (BGNR-C: 3; no BGNR-C: 24)	<i>Enterobacterales</i> y no fermentadores; ESBL frecuente; 11% resistentes a carbapenémicos; sensibilidad conservada a colistina	ATB dirigido por antibiograma; colistina en principal opción en BGNR-C; cirugía no especificada	Alta carga de resistencia antimicrobiana en GNIE
Sébillotte et al., 2023 (36)	Francia; 6 hospitales de referencia	Hombres: 75 (61%) Mujeres: 48 (39%)	Predominio EI izquierda; válvula nativa y protésica; asociada a atención sanitaria	3230 EI totales; BGN no HACEK: 77; BGNR-C*: 8	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Serratia marcescens</i> ; MDR con no susceptibilidad a carbapenémicos y/o carbapenemasa (KPC/OXA-48/NDM)	Terapia dirigida por mecanismo (β -lactámico/inhibidor activo, cefiderocol o carbapenémico/inhibidor) $\pm$ cirugía valvular	Curso clínico grave en subgrupo BGNR-C
Calderón et al., 2021 (37)	España; registro nacional multicéntrico GAMES	Hombres: 30 (70%) Mujeres: 13 (30%)	EI definitiva (criterios de Duke)	3910 EI totales; BGNR-C: 43	Predominio de <i>A. baumannii</i> en BGNR-C; multirresistencia elevada	ATB dirigido; terapia combinada con quinolona asociada a mejor evolución; cirugía según indicación	Evolución más favorable con terapia combinada y cirugía indicada
Tilanus et al., 2021 (38)	Colombia; hospital terciario (Bogotá)	Hombres: 16 (62%) Mujeres: 10 (38%)	EI mitral en válvula nativa con posterior reemplazo valvular	38 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Serratia marcescens</i> productora de KPC	Ceftazidima-avibactam dirigida + cirugía valvular; tratamiento total 6 semanas	Curación clínica y microbiológica
Iacovelli et al., 2018 (39)	Italia; hospital universitario	Hombres: 38 (66%) Mujeres: 20 (34%)	Endocarditis mural auricular derecha asociada a tromboflebitis séptica	62 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa KPC	Ceftazidima-avibactam + ertapenem prolongado	Control clínico progresivo con bacteriemia inicial persistente
Azelmat et al., 2024 (40)	Marruecos; UCI hospitalaria	Hombres: 20 (65%) Mujeres: 11 (35%)	Endocarditis protésica mitral	20 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa NDM	Meropenem + colistina + tigeciclina	Evolución desfavorable con choque séptico

Tseng et al., 2018 (41)	Taiwán; hospital universitario	Hombres: 60 (75%) Mujeres: 21 (25%)	Absceso de raíz aórtica asociado a EI	83 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente; resistente a carbapenémicos	Colistina (CMS) combinada con meropenem; duración total 8 semanas	Resolución clínica y radiológica progresiva
Lahmidi et al., 2020 (42)	Marruecos (hospital/ICU)	Hombres: 14 (73%) Mujeres: 5 (27%)	EI mitral en válvula nativa	17 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR; resistencia a β -lactámicos e imipenem; susceptibilidad parcial a amikacina/doxiciclina/TMP-SMX	Polimixina E seguida de tigeciclina; cirugía no realizada por falla multiorgánica	Evolución desfavorable pese a tratamiento dirigido
Shokouhi et al., 2021 (43)	Irán; hospital terciario	Hombres: 75 (61%) Mujeres: 48 (39%)	EI izquierda (mitral/aórtica) con perforación valvular	98 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR; susceptible solo a colistina	Cirugía valvular + colistina IV $\pm$ tigeciclina	Curación clínica y ecocardiográfica
Domitrovic et al., 2016 (44)	Estados Unidos; hospital terciario (endocarditis en válvula protésica)	Hombres: 30 (70%) Mujeres: 13 (30%)	EI en válvula protésica aórtica	26 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR; resistencia a fluoroquinolonas y carbapenémicos (sin carbapenemasa; mecanismos AmpC/OprD)	Terapia combinada secuencial (múltiples ATB) + recambio valvular aórtico	Aclaramiento de bacteriemia y control clínico
Lopez et al., 2017 (45)	Puerto Rico; hospital	Hombres: 16 (62%) Mujeres: 10 (38%)	EI mitral en válvula nativa	14 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa KPC	Polimixina B + meropenem prolongado + cirugía valvular programada	Evolución clínica favorable

Albanese et al., 2019 (46)	Italia; hospital	Hombres: 38 (66%) Mujeres: 20 (34%)	EI mitral y aórtica en válvula nativa con insuficiencia severa	89 EI totales; BGNR-C: 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa KPC; sensibilidad limitada (gentamicina/colistina)	Ceftazidima-avibactam + gentamicina; 1 caso con cirugía valvular	Curación microbiológica en ambos casos; 1 con evolución neurológica desfavorable
Chaari et al., 2015 (47)	Túnez; hospital universitario	Hombres: 20 (65%) Mujeres: 11 (35%)	EI mitral en válvula nativa	70 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> multirresistente resistente a carbapenémicos	Colistina + tigeciclina ± cirugía	Aclaramiento de bacteriemia y mejoría clínica
Alegro et al., 2019 (48)	Estados Unidos; hospital	Hombres: 40 (72%) Mujeres: 15 (28%)	EI aórtica izquierda con perforación y regurgitación severa	55 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos (CR-Kp); susceptible a ceftazidima-avibactam y amikacina	Ceftazidima-avibactam + amikacina; luego ceftazidima-avibactam + ertapenem	Esterilización de hemocultivos y control ecocardiográfico
Ajapuje et al., 2023 (49)	India; hospital terciario (Pune)	Hombres: 14 (73%) Mujeres: 5 (27%)	EI mitral izquierda asociada a atención sanitaria	36 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos; β-lactamasa tipo GES; susceptible a ceftazidima-avibactam	Ceftazidima-avibactam en monoterapia + reemplazo valvular mitral	Curación clínica y microbiológica tras 6 semanas
Patel et al., 2015 (50)	EE. UU. (hospital; trasplante)	Hombres: 75 (61%) Mujeres: 48 (39%)	Endocarditis aguda de válvula mitral	64 EI totales; BGNR-C: 1	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos; carbapenemasa OXA-23; clon internacional II	Meropenem inicial (luego piperacilina/tazobactam) + soporte; cirugía indicada	Evolución clínica rápidamente desfavorable

EI= Endocarditis infecciosa; BGNR-C= bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos; KPC= *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa; MDR= multidrogoresistente; ATB= antibiótico; MIC= Concentración Mínima Inhibitoria; CRE= *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos; GNIE= Endocarditis infecciosa por bacilos gramnegativos; HACEK= Acrónimo que agrupa a *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella spp.*; PWID= Personas que se inyectan drogas; XDR= Extensamente drogorresistente; NDM-1= New Delhi metalo-β-lactamasa tipo 1; OXA: Familia de β-lactamasas tipo oxacilinas.

