

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DE

REFERENCIA:

MORTALIDAD Y FACTORES ASOCIADOS

Raquel Núñez Aragón

Badalona, 2024

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DE

REFERENCIA:

MORTALIDAD Y FACTORES ASOCIADOS

Raquel Núñez Aragón

Tesis doctoral presentada para obtener el grado de Doctor por la
Universidad Autònoma de Barcelona
Programa de Doctorado de Medicina
Departamento de Medicina

Badalona, 2024

Directores:

Dra. María Luisa Perdro-Botet Montoya

Dr. Sebastià Videla Cés

Tutora:

Dra. Maria Luisa Perdro-Botet Montoya

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer esta tesis a mis directores: a la doctora Maria Luisa Pedro-Botet, gracias por su infinita paciencia hasta el final; al doctor Sebastià Videla por todo lo que me ha enseñado sobre la investigación científica y porque sin su inestimable ayuda, no habría podido acabar este trabajo.

A la Dra. Cristina Tural que más que una jefa es una compañera de batallas, me has animado desde el primer día y me has facilitado el trabajo todo lo que has podido, mil gracias.

Gracias a mis compañeros de la planta de Medicina Interna, sin excepción, médicos, secretarías y residentes, con los que he compartido todos estos años de penas y glorias. Gracias por haber sido tan comprensivos conmigo.

A mis compañera y amiga, la Dra. Lourdes Mateu, por su apoyo y ayuda hasta el último momento, nunca te estaré lo suficientemente agradecida.

A la Dra. Núria Vallejo por todos los años que hemos compartido de Endocarditis.

Al doctor Agustín Urrutia por haberme contagiado esta “enfermedad” llamada Geriátrica que me gusta tanto.

Quiero agradecer al Hospital Germans Trias el haberme permitido desarrollarme como médico especialista y como investigadora.

También quiero agradecer a la Fundació Lluita por su colaboración en este proyecto.

Gracias a mis hijos, Olivia y Lucas, por todo el tiempo que les he robado con esta tesis y que les pienso devolver.

A mi marido Tito, mi compañero de vida, porque te agradezco y agradeceré infinito todo lo que me has ayudado en estos últimos años.

A mis padres y hermanas por haberme animado siempre a crecer personal y profesionalmente.

A mis abuelos, Gregorio, Emilia, Tomás e Isabel, qué si bien ellos no tuvieron la oportunidad de estudiar, ni tan siquiera de ir al colegio, siempre estuvieron orgullosos de todo lo que había conseguido y estoy segura que ahora también lo estarían.

Listado de abreviaturas

ACV	Accidente CerebroVascular
AHA	American Heart Association
Angio-TC	AngioTomografía Computerizada
BAV	Bloqueo Aurículo-Ventricular
CAM	Calcificación del Anillo Mitral
CIA	Comunicación InterAuricular
CIV	Comunicación InterVentricular
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
DIC	Dispositivo Intra Cardíaco
ECG	ElectroCardioGrama
ECN	Estafilococo Coagulasa Negativo
EI	Endocarditis Infecciosa
EIAMH	Endocarditis Infecciosas Asociada al Medio Hospitalario
EIDC	Endocarditis Infecciosa Asociada a Dispositivo Cardíaco
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ESC	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de cardiología)
ETE	Ecocardiografía TransEsofágica
ETT	Ecocardiografía TransTorácica
EURO-ENDO	European Infective Endocarditis.
EVN	Endocarditis sobre Válvula Nativa
EVP	Endocarditis sobre Válvula Protésica
18F-FDG	18F-Fluorodesoxiglucosa
HGTiP	Hospital Germans Trias i Pujol
HD	HemoDiálisis
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
ICE	International Collaboration on Endocarditis
IMC	Índice de Masa Corporal
MHO	Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva
PCR	Proteína C Reactiva
PET/TC	Tomografía de Emisión de Positrones-Tomografía Computerizada
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SARM	<i>Staphylococcus Aureus</i> Resistente a la Meticilina
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC	Sistema Nerviosos Central
TADE	Tratamiento Antibiótico Domiciliario Endovenoso.
TC	Tomografía Computerizada
TAVI	Prótesis transaórtica percutánea (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
UDVP	Usuario a Drogas por Vía Parenteral
UHAD	Unidad de Hospitalización a Domicilio
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Índice de Tablas

Tabla 1	Cardiopatía y riesgo para adquirir EI-----	11
Tabla 2	Microbiología de las cohortes de la ICE y la EURO-ENDO (adaptada de Cuervo et al, Semin Respir Crit Care Med 2022) -----	30
Tabla 3	Indicación y momento de la cirugía en EI-----	34
Tabla 4	Cálculo del score para mortalidad a los 6 meses de la EI (Adaptado de Park et al, J Am Heart Assoc 2016) -----	40
Tabla 5	Características de scores que predicen la mortalidad y la morbilidad después de la cirugía cardíaca (Adaptada de Forestier et al, Clin Interv Aging 2016)-----	49
Tabla 6	Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de EI-----	65
Tabla 7	Definición de EI según los criterios de Duke modificados en de las guías ESC 2015-----	66
Tabla 8	Índice de Charlson-----	69
Tabla 9	Indicaciones de tratamiento en la Unidad de Hospitalización a Domicilio-----	79
Tabla 10	Indicaciones y momento de la cirugía en la EI activa-----	83
Tabla 11	Características basales y comorbilidades-----	91
Tabla 12	Procedencia de los pacientes y lugar de adquisición-----	94
Tabla 13	Tipo y localización de la EI-----	95
Tabla 14	Presentación clínica-----	96
Tabla 15	Parámetros analíticos-----	97
Tabla 16	Datos microbiológicos-----	98
Tabla 17	Datos ecocardiográficos-----	100
Tabla 18	Tratamiento quirúrgico-----	103
Tabla 19	Complicaciones clínicas-----	105
Tabla 20	Evolución de los estudios ecocardiográficos-----	106
Tabla 21	Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores con las complicaciones evolutivas-----	106
Tabla 22	Evolución final del episodio y del seguimiento-----	108
Tabla 23	Factores predictivos asociados a mortalidad global-----	110
Tabla 24	Tabla descriptiva de factores predictores asociados con la mortalidad intrahospitalaria-----	113

Tabla 25	Tabla descriptiva de factores predictivos asociados con la mortalidad en el seguimiento-----	116
Tabla 26	Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores con el tiempo hasta mortalidad relacionada, teniendo en cuenta la no relacionada mediante modelos de Fine and Gray-----	119
Tabla 27	Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores predictivos con el tiempo hasta mortalidad relacionada, con un modelo de Cox sobre una causa específica (muerte relacionada) -----	121
Tabla 28	Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores con el tiempo hasta mortalidad relacionada en el seguimiento, teniendo en cuenta la no relacionada mediante modelos de Fine and Gray-----	124
Tabla 29	Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores predictivos con el tiempo hasta mortalidad relacionada en el seguimiento, con un modelo de Cox sobre una causa específica (muerte relacionada)-----	125