Análisis:

Los resultados muestran estudios hospitalarios principalmente centros terciarios y registros multicéntricos que evaluaron endocarditis infecciosa por bacilos Gram negativos, identificando subgrupos con resistencia a carbapenémicos y/o multirresistencia. De manera estructurada, se revisaron características epidemiológicas (país/ámbito, distribución por sexo), el tipo de endocarditis (válvula nativa vs protésica, compromiso izquierdo vs derecho y asociación a dispositivos), el tamaño de las cohortes y la proporción de casos con bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos dentro del total de endocarditis. Se observa un predominio masculino en la mayoría de reportes y una presentación frecuente con compromiso valvular izquierdo, aunque en ciertos escenarios se describe mayor participación de endocarditis derecha vinculada a factores de riesgo específicos.

En el componente microbiológico, se observan patógenos recurrentes entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia spp.* y otros *Enterobacterales*, y los principales mecanismos o perfiles de resistencia (MDR/XDR, carbapenemasas como KPC/NDM/OXA), destacando que la sensibilidad suele limitarse a esquemas de rescate entre ellos, polimixinas, tigeciclina, aminoglucósidos o β -lactámico/inhibidor de nueva generación, según el caso. Respecto al manejo, se reportan estrategias de antibiótico dirigido por antibiograma/MIC, con uso frecuente de terapia combinada y, cuando corresponde, cirugía valvular o control de foco incluida extracción de dispositivos. Los desenlaces clínicos consignan complicaciones y necesidad de cirugía en proporciones relevantes (complicaciones 74% y cirugía 42%), además de reingresos elevados a 90 días (47% en una cohorte), mientras que la mortalidad muestra amplia variabilidad entre estudios, desde 0% en varios estudios hasta valores cercanos a 20–38% en series y registros, con mortalidad intrahospitalaria de 20,8%, 23% y 36,5%, lo que refuerza la gravedad del cuadro cuando coexisten resistencia avanzada y alta complejidad clínica.

5. DISCUSIÓN

Se realiza un análisis de 30 artículos relacionados al diagnóstico de endocarditis infecciosa causados por bacterias gram negativas, los mismos que presentaron una evaluación de calidad alta/media del 46,7% media frente al alta del 53,3%, sin observaciones por encima de 12 puntos siendo este el mayor puntaje de 12/14 en la tabla 2 de evaluación de riesgo de calidad.

Dörfler et al. describen que la endocarditis por bacilos Gram negativos no HACEK con resistencia avanzada se presenta con claro predominio izquierdo y compromiso valvular relevante (aórtica 68% y

mitral 26%), incluyendo válvula nativa y protésica (7/19), lo que coincide con el patrón observado por Shah et al., si 68% de los episodios afectaron territorio izquierdo o fueron multivalvulares y 17% ocurrieron sobre prótesis. Falcone et al. y Sébillotte et al. refuerzan el perfil asociado a atención sanitaria, con alta carga de endocarditis izquierda y participación de prótesis/dispositivos (CIED/catéteres) en una fracción clínicamente significativa. En series institucionales, Burgos et al. muestran que, dentro de la endocarditis por bacilos Gram negativos, predominan las formas sobre prótesis (45,8%) y dispositivos (29,2%), sugiriendo que la exposición a procedimientos, material protésico y entornos hospitalarios complejos actúa en eje epidemiológico de estos casos (22, 23, 27).

Shah et al. caracterizan una etiología heterogénea, con predominio de *Serratia spp.* (43%), seguida de *Pseudomonas aeruginosa* (21%) y *Enterobacterales* (29%), y documentan un subgrupo con multirresistencia (21%) que, en la práctica, se superpone con fenotipos de resistencia a carbapenémicos en varios de estos patógenos. Falcone et al. reportan una proporción similar de aislamientos MDR (27,6%), mientras que Budea et al. registran multirresistencia en 38% de los Gram negativos identificados, reforzando que la resistencia extensa no es anecdótica en cohortes hospitalarias. Pitsikakis et al., centrados exclusivamente en bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, confirman el dominio de *P. aeruginosa* (38,5%), *Klebsiella pneumoniae* (23,1%) y *Acinetobacter baumannii* (15,4%), con resistencia documentada al menos a un carbapenémico. A nivel mecanístico, Dörfler et al., Alghoribi et al., Tilanus et al. y Azelmat et al. ilustran la participación repetida de carbapenemasas (OXA-48, KPC y NDM) en *Enterobacterales*, mientras que Lahmidi et al., Shokouhi et al. y Tseng et al. subrayan la relevancia de *A. baumannii* con perfiles MDR/XDR, delineando un espectro microbiológico dominado por no fermentadores y *Enterobacterales* con resistencia mediada por carbapenemasas (22, 26, 28).

Veve et al. aportan un contraste epidemiológico importante al mostrar que, en personas que se inyectan drogas, la endocarditis por Gram negativos tiende a concentrarse en válvula tricúspide nativa (predominio derecho), aunque persisten episodios izquierdos y protésicos; Walczak et al. confirman un comportamiento mixto (60% izquierda, 27% derecha y 13% bivalvular) y describen escenarios clínicos de difícil control en bacteriemias prolongadas y desarrollo de resistencia bajo monoterapia. Edgeworth et al. y Iacovelli et al. destacan cursos con bacteriemia persistente y necesidad de estrategias de control de foco (incluida cirugía), lo que perfila una entidad de alta complejidad clínica, frecuentemente vinculada a exposición sanitaria. En términos de magnitud, Calderón et al. sitúan estos episodios resistentes en un subconjunto minoritario, pero clínicamente crítico (43 casos entre 3910 endocarditis, 1,1%), mientras que Burgos et al. evidencian que los Gram negativos no HACEK representan una fracción acotada de la endocarditis (6,85%), con una proporción relevante que requiere cirugía (37,5%). La caracterización clínica-epidemiológica converge en, predominio izquierdo en prótesis/dispositivos

o atención sanitaria, y predominio derecho en subpoblaciones específicas (uso de drogas inyectables), y un núcleo etiológico liderado por *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Acinetobacter* con resistencia avanzada, configurando un fenotipo de endocarditis infrecuente pero de alta gravedad y manejo complejo (24, 29, 30).

Falcone et al. sostienen que el pronóstico en la endocarditis por bacilos Gram negativos con resistencia avanzada no depende únicamente del microorganismo, sino también del perfil del huésped y del contexto asistencial, si la presencia de infección asociada a atención sanitaria, prótesis valvulares/dispositivos y elevada carga de morbilidad tiende a concentrar cuadros más graves y de difícil control. Veve et al. muestran que, incluso con mortalidad intrahospitalaria baja (5%), el desenlace compuesto de muerte o reingreso relacionado con la infección a 90 días puede aproximarse a 47% y la mortalidad a 12 meses alcanzar 30%, lo que sugiere que factores del huésped (vulnerabilidad social, reinfección, adherencia y continuidad de cuidados) condicionan evolución desfavorable aun si se supera el episodio agudo. Dörfler et al. refuerzan esta lectura al documentar mortalidad intrahospitalaria de 21% y mortalidad global al año de 44% en una cohorte hospitalaria con predominio de compromiso izquierdo, compatible con alta gravedad basal y con necesidad frecuente de manejo multidisciplinario (22, 24, 26).

Budea et al. destacan que la multirresistencia (resistencia a ≥ 3 antibióticos) actúa en un determinante pronóstico mayor, al asociarse con incremento marcado del riesgo de muerte (HR 5,7), lo que coincide con la noción de que la resistencia limita opciones terapéuticas eficaces y se acompaña de persistencia bacteriémica y fallo orgánico en una fracción de casos. Falcone et al. describen de forma contundente el peso de la etiología MDR en predictor independiente, con un aumento extremo del riesgo de mortalidad intrahospitalaria (HR 21,8) y de mortalidad al año (HR 4,4) frente a cepas no MDR, subrayando que el fenotipo MDR/BGNER-C es un marcador de muy alto riesgo. Calderón et al. confirman una letalidad intrahospitalaria elevada (36,5%) en endocarditis por bacilos Gram negativos multirresistentes y sugieren que, además de la resistencia, influyen condiciones clínicas en sepsis y dificultad para lograr control microbiológico temprano; en series de casos, Azelmat et al. ejemplifican evolución rápida a choque séptico y muerte pese a terapia combinada, mientras Lahmidi et al. ilustran que la imposibilidad de cirugía por falla multiorgánica puede cerrar opciones de rescate y asociarse a desenlace fatal (32, 37, 40).

Burgos et al. plantean que la necesidad de intervención quirúrgica y, sobre todo, el no realizarla si está indicada, es un factor pronóstico crítico: en su cohorte, la mortalidad intrahospitalaria fue 20,8% y el manejo combinado médico-quirúrgico se asoció con menor mortalidad (11,1%) en comparación con tratamiento exclusivamente médico (26,6%), lo que es coherente con el valor del control de foco en infecciones sobre prótesis/dispositivos. Calderón et al. cuantifican esta relación al señalar que no

realizar cirugía si existía indicación se asoció a mayor mortalidad (OR 3,60; IC95% 1,17–11,05), mientras que ciertas estrategias antibióticas combinadas podrían modular el riesgo, dado que la terapia combinada con quinolona se vinculó con menor mortalidad hospitalaria (OR 0,29; IC95% 0,09–0,96). Shah et al. también reportan una tendencia a peor evolución en pacientes sin cirugía pese a indicación, y Walczak et al. advierten que el desarrollo de resistencia durante monoterapia se concentra en el grupo con mayor mortalidad al año, reforzando que el pronóstico se deteriora si coinciden resistencia, bacteriemia persistente y demora/ausencia de control quirúrgico. No obstante, Mercan et al. observaron mortalidad similar entre tratamiento médico y médico-quirúrgico (20% vs 25%), lo que sugiere confusión por severidad y selección (los casos operados podrían ser intrínsecamente más complejos), y apoya la interpretación de que el efecto de la cirugía debe analizarse siempre junto a estabilidad hemodinámica y posibilidad real de erradicación del foco (23,25, 27)

Dörfler et al. describen que, aun en estudios con poblaciones pequeñas de endocarditis infecciosa por bacilos gramnegativos no HACEK, la mortalidad sigue siendo elevada, con una mortalidad intrahospitalaria del 21 % y una mortalidad global al año que alcanza el 44 %, lo que refleja el impacto persistente de estos patógenos en el pronóstico a mediano plazo. De forma concordante, Mercan et al. reportan una letalidad intrahospitalaria del 23 % en pacientes con endocarditis por bacilos gramnegativos, incluyendo aislamientos multirresistentes, sin diferencias marcadas entre el manejo exclusivamente médico y el combinado médico-quirúrgico, sugiriendo que la gravedad basal del huésped y el perfil de resistencia condicionan más la mortalidad que la estrategia terapéutica aislada. En la misma línea, Burgos et al. documentan una mortalidad intrahospitalaria del 20,8 % en endocarditis por bacilos gramnegativos no HACEK, con mayor proporción de muertes en quienes recibieron solo tratamiento médico frente a aquellos con manejo combinado, lo que refuerza la relevancia del control del foco en pacientes seleccionados (22, 25, 27).