Índice de Figuras

Figura 1	Vía de desarrollo de la EI-----	12
Figura 2	Patogénesis de la EI-----	13
Figura 3	Manifestaciones orgánicas secundarias a embolismos sistémicos en EI -	17
Figura 4	Algoritmo del diagnóstico microbiológico en la EI con hemocultivo positivo y negativo-----	21
Figura 5a	Algoritmo diagnóstico mediante pruebas de imagen en paciente con sospecha de EI nativa-----	22
Figura 5b	Algoritmo diagnóstico mediante pruebas de imagen en paciente con sospecha de EI protésica-----	23
Figura 6	Criterios diagnósticos de EI por la ESC 2023-----	28
Figura 7	Fases del tratamiento antibiótico-----	33
Figura 8	Flujo de pacientes en el estudio-----	88
Figura 9	Forest plot de los odds ratio ajustados de cada uno de los factores-----	107
Figura 10	Probabilidad de muerte por cualquier causa en las tres sub-cohortes estudiadas-----	109
Figura 11	Forest plot de los Hazard Ratio ajustados-----	111
Figura 12	Forest plot de los Odds Ratio ajustados-----	113
Figura 13	Probabilidad de muerte en seguimiento en función del tiempo (años de seguimiento) entre las diferentes sub-cohortes-----	115
Figura 14	Forest plot de los Hazard Ratio ajustados-----	116
Figura 15	Probabilidad de muerte relacionada y no relacionada con el proceso de EI en función del tiempo (años de seguimiento)-----	117
Figura 16	Forest plot de los subhazards ratio ajustados-----	120
Figura 17	Forest plot de los subhazards ratio ajustados (muerte relacionada)-----	122
Figura 18	Representación de la probabilidad de muerte en el seguimiento relacionada y no relacionada en función de los años de seguimiento-----	123
Figura 19	Forest plot de los subhazards ratio ajustados-----	124
Figura 20	Forest plot de los hazards ratio ajustados-----	125
Figura 21	Modelo lineal de la edad de los pacientes en función del año-----	126

Índice

Resumen	1
Abstract	5
1. Introducción	9
1.1. Epidemiología y factores predisponentes	10
1.1.1. Epidemiología	10
1.1.2. Factores predisponentes	11
1.2. Patogenia y fisiopatología	12
1.3. Clasificación	13
1.4. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa	14
1.4.1. Manifestaciones cardíacas	15
1.4.2. Manifestaciones no cardíacas	16
1.5. Procedimiento diagnóstico	19
1.5.1. Estudio microbiológico	19
1.5.2. Pruebas de imagen	21
1.5.3. Criterios diagnósticos	27
1.6. Microorganismos causantes	29
1.7. Tratamiento	31
1.7.1. Tratamiento antibiótico endovenoso y tratamiento antibiótico oral	31
1.7.2. Tratamiento quirúrgico	33
1.7.3. Antiagregación y anticoagulación en la endocarditis infecciosa	36
1.7.4. Tratamiento para la prevención en la endocarditis infecciosa	37
1.8. Mortalidad y factores pronósticos de mortalidad	39
1.8.1. Factores asociados al huésped	40
1.8.2. Factores asociados al proceso infeccioso	41
1.8.3. Factores asociados a las complicaciones	42
1.8.4. Factores asociados al tratamiento	43
1.8.5. Biomarcadores como factores predictivos	44
1.9. Abordaje multidisciplinar de la endocarditis infecciosa	44
1.9.1. Endocarditis team	44
1.9.2. Experiencia en nuestro centro	45
1.10. La endocarditis infecciosa en el anciano	46
1.10.1. Manifestaciones clínicas	46
1.10.2. Procedimiento diagnóstico	47
1.10.3. Microorganismos en el anciano	47
1.10.4. Tratamiento de la EI en el anciano	48
1.10.5. Complicaciones y pronóstico de la endocarditis infecciosa en el anciano	50
2. Justificación	53
3. Hipótesis	57
4. Objetivos	59

4.1 Objetivo principal:	60
4.2 Objetivos secundarios:.....	60
5. Pacientes y Métodos	61
5.1. Diseño del estudio.....	62
5.2. Ámbito del estudio.....	62
5.3. Periodo de estudio	62
5.4. Aspectos éticos.....	63
5.5. Población del estudio	63
5.6. Definición de las variables a estudio	66
5.6.1. Características basales	66
5.6.2. Datos relacionados con la evolución de los pacientes.....	75
5.6.3. Datos de la evolución final del episodio tras el alta hospitalaria.....	78
5.7. Fuentes de información, procedimiento de la recogida de datos y control de calidad de los datos	80
5.8. Análisis estadístico.....	84
5.8.1. Cálculo del tamaño de la muestra	84
5.8.2. Análisis estadístico.....	85
6. Resultados	87
6.1. Características basales	88
6.1.1. Procedencia de los pacientes.....	92
6.1.2. Lugar de adquisición de la EI	92
6.1.3. Tipo y localización de la EI	94
6.1.4. Presentación clínica de la EI	95
6.1.5. Parámetros analíticos.....	96
6.1.6. Estudio microbiológico	97
6.1.7. Estudio ecocardiográfico	99
6.2. Evolución de los pacientes.....	101
6.2.1. Tratamiento quirúrgico	101
6.2.2. Complicaciones clínicas	104
6.2.3. Estudios ecocardiográficos en la evolución	105
6.2.4. Evolución final del episodio y del seguimiento.....	107
6.3. Mortalidad en nuestra área de salud	108
6.3.1. Mortalidad global o por cualquier causa	108
6.3.2. Mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa.....	111
6.3.3. Mortalidad en el seguimiento (tras el alta hospitalaria) por cualquier causa	114
6.3.4. Mortalidad global relacionada con la EI	116
6.3.5. Mortalidad intrahospitalaria relacionada con EI	122
6.3.6. Mortalidad en el seguimiento relacionada con EI.....	122
6.4. Análisis de tendencia	126

7. Discusión	127
7.1. Mortalidad asociada a Endocarditis Infecciosa izquierda.....	129
7.2. Factores predictivos asociados a mortalidad por Endocarditis Infecciosa Izquierda	132
7.2.1. La edad	132
7.2.2. Endocarditis infecciosa asociada al medio hospitalario (EIAMH)	134
7.2.3. Agentes infecciosos	135
7.2.4. Complicaciones clínicas	137
7.2.5. Tratamiento quirúrgico de la EI.....	138
7.2.6. Anemia.....	140
7.3. Protocolo actual asistencial para el manejo de endocarditis infecciosa.....	141
7.4. Limitaciones.....	143
8. Conclusiones	145
9. Líneas de futuro	149
10. Bibliografía	151
11. Anexos	165
11.1. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia	166
11.2. Protocolo de estudio enviado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica	175
11.3. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación.....	194
11.4. Artículo publicado en revista, relacionado con la tesis doctoral.....	197
11.5. Pósteres en congresos nacionales/internacionales relacionados con la tesis doctoral.....	205

Resumen

La Endocarditis Infecciosa, es una enfermedad poco frecuente con una mortalidad elevada. La epidemiología ha cambiado en los últimos años, afectando cada vez a personas de edad más avanzada y con mayor comorbilidad. La cirugía es necesaria en la mitad de los casos para poder curar esta infección y reparar el tejido dañado. Algunos pacientes son rechazados para la cirugía, presentando una elevada mortalidad.

El objetivo de este estudio es conocer las características de los pacientes afectos por endocarditis infecciosa en nuestra área de salud y estimar la incidencia acumulada de mortalidad aguda y en el seguimiento, además de estimar el grado de asociación de los factores pronósticos relacionados con la mortalidad.

Se ha diseñado un estudio observacional, retrospectivo. Pacientes tratados por endocarditis infecciosa en un hospital de tercer nivel. Se recogieron 470 casos (enero 2003-diciembre 2018), 397 cumplían criterios de inclusión (endocarditis infecciosa izquierda según criterios de Duke modificados o de la ESC 2015 y mayores de edad) y ningún criterio de exclusión (endocarditis infecciosa derecha y pacientes con recaída/recurrencia).

Se recogieron las características demográficas, el índice de Charlson, antecedentes médicos y cardiológicos, tipo y modo de adquisición, datos microbiológicos, analíticos y ecocardiográficos y la evolución. Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio y subcohortes de edad (menos de 65 años, entre 65 y 74 años y mayores de 74 años). Mediante modelos logísticos brutos y ajustados se ha evaluado la asociación de los factores del estudio con el desenlace mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento, ajustado por edad, sexo e índice de Charlson. Se ha estudiado la asociación de estos factores con el tiempo hasta la mortalidad relacionada mediante dos aproximaciones.

Se incluyeron 397 pacientes (163 con menos de 65 años, 123 pacientes entre 65 y 74 años y 111 mayores de 74 años), la mayoría fueron hombres (70,8%) con edad media de $64,8 \pm 14$ años. El 76,3% tenía alguna comorbilidad, siendo estas más prevalentes en los grupos de edad de 65 años o más (63,8%, 82,9% y 87,4%, respectivamente), con un índice de Charlson superior a 2 puntos en el 44,48%. El 7,1% presentaron antecedentes de endocarditis previa y un 35% habían sido sometidos a cirugía cardíaca antes del episodio de endocarditis, siendo más frecuente entre el grupo de más de 74 años (22,1%, 35,6% y 52,3% respectivamente). La adquisición comunitaria fue la más frecuente (63%), seguido de la asociada al medio hospitalario (34%), siendo nosocomial en el 13,9% de los casos y nosohusial en el 20,2%. El 32,8% de episodios fueron sobre una válvula protésica, siendo este tipo de endocarditis más habitual entre los grupos de edad más avanzada (22,1% 34,2% y 46,9% respectivamente). La fiebre fue el síntoma por el que más frecuentemente consultaron los pacientes en el hospital (53,4%), seguido de insuficiencia cardíaca (15,9%) y síndrome constitucional (13,1%). La hemoglobina estaba baja

en las 3 subcohortes. Se recogieron un total de 62 microorganismos diferentes: 34,5% el grupo Estreptococos, 32,2% Estafilococos (19,1% *S.aureus* y 13,1% SCN) y 14,9% Enterococos. El 77,1% presentaban indicación quirúrgica, siendo rechazados para esta el 18,1%. En grupo de más de 74 años, fueron rechazados para cirugía el 32,4%, un 30,6% por riesgo quirúrgico. El 82,9% presentaron complicaciones clínicas siendo las más frecuente la insuficiencia cardíaca (48,1%). Hubo 208 fallecimientos (52,4%) durante todo el estudio, siendo de estos el 30,2% intrahospitalarios y un 31,8% durante el seguimiento a los cinco años. Las variables que se asociaron a una mayor mortalidad intrahospitalaria fueron las endocarditis asociadas al medio hospitalario, *S. aureus*, presentar insuficiencia cardíaca, shock durante el ingreso o insuficiencia renal, ser tributario para cirugía, una elevada puntuación en el euroSCORE y ser rechazado para cirugía. Por el contrario, presentaron una menor mortalidad aquellos pacientes con una concentración elevada de hemoglobina, ser operados y la cirugía urgente o electiva. En el estudio de mortalidad global relacionada con el episodio de endocarditis, se asociaron a una mayor mortalidad las mismas variables que en el estudio de mortalidad intrahospitalaria, además de haber padecido una endocarditis previa. El análisis de tendencia, muestra un incremento de 5 años en la edad media de los pacientes con endocarditis infecciosa en nuestro centro desde 2003.

La endocarditis infecciosa izquierda en nuestra población, presenta una mortalidad elevada, afectando cada vez a pacientes de edad más avanzada. Incluir un geriatra en el grupo de trabajo podría ayudar a prevenir las complicaciones asociadas a la edad durante el ingreso y realizar una mejor selección de los pacientes candidatos a la cirugía. Quizá de esta manera consigamos disminuir la mortalidad en este grupo de población. Las técnicas de asepsia se han de intensificar para intentar reducir el número de casos de endocarditis asociada al medio hospitalario y por *S. aureus*. Mantener unos niveles de hemoglobina óptimos durante el ingreso, podría ayudar a disminuir la mortalidad en nuestra población.

Abstract

Infectious Endocarditis is a rare disease with high mortality. The epidemiology has changed in recent years, affecting older people with more comorbidity. Surgery is necessary in half of the cases to cure this infection and repair the damaged tissue. Some patients are been rejected for surgery, resulting in high mortality.

The objective of this study is to understand the characteristics of patients affected by infectious endocarditis in our health area and estimate the cumulative incidence of acute and follow-up mortality, as well as estimate the degree of association of prognostic factors related to mortality.

An observational, retrospective study has been designed. Patients treated for infectious endocarditis in a tertiary hospital. 470 cases were collected (January 2003-December 2018), 397 met inclusion criteria (left-sided infectious endocarditis according to modified Duke criteria or ESC 2015 criteria and adults) and no exclusion criteria (right-sided infectious endocarditis and patients with relapse/recurrence).

Demographic characteristics, Charlson index, medical and cardiological history, type and mode of acquisition, microbiological, analytical and echocardiographic data, and evolution were collected. A descriptive analysis of the study variables and age subcohorts (less than 65 years, between 65 and 74 years, and over 74 years) was performed. The association of the study factors with the intrahospital and follow-up mortality outcome was evaluated using crude and adjusted logistic models, adjusted for age, sex, and Charlson index. The association of these factors with time until related mortality was studied using two approaches.

A total of 397 patients were included (163 patients under 65 years, 123 patients between 65 and 74 years, and 111 patients over 74 years), the majority were men (70.8%) with a mean age of 64.8 ± 14 years. 76.3% had some comorbidity, with these being more prevalent in the age groups of 65 years or older (63.8%, 82.9%, and 87.4%, respectively), with a Charlson index higher than 2 points in 44.48%. 7.1% had a history of previous endocarditis and 35% had undergone cardiac surgery before the episode of endocarditis, being more frequent among the group over 74 years old (22.1%, 35.6%, and 52.3% respectively). Community acquisition was the most frequent (63%), followed by healthcare-associated (34%), with nosocomial in 13.9% of cases and non-nosocomial in 20.2%. 32.8% of episodes were on a prosthetic valve, with this type of endocarditis being more common among older age groups (22.1%, 34.2%, and 46.9% respectively). Fever was the symptom for which patients most frequently consulted at the hospital (53.4%), followed by heart failure (15.9%) and constitutional syndrome (13.1%). Hemoglobin was low in all 3 subcohorts. A total of 62 different microorganisms were collected: 34.5% were Streptococcus group, 32.2% were Staphylococcus (19.1% were *S. aureus* and 13.1% were co-

agulase negative staphylococci), and 14.9% were Enterococcus. 77.1% had a surgical indication, with 18.1% being rejected for surgery. In the group of patients over 74 years old, 32.4% were rejected for surgery, with 30.6% due to surgical risk. 82.9% experienced clinical complications, heart failure being the most frequent (48.1%). There were 208 deaths (52.4%) during the entire study, with 30.2% occurring during hospitalization and 31.8% during the five-year follow-up. The variables associated with higher intrahospital mortality were hospital-acquired endocarditis, *S. aureus* infection, presence of heart failure, shock during admission or renal failure, being a candidate for surgery, a high euroSCORE, and being rejected for surgery. On the contrary, those patients with a high concentration of hemoglobin, who underwent surgery, and had urgent or elective surgery had a lower mortality rate. In the study of overall mortality related to the episode of endocarditis, the same variables that were associated with in-hospital mortality were also associated with higher mortality, in addition to having had a previous endocarditis. The trend analysis shows a 5-year increase in the average age of patients with infectious endocarditis in our center since 2003.