Falcone et al. aportan evidencia sólida al demostrar que la etiología multirresistente se asocia de manera independiente con un riesgo marcadamente mayor de muerte, con un hazard ratio de 21,8 para mortalidad intrahospitalaria y de 4,4 para mortalidad al año, subrayando que la resistencia antimicrobiana es un determinante pronóstico clave. De forma similar, Calderón et al. reportan una mortalidad intrahospitalaria del 36,5 % en endocarditis por bacilos gramnegativos multirresistentes, evidenciando que no realizar cirugía si estaba indicada incrementó significativamente el riesgo de muerte. Shah et al. muestran que, en una cohorte amplia, la mortalidad a 90 días fue del 20 %, con tendencia a peores desenlaces en subgrupos con patógenos resistentes y ausencia de intervención quirúrgica pese a indicación. Estos hallazgos confirman que la mortalidad en la endocarditis por bacilos gramnegativos, especialmente resistentes a carbapenémicos, se mantiene elevada y está fuertemente

influida por la resistencia, la demora en terapias activas y la imposibilidad de un manejo quirúrgico oportuno (23, 26, 37) .

Thomas et al. evidencian que, aun dentro de las endocarditis por bacilos Gram negativos, la resistencia a carbapenémicos puede concentrarse en un subgrupo clínicamente relevante, al reportar 3 aislamientos BGNR-C entre 27 episodios (11%). Falcone et al. señalan que la multirresistencia constituye un componente frecuente en cohortes hospitalarias de bacilos Gram negativos no HACEK, con 16 episodios MDR en 58 casos (27,6%), lo que sugiere un reservorio de resistencia previo a la selección específica por carbapenémicos. Shah et al. describen una proporción comparable de MDR (21%) y subrayan que, en estos escenarios, la no susceptibilidad a carbapenémicos obliga a emplear esquemas de última línea guiados por antibiograma y mecanismo. Dörfler et al. complementan el panorama mostrando que, incluso si BGNR-C es minoritario en una serie, puede estar presente (un aislamiento de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 dentro de 19 casos), mientras que Pitsikakis et al. demuestran el extremo opuesto al reunir 26 episodios exclusivamente por BGNR-C, con predominio de *Pseudomonas aeruginosa* (38,5%), *Klebsiella pneumoniae* (23,1%) y *Acinetobacter baumannii* (15,4%), lo que perfila a no fermentadores y Enterobacterias productores de carbapenemasa en núcleo microbiológico de esta condición (22, 23, 26).

Sébillotte et al. sostienen que el análisis de sensibilidad adquiere mayor valor si se interpreta en clave de mecanismo, ya que la resistencia a carbapenémicos puede deberse a carbapenemasas (KPC/OXA-48/NDM) u otros determinantes, y cada patrón condiciona opciones terapéuticas distintas. Tilanus et al. ilustran esta lógica al documentar *Serratia marcescens* productora de KPC confirmada por pruebas fenotípicas (Carba NP positivo y sinergia con ácido borónico), con uso de ceftazidima-avibactam en eje del tratamiento prolongado, lo que resalta cómo la identificación de KPC orienta hacia inhibidores específicos. Iacovelli et al. y Coletta et al. refuerzan el papel de KPC en *Klebsiella pneumoniae* y su impacto en la selección de β -lactámico/inhibidor, mientras Alghoribi et al. ejemplifican escenarios de resistencia extrema (*K. pneumoniae pandrogorresistente* con detección genotípica de carbapenemasas) en los que el abordaje depende de combinaciones dirigidas por MIC y disponibilidad de agentes activos. Shah et al. añaden que, en la práctica, la sensibilidad reportada y la categoría de difícil tratamiento en bacilos Gram negativos obliga a estrategias combinadas y reevaluación continua del esquema, dado que la ventana terapéutica puede estrecharse rápidamente (31, 36, 38).

Buonomo et al. aportan un dato clave para sensibilidad en no fermentadores al reportar, en aislamientos resistentes a carbapenémicos de *A. baumannii*, una alta susceptibilidad global a colistina (97,8%), lo que sugiere que las polimixinas siguen figurando en alternativa frecuente, aunque condicionada por seguridad y necesidad de optimización farmacocinética. Shokouhi et al. tensionan esta lectura al describir un perfil XDR del complejo *A. baumannii* con susceptibilidad reportada únicamente a

colistina, reflejando escenarios de opciones únicas si la sensibilidad disponible es mínima. Lahmidi et al. matizan el espectro al señalar, para *A. baumannii*, conservación de susceptibilidad a amikacina, doxiciclina y TMP-SMX en su caso, lo que apoya que la sensibilidad puede variar de forma sustancial entre cepas aun dentro del mismo género. Walczak et al. aportan un elemento dinámico al documentar desarrollo de resistencia durante monoterapia en 2 episodios por *P. aeruginosa*, y Domitrovic et al. describen mecanismos compatibles con resistencia compleja en *P. aeruginosa* MDR (incluyendo cambios en OprD/regulación AmpC), mientras Edgeworth et al. ejemplifican fenotipos de difícil tratamiento en *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, en conjunto reforzando que la sensibilidad debe interpretarse en un fenómeno evolutivo durante el curso clínico y no en un dato estático, especialmente en bacilos Gram negativos no fermentadores asociados a endocarditis (29, 34, 43).

6. CONCLUSIONES

La endocarditis infecciosa por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos se describió como una entidad poco frecuente, pero vinculada a contextos de alta complejidad asistencial, debido a su asociación con adquisición relacionada con la atención sanitaria, procedimientos invasivos y presencia de prótesis valvulares o dispositivos intracardiacos, lo que se tradujo en mayor gravedad clínica; además, el compromiso afectó con mayor frecuencia las válvulas izquierdas, aunque en subpoblaciones como personas que usan drogas inyectables se documentó predominio de afectación derecha, principalmente tricuspídea; asimismo, la etiología se concentró en bacilos no fermentadores y bacilos entéricos Gram negativos con mecanismos de resistencia mediados por carbapenemasas, destacando *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, lo que se asoció con infección persistente, necesidad de abordaje multidisciplinario y riesgo elevado de complicaciones.

El pronóstico de la endocarditis infecciosa por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos se determinó por la interacción entre la gravedad clínica inicial, la carga de comorbilidades y el grado de resistencia antimicrobiana, de modo que la fragilidad, la exposición sanitaria previa y la presencia de dispositivos o prótesis se asociaron con trayectorias más desfavorables; además, la multirresistencia y la resistencia a carbapenémicos se vincularon con mayor probabilidad de bacteriemia persistente, sepsis y fracaso clínico por la reducción de alternativas terapéuticas eficaces, incrementando el riesgo de mortalidad y de desenlaces adversos a corto y mediano plazo; asimismo, la indicación y la oportunidad quirúrgica se identificaron como un componente pronóstico clave, dado que la ausencia de control del foco por limitaciones hemodinámicas u orgánicas se relacionó con mayor riesgo, mientras que la factibilidad de abordaje médico quirúrgico tendió a asociarse con mejores resultados, interpretándose este efecto según la severidad y la selección clínica de los casos.