Left infective endocarditis in our population has a high mortality rate, increasingly affecting older patients. Including a geriatrician in the Endocarditis Team could help prevent age-related complications during admission and make a better selection of patients who are candidates for surgery. Perhaps in this way we will be able to reduce mortality in this population group. Aseptic techniques must be intensified to try to reduce the number of cases of endocarditis associated with the hospital environment and due to *S. aureus*. Maintaining optimal hemoglobin levels during admission could help reduce mortality in our population

1. Introducción

1.1. Epidemiología y factores predisponentes

La endocarditis infecciosa [EI] es una enfermedad infecciosa localizada en el endocardio y originada por bacterias. Descrita por primera vez en el año 1885 por Sir William Osler¹ como una enfermedad poco frecuente y difícil de diagnosticar por la sintomatología tan dispar que presenta, hoy en día, sigue siendo una enfermedad poco frecuente y pese a los avances en el diagnóstico y tratamiento, de consecuencias devastadoras.

1.1.1. Epidemiología

La incidencia de la EI, está en ligero aumento desde el año 2000². Se observa una incidencia global en 2019 de 13,8 episodios por 100.000 personas-año, con un incremento del 1,72% anual en la región del oeste de Europa a lo largo de los últimos 30 años³.

Este incremento en la incidencia, se ha atribuido a varios factores: i) la mejoría en las técnicas diagnósticas; ii) el envejecimiento poblacional, aumentando las personas en riesgo (portadoras de válvulas protésicas o dispositivos intracardíacos [DIC]); iii) el aumento de las resistencias a antibióticos y iv) el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas y diagnósticas invasivas, aumentando los casos de endocarditis asociada al medio hospitalario [EAMH]⁴. Esta forma de enfermedad, la EIAMH, influye también en la microbiología, con un incremento en los casos por *Staphylococcus aureus* y disminución por *Streptococcus viridans*^{5,6}.

La edad media de los pacientes con EI también se ha modificado en estas tres décadas, afectando a personas de mayor edad, de manera global, pese a la heterogeneidad entre las diferentes regiones evaluadas³. Mientras en los países desarrollados afecta cada vez a personas de edad más avanzada con valvulopatías degenerativas, prótesis cardíacas o DIC, en los países en vías de desarrollo, siguen afectando predominantemente a pacientes más jóvenes y con valvulopatía reumática o congénita⁷.

También existen diferencias respecto al sexo, ya que esta entidad incide más en varones que en mujeres en una relación 2:1, pero se ha observado que por encima de los 80 años, esta relación puede ser de casi el 1:1 entre sexos⁸.

1.1.2. Factores predisponentes

Los factores predisponentes cardíacos para el desarrollo de la EI son aquellas cardiopatías que producen un flujo de sangre turbulento. Estas cardiopatías se clasifican en las guías del manejo para la EI^{4,9} según el riesgo que tienen para adquirir EI: elevado riesgo o riesgo intermedio (ver tabla 1). En base a este, se recomienda la profilaxis antibiótica ante un procedimiento de riesgo para bacteriemia (ver apartado 1.7.4.1).

Tabla 1. Cardiopatía y riesgo para adquirir EI

Elevado riesgo para adquirir Endocarditis Infecciosa	
i)	El previa.
ii)	Portadores de prótesis valvulares quirúrgicas o prótesis implantadas percutáneamente (TAVI o mitra-clip) o reparación valvular con cualquier material.
iii)	Cardiopatía congénita (excluidas las anomalías valvulares aisladas)
iv)	Pacientes con dispositivos de asistencia ventricular tipo desfibriladores automáticos implantables.
Riesgo moderado para adquirir Endocarditis Infecciosa	
i)	Enfermedad reumática
ii)	Enfermedad valvular degenerativa no reumática
iii)	Dispositivo Intra Cardíaco
iv)	Miocardopatía hipertrófica

Adaptada de las guías ESC 2023⁴

Existen además factores predisponentes no cardíacos como tener una edad superior a 60 años, ser hombre, usuario de drogas por vía parenteral [UDVP], pacientes en hemo-

diálisis, portadores de un catéter intravascular, infecciones de la piel o una mala higiene oral¹⁰. En los pacientes con diabetes mellitus mal controlada, aumenta el riesgo de EI con los años de evolución de la enfermedad ¹¹.

1.2. Patogenia y fisiopatología

En la patogenia de esta enfermedad, los estudios realizados in vitro y el modelo animal, muestran que para el desarrollo de la EI es necesario que se produzcan varios fenómenos independientes de forma simultánea (figura 1).

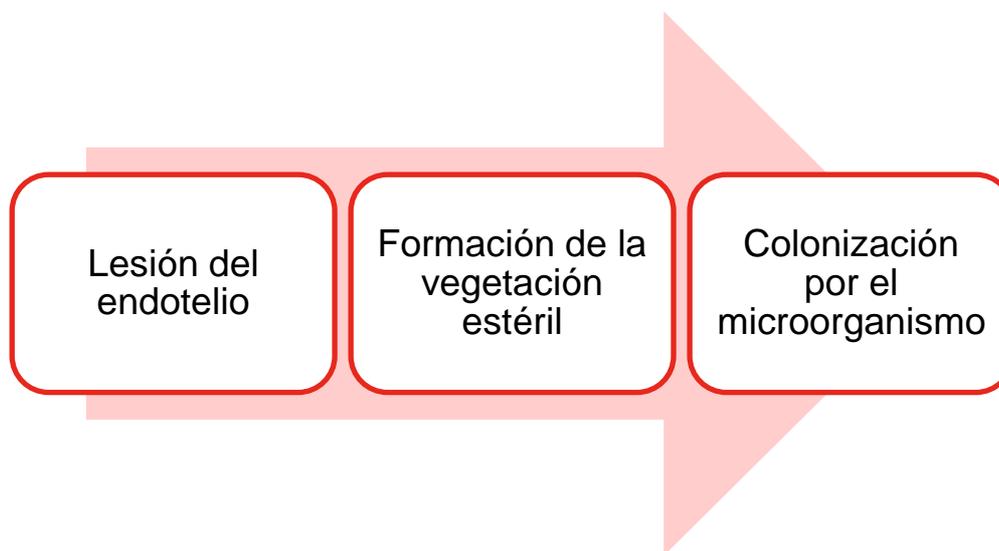


Figura 1. Vía de desarrollo de la EI.

Primero debe lesionarse la superficie de la válvula para así producir un sitio adecuado para la fijación y colonización de las bacterias. Estas lesiones pueden producirse por diferentes agresiones como: i) un flujo de sangre turbulento, ii) un daño mecánico causado por catéteres o electrodo o iii) el daño repetido causado por repetidas inyecciones de partículas sólidas en los UDVP ¹².

Después de las agresiones, se produce el depósito de plaquetas, y fibrina para la formación de la denominada **vegetación estéril**. Finalmente, aquellos microorganismos que invaden el torrente circulatorio y son capaces de adherirse al endotelio dañado o ser internalizados por las mismas células endoteliales, desarrollarán la **vegetación séptica**. El

microorganismo entonces se multiplica en el interior del trombo formando colonias, que crecen mediante el depósito de nuevas capas de fibrina y plaquetas, produciendo una forma y tamaño variables de la vegetación ¹³. Esta vegetación puede desprenderse y dar lugar a embolismos sistémicos y a clínica embolígena (figura 2).

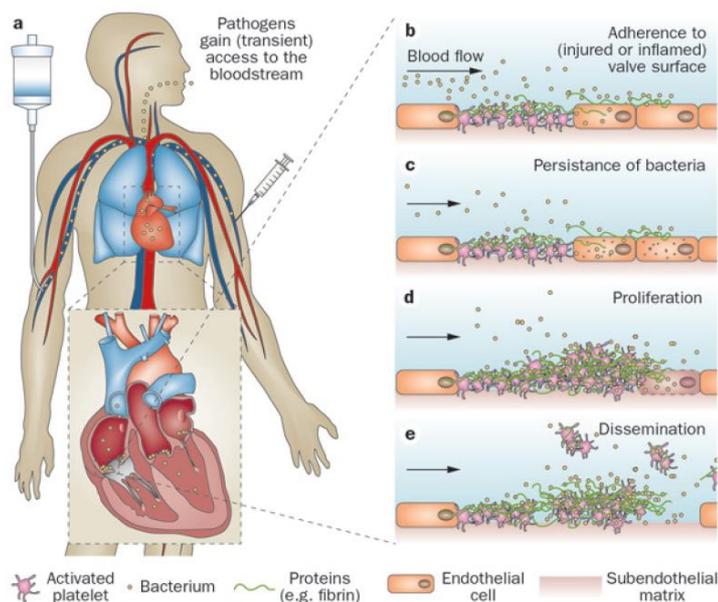


Figura 2. Patogénesis de la EI (adaptada de Werdan et al, Nat Rev Cardiol 2014 ¹⁴).

La EI provoca una estimulación de la inmunidad humoral y celular y así lo vemos con la presencia de macrófagos en sangre, hipergammaglobulinemia y esplenomegalia. Esta activación del sistema inmune, también puede ser responsable de algunas de las manifestaciones periféricas debidas al depósito de inmunocomplejos circulantes como los nódulos de Osler, la glomerulonefritis o las manchas de Roth¹³.

1.3. Clasificación

La clasificación de la EI depende de la ubicación de la infección, de la presencia de material intracardiaco y del modo de adquisición ^{15,16}. Según su ubicación y presencia de material intracardiaco, se clasifica en: EI de válvula nativa izquierda, EI de válvula protésica izquierda, EI derecha o EI relacionada con dispositivo intracardiaco.

Por el contrario, y en función del modo de adquisición, se clasifica en: EI asociada a la asistencia en un centro sanitario que incluye la EI nosocomial y la EI nosohusial o no nosocomial, la EI adquirida en la comunidad y la EI asociada al uso de drogas^{15,16}.

La EI sobre válvula protésica, se clasifica también en precoz si aparece durante los 12 primeros meses tras la colocación de la prótesis o tardía si la EI aparece un año después de haber colocado la prótesis valvular¹⁶.

1.4. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa

El tiempo transcurrido desde la generación de la bacteriemia hasta la aparición de los síntomas de la EI puede ser muy variable y va a depender de la virulencia del microorganismo implicado¹⁷. Del mismo modo, los síntomas también van a ser más o menos intensos y este será un factor determinante en el retraso del diagnóstico.

Los signos y síntomas dependerán de¹⁸:

- La afectación cardíaca según la válvula afecta, el grado y la invasión local.
- Las embolizaciones sistémicas.
- Inmunocomplejos circulantes y otros factores inmunopatológicos.

El síntoma inicial suele ser la fiebre, presente en más del 90% de los casos y precedida de un cuadro de malestar general¹⁹. La fiebre no obstante puede faltar en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo¹⁵. La presentación clínica atípica se observa en pacientes de edad avanzada o inmunocomprometidos^{14,15}, ya que su sistema inmunitario no está en plenas facultades para responder a esta enfermedad.

Las formas atípicas de la enfermedad y algunos microorganismos menos agresivos, se presentan como síntomas inespecíficos: anorexia, pérdida de peso, malestar general, astenia, escalofríos, debilidad, náuseas o vómitos y diaforesis. Estas formas son comu-

nes en los casos de EI subaguda y el microorganismo causante suele ser estreptococo²⁰. Estos síntomas tan inespecíficos suelen despistar en el proceso diagnóstico y retrasarlo^{10,21}.

La aparición de síntomas graves como sepsis, accidente cerebrovascular [ACV] o embolizaciones sistémicas, aparece las formas agudas. La clínica suele aparecer en pocos días y suele estar causada por microorganismos agresivos como *S. aureus*^{17,20}.

La manera más efectiva de evitar la aparición de estas complicaciones, es iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible, ya que la antiagregación no previene estos embolismos sistémicos²².

1.4.1. Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas, incluyen la insuficiencia cardíaca, los trastornos de la conducción y las complicaciones perivalvulares. La aparición de un soplo cardíaco constituye uno de los hallazgos clínicos más frecuentes, en un 64,5% de los casos. En cuanto a la insuficiencia cardíaca, es en un 27,2% de los casos, el motivo de consulta a Urgencias²³. Es también la complicación clínica más frecuente en los pacientes ingresados por EI, presente en el 32%¹⁹. Es también la principal causa de mortalidad (71%), siendo la destrucción de la válvula afecta el motivo más frecuente entre las EI sobre válvula nativa^{23,24}. En estos casos, la realización de un estudio ecocardiográfico sería prioritario²⁵.

Otros síntomas son la aparición de trastornos de conducción en el electrocardiograma [ECG], presente en casos de abscesos perianulares, especialmente de la válvula aórtica⁴. La fragmentación de las vegetaciones, también puede dar lugar a embolismos locales y producir infarto de miocardio, si asienta sobre la válvula aórtica y se emboliza en la arteria cardíaca²⁶.

La EI sobre válvula protésica asienta sobre la línea de sutura y puede causar que se aflojen las suturas, fugas periprotésicas, pseudoaneurismas o abscesos perivalvulares. La ruptura de estos abscesos puede causar fístulas hacia las estructuras vecinas, obser-

vando disfunción valvular en forma de insuficiencia cardíaca congestiva o bloqueos cardíacos, además de las otras posibles complicaciones clínicas ^{27,28}.

La incidencia de la forma precoz en las endocarditis protésicas, ha disminuido radicalmente con las medidas higiénicas y profilácticas durante la cirugía del recambio valvular. Por el contrario, la incidencia de las formas tardías está aumentando al ser cada vez más numerosa la población de pacientes portadores de prótesis valvulares ^{19,23}.