En lo que compete al cuarto objetivo, la evidencia analizada permitió establecer que los perfiles de resistencia y sensibilidad de bacilos Gram negativos asociados a endocarditis infecciosa mostraron heterogeneidad, aunque se identificó un patrón reiterado de multirresistencia que redujo de manera importante las opciones terapéuticas y condicionó el abordaje clínico; en los bacilos entéricos Gram negativos, la no susceptibilidad a carbapenémicos se vinculó con la presencia de carbapenemasas, por lo que resultó indispensable interpretar el antibiograma junto con la identificación del mecanismo de resistencia para orientar combinaciones dirigidas y alternativas de rescate; asimismo, en bacilos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se observó variabilidad de susceptibilidades y posibilidad de emergencia de resistencia durante el tratamiento, lo que respaldó la necesidad de vigilancia microbiológica continua, optimización farmacológica y estrategias individualizadas para favorecer el control microbiológico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mulliken JS, Bainbridge ED. Infective Endocarditis. Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2025;109(3):667–81. DOI: 10.1016/j.mcna.2024.12.009
2. Mills MT, Al-Mohammad A, Warriner DR. Changes and advances in the field of infective endocarditis. Br J Hosp Med (Lond). Br J Hosp Med (Lond); 2022;83(3). DOI: 10.12968/HMED.2021.0510
3. Lasso Maldonado CC, Guerra Romero HA, Olivera Gamarra MC, Orozco Sotomayor SP, Brito Jacome CJ, Cárdenas Vásquez DC, et al. Mortalidad de la Endocarditis Infecciosa en los Últimos 5 años. Ciencia Latina [Internet]. 2024;8(2):322–37. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/download/10440/15349/>
4. Okamoto H, Nishi T, Kamisaka K, Sasahira Y, Kanaoka K, Sumita Y, et al. Trends in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis: A nationwide study from 2016 to 2021. J Am Heart Assoc [Internet]. 2025;14(1):e037188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.124.037188>
5. Sperotto F, France K, Gobbo M, Bindakhil M, Pimolbutr K, Holmes H, et al. Antibiotic Prophylaxis and Infective Endocarditis Incidence Following Invasive Dental Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Cardiol. JAMA Cardiol; 2024;9(7):599–610. DOI: 10.1001/JAMACARDIO.2024.0873
6. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. Clin Infect Dis. Clin Infect Dis; 2023;77(4):518–26. DOI: 10.1093/CID/CIAD271
7. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Asareh Zadegan Dezfuli A, Sanae MJ, et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. J Cardiothorac Surg. J Cardiothorac Surg; 2022;17(1). DOI: 10.1186/S13019-022-01932-5
8. Li M, Kim JB, Sastry BKS, Chen M. Infective endocarditis. The Lancet. Elsevier B.V.; 2024;404(10450):377–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01098-5
9. Jain A, Subramani S, Gebhardt B, Hauser J, Bailey C, Ramakrishna H. Infective Endocarditis—Update for the Perioperative Clinician. J Cardiothorac Vasc Anesth. W.B. Saunders; 2023;37(4):637–49. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.12.030

10. Baddour LM, Weimer MB, Wurcel AG, McElhinney DB, Marks LR, Fanucchi LC, et al. Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. *Circulation*; 2022;146(14):E187–201. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001090
11. Philip J, Bond MC. Emergency Considerations of Infective Endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. W.B. Saunders; 2022;40(4):793–808. DOI: 10.1016/j.emc.2022.07.001
12. Zmaili M, Alzubi J, Lo Presti Vega S, Ababneh E, Xu B. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A state-of-the-art contemporary review. *Prog Cardiovasc Dis*. W.B. Saunders; 2022;74:99–110. DOI: 10.1016/j.pcad.2022.10.009
13. Ahtela E, Kytö V, Vahlberg T, Hohenthal U, Ekström T, Porela P, et al. Infective endocarditis in a Finnish tertiary care hospital: from etiology to embolic events. *Ann Med*. *Ann Med*; 2024;56(1). DOI: 10.1080/07853890.2024.2415405
14. Sebastian SA, Co EL, Mehendale M, Sudan S, Manchanda K, Khan S. Challenges and Updates in the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. Elsevier Inc.; 2022;47(9). DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101267
15. Imazio M. The 2023 new European guidelines on infective endocarditis: main novelties and implications for clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*; 2024;25(10):718–26. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001651
16. Mulliken JS, Bainbridge ED. Infective Endocarditis. *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2025;109(3):667–81. DOI: 10.1016/j.mcna.2024.12.009
17. Pries-Heje MM, Hjulmand JG, Lenz IT, Hasselbalch RB, Povlsen JA, Ihlemann N, et al. Clinical implementation of partial oral treatment in infective endocarditis: the Danish POETry study. *Eur Heart J*. *Eur Heart J*; 2023;44(48):5095–106. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHAD715
18. Bock M, Theut AM, Van Hasselt JGC, Wang H, Fursted K, Høiby N, et al. Attainment of Target Antibiotic Levels by Oral Treatment of Left-Sided Infective Endocarditis: A POET Substudy. *Clin Infect Dis*. *Clin Infect Dis*; 2023;77(2):242–51. DOI: 10.1093/CID/CIAD168
19. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, Desimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. *Circulation*; 2021;143(20):E963–78. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000969