1.4.2. Manifestaciones no cardíacas

Los embolismos sistémicos pueden aparecer en el 20-30% de los casos de EI¹⁸, siendo más frecuentes en las dos primeras semanas de tratamiento antibiótico, aunque depende del tamaño (a mayor tamaño, más riesgo), la localización y la movilidad de la vegetación²⁵. Son más comunes en EI causadas por microorganismos más virulentos como *S. aureus*²⁹. Estos embolismos sistémicos pueden darse en cualquier localización y son la causa de la mayoría de manifestaciones clínicas no cardíacas.

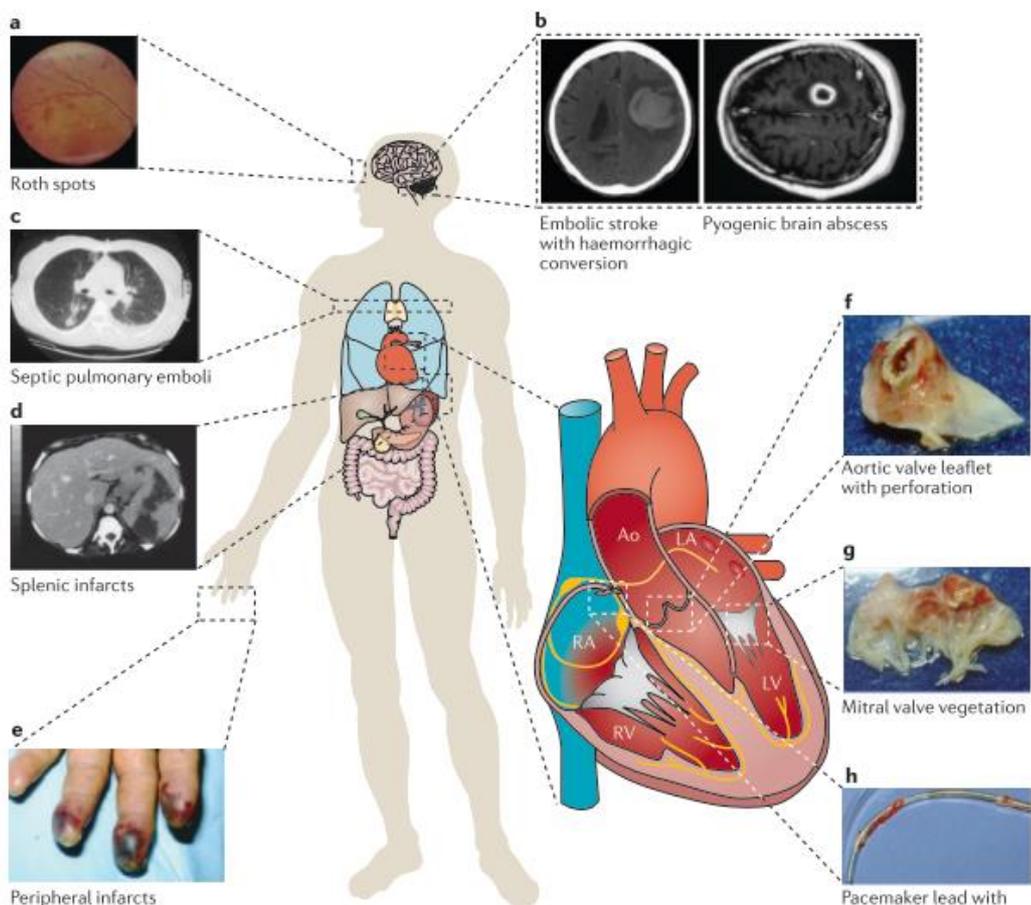


Figura 3. Manifestaciones orgánicas secundaria a embolismos sistémicos en EI (adaptada de Holland et al, Nature 2016¹³).

El 20-40% de los pacientes con EI izquierda, presentan como complicación una embolia cerebral^{30,31}. Esta es la manifestación neurológica más frecuente y el motivo de consulta en Urgencias en el 46% de los casos³². La mortalidad es elevada en los casos en los que los pacientes con EI desarrollan embolias cerebrales y son portadores de una válvula mecánica o presentan disminución de la consciencia³⁰.

Los aneurismas micóticos se pueden originar por varios mecanismos: invasión directa de la pared por parte de la bacteria con la formación de abscesos o rupturas, oclusión embólica de los vasa vasorum o depósito de inmunocomplejos y lesión de la pared arterial. En el sistema nervioso central suelen ser asintomáticos hasta su ruptura en la que pueden producir una hemorragia con graves consecuencias³³.

Un 5% de los pacientes presenta una hemorragia cerebral y puede darse por tres mecanismos: una transformación hemorrágica tras un infarto isquémico, rotura de la pared arterial tras una arteritis séptica y rotura de una aneurisma micótico³⁴.

Aunque no está indicada la realización de una resonancia magnética [RMN] cerebral ante un paciente con EI sin síntomas neurológicos, se ha de considerar su realización ya que el hallazgo de una lesión pese a no tener síntomas, constituye un criterio menor de Duke para el diagnóstico de EI⁴. Además, permite caracterizar mejor la lesión y tomar decisiones en relación al tratamiento que se ha de ofrecer al paciente.

Pese a resultar más sensible la RMN que la tomografía computerizada [TC] para el diagnóstico de complicaciones por el EI en el sistema nervioso central, este último es más sencillo y rápido de realizar en el paciente crítico. Ante una hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa, se recomienda la realización de una angiografía por TC para diagnosticar como posible causa el aneurisma micótico²⁷.

La esplenomegalia se encuentra en el 10% de las EI, siendo más común en los pacientes con EI crónica. El infarto esplénico es la manifestación esplénica más frecuente en la actualidad, pero suele ser asintomático. En cambio, los abscesos son una complicación infrecuente que se acompañan de fiebre, dolor abdominal y leucocitosis¹³. Para su diagnóstico únicamente es necesaria una prueba de imagen como una tomografía o una ecografía abdominal, por lo que, en los casos de fiebre prolongada o sepsis, es algo que tenemos que tener en cuenta.

La afectación renal como consecuencia de la EI se puede ver de tres formas: abscesos, infartos o glomerulonefritis. Además la función renal se puede deteriorar por otros procesos como la insuficiencia cardíaca, la sepsis o la toxicidad por los antibióticos o contraste administrado para la realización de pruebas¹⁶.

La afectación pulmonar mediante embolismos pulmonares se da en pacientes con EI de las válvulas derechas del corazón¹³.

En el 20% de los casos se observan petequias que pueden aparecer en la mucosa de la boca, en la conjuntiva o en las extremidades. Los nódulos de Osler son lesiones nodulares pequeñas y dolorosas que pueden aparecer en las yemas de los dedos y son una manifestación clásica de la endocarditis subaguda. Tienen carácter evanescente y pueden desaparecer en horas o días. Las lesiones de Janeway son maculopápulas, indoloras, en palmas de las manos o plantas de los pies, generalmente en las EI agudas por *S. aureus*. Las manchas de Roth son lesiones ovaladas, pálidas en la retina, rodeadas por hemorragia, cerca del disco óptico. Se pueden ver en el 5% de los casos, pero no son específicas de la EI¹⁸.