20. McDonald EG, Aggrey G, Aslan AT, Casias M, Cortes-Penfield N, Dong MQ, et al. Guidelines for Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. *JAMA Netw Open*; 2023;6(7). DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.26366
21. Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, Gill SU, Bruun NE, Elming H, et al. Five-Year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. *N Engl J Med*. *N Engl J Med*; 2022;386(6):601–2. DOI: 10.1056/NEJMC2114046
22. Squiers JJ, DiMaio JM, Banwait JK, Mack MJ, Ryan WH, Baxter R, et al. Surgical treatment of infective endocarditis at comprehensive versus primary valve centers. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc.; 2023;166(2):442-452.e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.09.023
23. Mansur AJ. Score For Prognosis Assessment In Patients With Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. *Arq Bras Cardiol*; 2024;120(12). DOI: 10.36660/ABC.20230814
24. Dörfler J, Grubitzsch H, Schneider-Reigbert M, Pasic M, Pfäfflin F, Stegemann M, et al. Non-HACEK gram-negative bacilli infective endocarditis: data from a retrospective German cohort study. *Infection* 2024 53:1. Springer; 2024;53(1):405–13. DOI: 10.1007/S15010-024-02392-W
25. Shah S, Bremmer DN, Kline EG, Nicolau DP, Shields RK. Ceftolozane/tazobactam for refractory *P. aeruginosa* endocarditis: A case report and pharmacokinetic analysis. *J Infect Chemother*. *J Infect Chemother*; 2022;28(1):87–90. DOI: 10.1016/J.JIAC.2021.08.013
26. Veve MP, McCurry ED, Cooksey GE, Shorman MA. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One*. *PLoS One*; 2020;15(3). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0230199
27. Ertugrul Mercan M, Arslan F, Ozyavuz Alp S, Atilla A, Seyman D, Guliyeva G, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Med Mal Infect*. *Med Mal Infect*; 2019;49(8):616–20. DOI: 10.1016/J.MEDMAL.2019.03.013
28. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, Ursi MP, et al. Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. American Society for Microbiology; 2018;62(4):e02208-17. DOI: 10.1128/AAC.02208-17
29. Burgos LM, Osés P, Iribarren AC, Pennini M, Merkt M, Vrancic M, et al. Endocarditis infecciosa por bacilos gram negativos no HACEK. Experiencia en un centro de alta complejidad

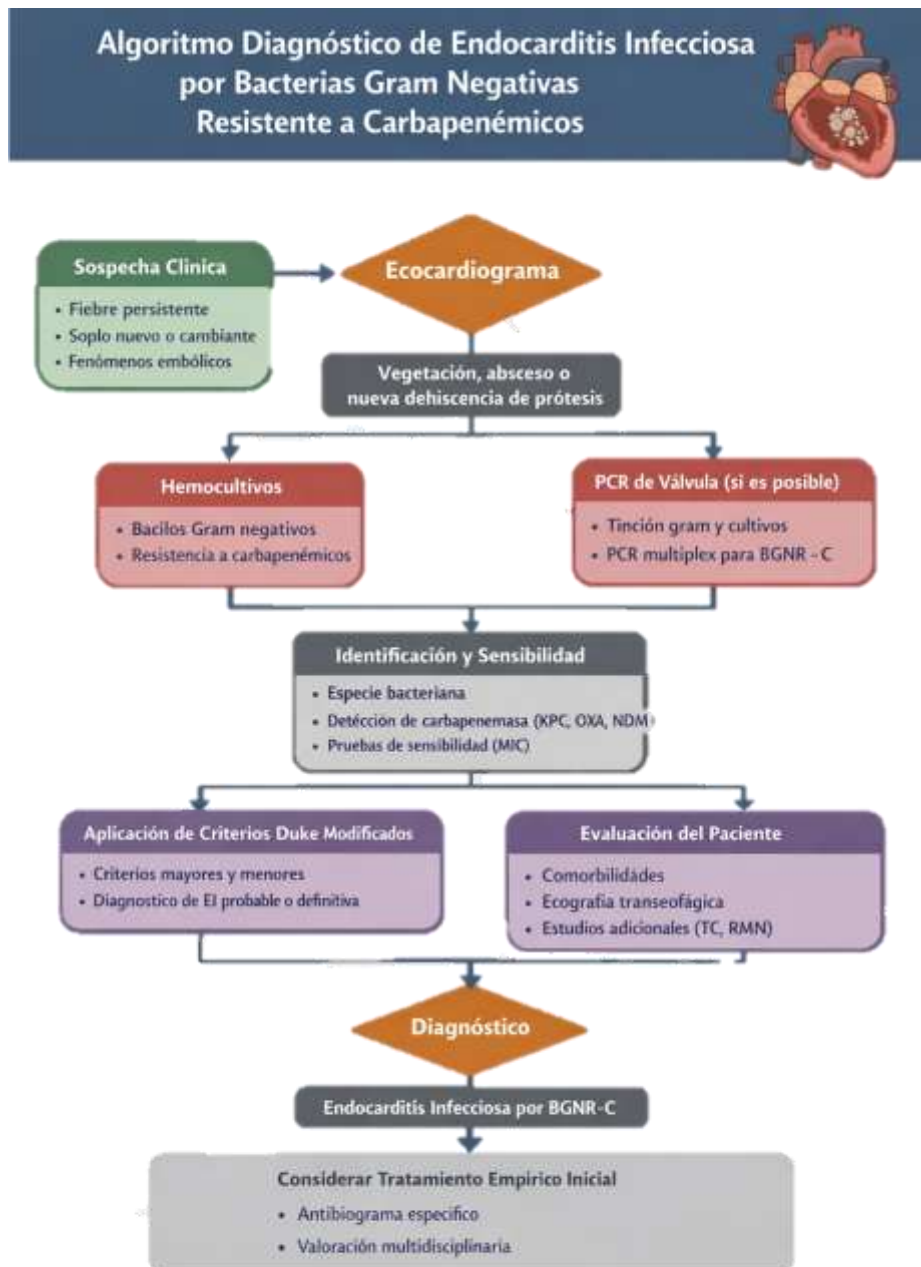
- de la República Argentina (1998-2016). *Revista Argentina de Microbiología / Argentinean Journal of Microbiology*. Elsevier; 2019;51(2):136–9. DOI: 10.1016/J.RAM.2018.03.006
30. Pitsikakis K, Skandalakis M, Fragkiadakis K, Baliou S, Ioannou P. Infective endocarditis by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria – a systematic review. *Germs. European Academy of HIV/AIDS and Infectious Diseases*; 2024;14(2):149–61. DOI: 10.18683/GERMS.2024.1427/S1
 31. Edgeworth JD, Merante D, Patel S, Young C, Jones P, Vithlani S, et al. Compassionate Use of Cefiderocol as Adjunctive Treatment of Native Aortic Valve Endocarditis Due to Extremely Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. *Clin Infect Dis*; 2019;68(11):1932–4. DOI: 10.1093/CID/CIY963
 32. Walczak A, McCarthy K, Paterson DL. A contemporary case series of *Pseudomonas aeruginosa* infective endocarditis. *Medicine*. *Medicine (Baltimore)*; 2023;102(13):E32662. DOI: 10.1097/MD.00000000000032662
 33. Alghoribi MF, Alqurashi M, Okdah L, Alalwan B, AlHebaishi YS, Almalki A, et al. Successful treatment of infective endocarditis due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* with ceftazidime-avibactam and aztreonam. *Sci Rep. Nature Research*; 2021;11(1):9684. DOI: 10.1038/S41598-021-89255-8
 34. Budea CM, Pricop M, Mot IC, Horhat FG, Hemaswini K, Akshay R, et al. The Assessment of Antimicrobial Resistance in Gram-Negative and Gram-Positive Infective Endocarditis: A Multicentric Retrospective Analysis. *Medicina* 2023, Vol 59, Page 457. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;59(3):457. DOI: 10.3390/MEDICINA59030457
 35. Coletta F, Sinagoga A, Mariani M, Napolitano G, Rinaldi P, Perrella A, et al. The Challenge of Endocarditis in Burn Patients: A Retrospective Cohort Study. *Acta Microbiologica Hellenica* 2025, Vol 70, Page 43. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;70(4):43. DOI: 10.3390/AMH70040043
 36. Buonomo AR, Scotto R, Esposito N, Viceconte G, Schiano Moriello N, Zumbo G, et al. Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Real Life (T-ACI): A Prospective Single-Center Observational Study. *Antibiotics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024;13(11):1007. DOI: 10.3390/ANTIBIOTICS13111007/S1
 37. de Sousa LP, Fortes CQ, Damasco PV, Barbosa GIF, Golebiovski WF, Weksler C, et al. Infective Endocarditis due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Clinical Characteristics and

- Risk Factors from a Prospective Multicenter Brazilian Cohort. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2023, Vol 8, Page 283. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;8(5):283. DOI: 10.3390/TROPICALMED8050283
38. Sebillotte M, Boutoille D, Declerck C, Talarmin JP, Lemaignan A, Piau C, et al. Non-HACEK gram-negative bacilli endocarditis: a multicentre retrospective case-control study. *Infect Dis (Lond)*. *Infect Dis (Lond)*; 2023;55(9):599–606. DOI: 10.1080/23744235.2023.2226212
 39. Calderón Parra J, De Castro-Campos D, Muñoz García P, Olmedo Samperio M, Marín Arriaza M, De Alarcón A, et al. Non-HACEK gram negative bacilli endocarditis: Analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med*. Elsevier B.V.; 2021;92:71–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.04.021
 40. Thomas VV, Mishra AKZ, Jasmine S, Sathyendra S. Gram-negative infective endocarditis: a retrospective analysis of 10 years data on clinical spectrum, risk factor and outcome. *Monaldi Arch Chest Dis*. *Monaldi Arch Chest Dis*; 2020;90(4):615–20. DOI: 10.4081/MONALDI.2020.1359
 41. Iacovelli A, Spaziante M, Al Moghazi S, Giordano A, Ceccarelli G, Venditti M. A challenging case of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* septic thrombophlebitis and right mural endocarditis successfully treated with ceftazidime/avibactam. *Infection*. *Infection*; 2018;46(5):721–4. DOI: 10.1007/S15010-018-1166-9
 42. Azelmat S, Baadi T, Benaissa E, Jaafari A, Chadli M. Infective Endocarditis Caused by Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* on a Prosthetic Valve: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. *Cureus*; 2024;16(7). DOI: 10.7759/CUREUS.64639
 43. Tseng HW, Chen GJ, Lu CC, Pan SC, Chen YS, Chang SC. Aortic root abscess caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with medical therapy only: A case report. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2018;51(3):417–8. DOI: 10.1016/J.JMII.2017.07.010
 44. Lahmidi I, Charmake D, Elouafi N, Bazid Z. *Acinetobacter Baumannii* Native Valve Infective Endocarditis: A Case Report. *Cureus*. *Cureus*; 2020;12(11). DOI: 10.7759/CUREUS.11527
 45. Shokouhi S, Kamrani G, Ghasemzadeh I, Baziboroun M. *Acinetobacter* endocarditis: a rare nosocomial infection of native heart valves. *Iran J Microbiol*. *Iran J Microbiol*; 2021;13(5):724–7. DOI: 10.18502/IJM.V13I5.7441