1.5. Procedimiento diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la endocarditis se realiza con el examen histológico y microbiológico de las vegetaciones obtenidas en el acto quirúrgico o en la necropsia. Desde el punto de vista clínico se puede establecer el diagnóstico según unos criterios validados y reconocidos. Estos criterios se basan en: i) el estudio microbiológico, ii) las pruebas de imagen y iii) los signos y síntomas en la exploración física. Debemos pensar en esta entidad ante cualquier paciente que con cardiopatía conocida o sin ella, que presenta fiebre sin foco aparente y accidente embólico, absceso cerebral, síntomas neurológicos, hematuria o glomerulonefritis.

1.5.1. Estudio microbiológico

El hemocultivo es la prueba más importante a realizar ante la sospecha de una endocarditis infecciosa. Ayudará, además de en el diagnóstico, en la adecuación del tratamiento antibiótico. Para mejorar su rendimiento, deben obtenerse al menos tres grupos de hemocultivos (no más de dos frascos por cada punción venosa) en las primeras 24 horas y antes del inicio del tratamiento antibiótico. Estos se deben obtener con técnicas de asepsia para evitar contaminación de los microorganismos presentes en la piel. Se recomienda repetir los hemocultivos después de 48-72 horas iniciado el tratamiento antibiótico para comprobar su eficacia^{9,27}.

Si bien la identificación completa del hemocultivo positivo, junto con el antibiograma puede tardar 2 días, una técnica que permite acelerar el proceso de identificación bacteriana es el MALDI-TOF que se basa en espectros de péptidos obtenidos por espectrometría de masas. Con esta técnica se puede identificar el microorganismo causante en pocas horas, acelerando así el inicio del tratamiento antibiótico ³⁵.

La reacción en cadena de la polimerasa [PCR] en sangre o suero puede ser útil para el diagnóstico de EI causada por patógenos que son difíciles o imposibles de cultivar ²⁷. El ADN bacteriano puede permanecer en los tejidos durante tiempo, incluso después de haber completado el tratamiento antibiótico. Es por ello que las técnicas moleculares para recuperar ADN o ARN de las muestras de tejido valvular mediante la PCR son especialmente sensibles en estos casos para poder identificar el microorganismo causante de la EI^{36,37}.

Los hemocultivos suelen ser negativos en un 10% de los casos ^{38,39} de nuestra área geográfica. Por lo que ante un hemocultivo negativo con elevada sospecha de EI, se deben plantear diferentes situaciones ^{9,27}:

- el paciente ha tomado en las 2 semanas previas tratamiento antibiótico, por lo que lo indicado sería retirar el tratamiento antibiótico y tomar nuevas muestras para cultivo,
- el microorganismo causante es un hongo o una bacteria de cultivo exigente (intracelulares) por lo que precisan de medios específicos para su crecimiento y este es relativamente lento,
- se deben plantear estudios serológicos, según la epidemiología de la región, para el diagnóstico de otros microorganismos como *Coxiella burnetti*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. y *Legionella pneumophila*, además de PCR para *Tropheryma whippelii*, *Bartonella* spp., *Mycobacterias* y hongos (géneros *Aspergillus*, *Candida* y *Cryptococcus*) o
- considerar que el causante de la endocarditis no sea un agente infeccioso.

En los casos de pacientes intervenidos de EI, se recomienda enviar el tejido valvular obtenido en el acto quirúrgico o las vegetaciones que se han embolizado en las arterias periféricas y se han rescatado quirúrgicamente, remitirlas para su cultivo en un tubo esté-

ril al laboratorio de Microbiología y al laboratorio de Anatomía Patológica para su estudio histológico ²⁷.

En la figura 4 podemos observar el algoritmo para el diagnóstico microbiológico propuesto por la European Society of Cardiology [ESC] en las últimas guías publicadas.

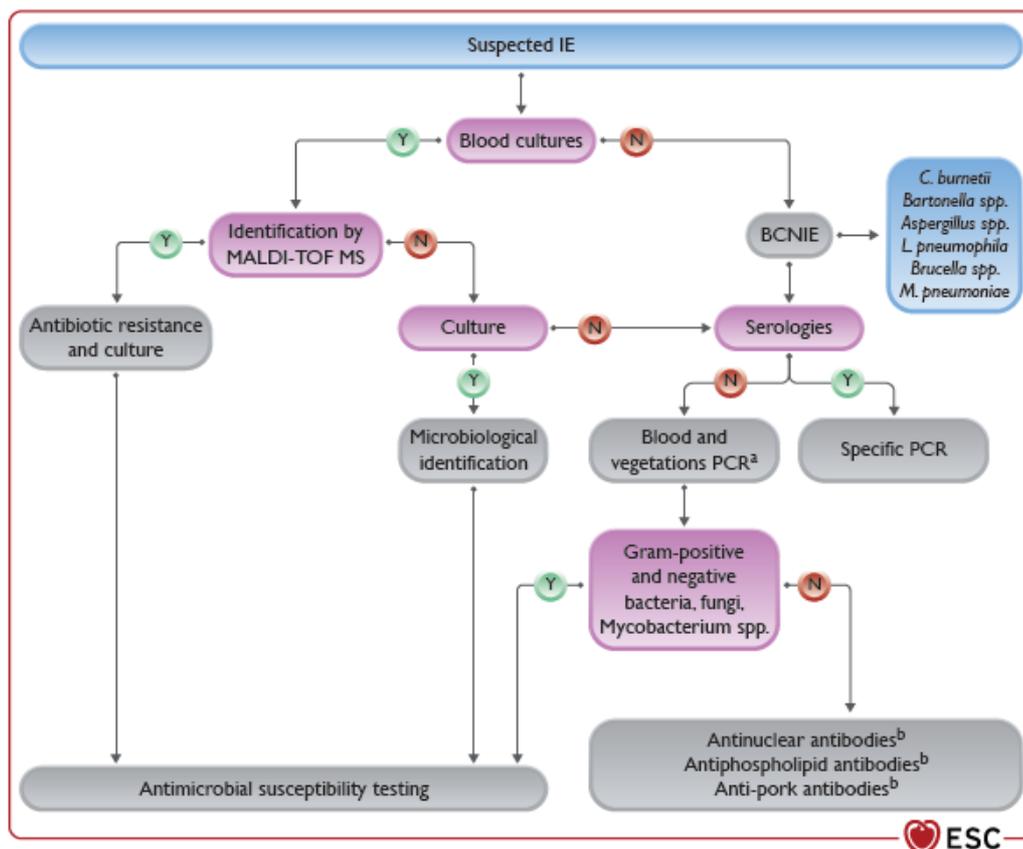
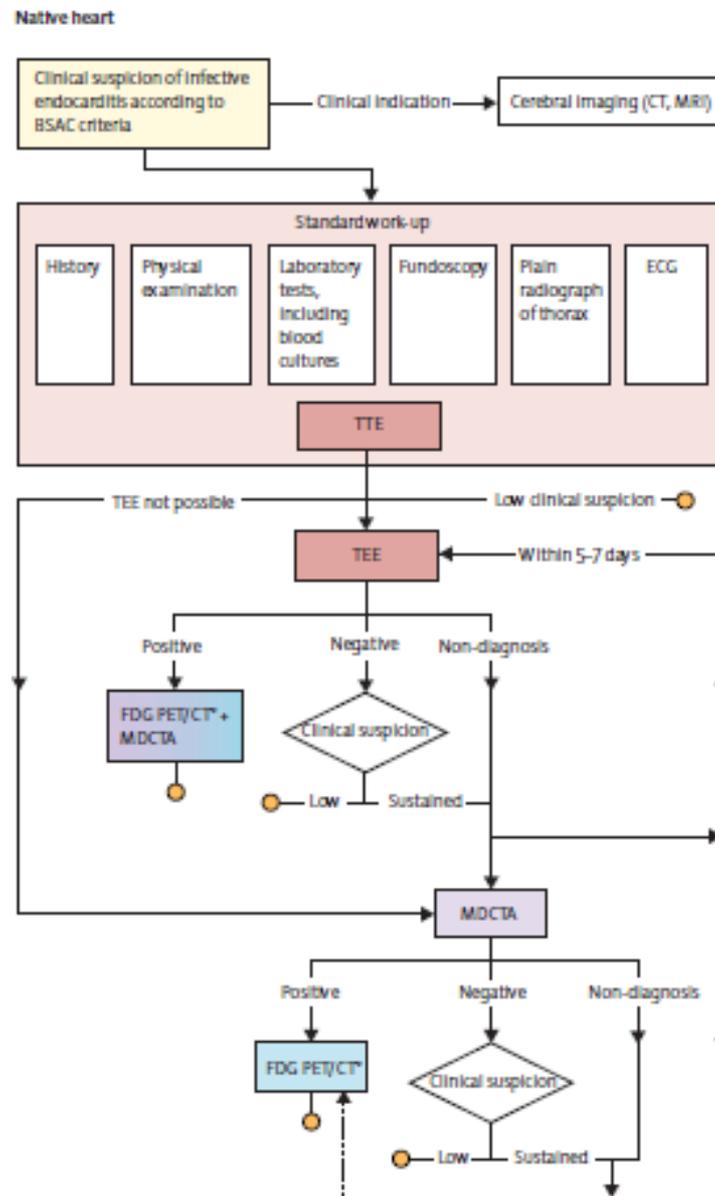