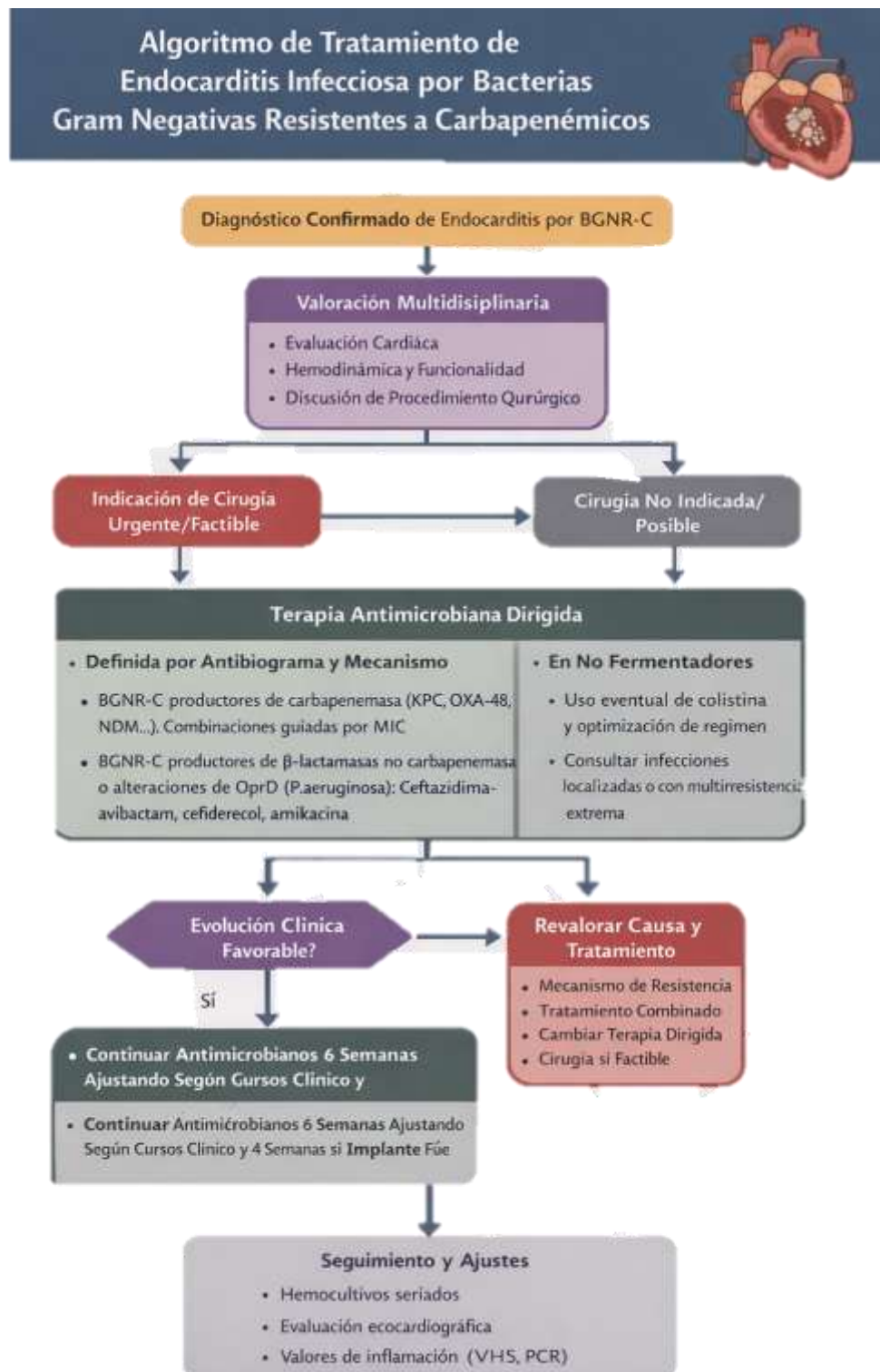
46. Domitrovic TN, Hujer AM, Perez F, Marshall SH, Hujer KM, Woc-Colburn LE, et al. Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Causing Prosthetic Valve Endocarditis: A Genetic-Based Chronicle of Evolving Antibiotic Resistance. *Open Forum Infect Dis*. *Open Forum Infect Dis*; 2016;3(4). DOI: 10.1093/OFID/OFW188
47. Lopez-Rivera F, Gonzalez Monroig H, Mendez Melendez O, Eggert J, Abreu F. Endocarditis due to Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* -KPC . *J Med Cases*. Elmer Press, Inc.; 2017;8(10):318–21. DOI: 10.14740/JMC2912W
48. A A. Endocarditis from *Klebsiella Pnumoniae* producing Carbapenemase, an Emerging infection? *J Clin Res Rep*. Auctores Publishing LLC; 2020;2(1):01–3. DOI: 10.31579/2690-1919/012
49. Chaari A, Mnif B, Chtara K, Abid L, Charfeddine S, Baccouche N, et al. Efficacy of tigecycline-colistin combination in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* endocarditis. *J Glob Antimicrob Resist*. Elsevier Ltd; 2015;3(3):214–6. DOI: 10.1016/j.jgar.2015.06.003
50. Alegro J V, Argentine S, Russell L. 173. Successful Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) Aortic Valve Endocarditis with Ceftazidime–Avibactam. *Open Forum Infect Dis*. Oxford Academic; 2019;6(Supplement_2):S110–S110. DOI: 10.1093/OFID/OFZ360.248
51. Dawra R, Patwardhan S, Prayag A, Ajapuje P, Sathe S, Kanase D, et al. Therapeutic Conundrum: Infective Endocarditis due to Extensively Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Treated with Ceftazidime/Avibactam Monotherapy: A Case Report. *Indian Journal of Critical Care Case Report*. Jaypee Brothers Medical Publishing; 2023;2(4):88–90. DOI: 10.5005/JP-JOURNALS-11006-0061
52. Patel G, Perez F, Hujer AM, Rudin SD, Augustine JJ, Jacobs GH, et al. Fulminant endocarditis and disseminated infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a renal-pancreas transplant recipient. *Transplant Infectious Disease*. 2015;17(2):289–96. DOI: 10.1111/TID.123.

8. ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo sobre el diagnóstico de endocarditis infecciosa por bacterias gram negativas resistente a carbapenémicos.



Anexo 2. Algoritmo del tratamiento de endocarditis infecciosa por bacterias gram negativas resistente a carbapenémicos.



Anexo 3. JBI LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA PARA ESTUDIOS DE COHORTES

	Sí	No	No claro	No aplicable
1. ¿Fueron los dos grupos similares y se reclutaron de la misma población?	☐	☐	☐	☐
2. ¿Se midieron las exposiciones de forma similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	☐	☐	☐	☐
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	☐	☐	☐	☐
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	☐	☐	☐	☐
5. ¿Se indicaron estrategias para abordar los factores de confusión?	☐	☐	☐	☐
6. ¿Los grupos/participantes estaban libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	☐	☐	☐	☐
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	☐	☐	☐	☐
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se obtuvieran los resultados?	☐	☐	☐	☐
9. ¿Se completó el seguimiento? De no ser así, ¿se describieron y exploraron las razones de la pérdida de seguimiento?	☐	☐	☐	☐
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	☐	☐	☐	☐
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	☐	☐	☐	☐

Valoración general: Incluir ☐ Excluir ☐ Buscar más información ☐

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Genesis Scarleth Maldonado Aldaz portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1900896984**. **Nayeli Vicenta Navarrete Suárez** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0850238437**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “Endocarditis infecciosa asociada a bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos: revisión sistemática”, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **08 de octubre de 2026**



Validar documento en FirmasEC.
Firmado electrónicamente por:
**GENESIS SCARLETH
MALDONADO ALDAZ**

Genesis Scarleth Maldonado Aldaz

C.I. 1900896984



Validar documento en FirmasEC.
Firmado electrónicamente por:
**NAYELI VICENTA
NAVARRETE SUAREZ**

Nayeli Vicenta Navarrete Suarez

C.I. 0850238437