Figura 4: Algoritmo del diagnóstico microbiológico en la EI con hemocultivo positivo y negativo ⁴

1.5.2. Pruebas de imagen

El diagnóstico de la EI mediante técnicas de imagen no se limita en la actualidad a la ecocardiografía, sino que se han ido añadiendo otras técnicas de imagen como el TC multicorte, la RMN o la tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada [PET/TC].

En 2017 *Gomes et al.* publicó el algoritmo diagnóstico que podemos ver en la figura 5 a y b, basado en técnicas de imagen.



Abreviaciones: TTE (Ecocardiografía transtorácica) TEE(ecocardiografía transesofágica) FDG PET/TC (F-Fluorodesoxiglucosa Tomografía de emisión de positrones-tomografía computarizada), MDCTA (angiografía cardíaca por TC multicorte).

Figura 5a. Algoritmo diagnóstico mediante pruebas de imagen en paciente con sospecha de EI nativa ⁴⁰.

En los apartados desarrollados a continuación se comentarán los beneficios y las indicaciones de estas diferentes técnicas.

1. Ecocardiografía

Desde 1973, cuando se describió por primera vez el uso de la ecocardiografía para el diagnóstico de la EI, esta es una prueba muy útil y que está al alcance de la mano en todos los centros hospitalarios. La ecocardiografía es una técnica de ultrasonidos, capaz de identificar vegetaciones de hasta 2mm en todas las válvulas cardíacas. Se realiza por un médico especialista que interpreta las imágenes, por lo que tiene una gran variabilidad inter observador, así la sensibilidad y especificidad de la prueba para el diagnóstico, depende de la persona que realiza la prueba y de su experiencia. También hay grupos de pacientes donde se disminuye la sensibilidad y especificidad de esta prueba, como los pacientes con prótesis valvulares o DIC ²⁵. Con la mejora de estos aparatos que permiten el uso de técnicas bidimensionales, secciones transversales del corazón y que las imágenes se obtienen en tiempo real, también ha mejorado el diagnóstico de la EI.

La ecocardiografía transtorácica [ETT] es una técnica que se ha realizar a todo paciente con una sospecha razonable de padecer EI. Tiene una sensibilidad variable entre 50% y 70%, dependiendo de si la vegetación se encuentra sobre una válvula nativa o una protésica y una especificidad entorno el 90% ²⁷ por lo que un estudio negativo para el diagnóstico de EI, no excluye por completo esta enfermedad. Las válvulas derechas, la tricúspide y la pulmonar, están más cerca de la pared torácica, así visualizar estas es mucho más sencillo con esta técnica que visualizar las válvulas izquierdas. La ETT también permite visualizar las complicaciones perivalvulares. Por otro lado, es una técnica difícil de realizar en aquellos pacientes obesos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] o con deformidades de la caja torácica.

La ecocardiografía transesofágica [ETE] es más sensible para la detección de vegetaciones, sobretodo en prótesis valvulares, y complicaciones perivalvulares en comparación con la ETT ⁴¹, ya que utiliza un transductor con Doppler montado en el extremo de un endoscopio flexible. De esta manera la resolución es mejor al no tener interferencias acústicas y tener más cerca las estructuras de la parte posterior del corazón. Tiene una sensibilidad y especificidad superiores a la ETT, del 96% y 90% ²⁷. También es el estu-

dio de elección para visualizar correctamente complicaciones perivalvulares. En los pacientes que se les realiza un tratamiento quirúrgico, al finalizar la cirugía y tras la salida de la circulación extracorpórea se les ha de realizar un ETE para valorar el resultado ²⁵. A pesar de tratarse de una prueba segura, es una técnica invasiva y con ciertos riesgos, por lo que se han de seleccionar aquellos pacientes a los que se les ha de realizar una ETE, realizándose así en menor número en aquellos pacientes con peor pronóstico (edad avanzada, multimorbilidad o deterioro cognitivo) ⁴². De este modo, si la imagen en la ETT es de buena calidad y la sospecha es baja, no sería necesario realizar le ETE. Las últimas guías también recomiendan la realización de este, antes de pasar el tratamiento antibiótico intravenoso a vía oral⁴.

La ecocardiografía, juega un papel clave en el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y el seguimiento de los pacientes con endocarditis infecciosa, además de ser fundamental para la orientación en el tratamiento²⁵. Constituye un criterio principal de los criterios diagnósticos modificados de la ESC y son siete hallazgos ecocardiográficos, criterios mayores en el diagnóstico de EI (vegetación, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perforación valvular o aneurisma y nueva dehiscencia de válvula protésica)²⁷. La identificación de las vegetaciones puede resultar difícil en algunas situaciones como: i) lesión valvular preexistente (lesiones calcificadas o prolapso mitral), ii) válvulas protésicas, iii) vegetaciones inferiores a 2-3mm, iv) embolización reciente o v) la ausencia de vegetaciones.

Se recomienda la realización de la ecocardiografía lo antes posible ante la sospecha de EI y en caso de confirmación, controles ecocardiográficos durante el tratamiento médico para ver la respuesta al tratamiento y descartar complicaciones. Si la evaluación inicial resulta negativa, se ha de repetir el estudio ecocardiográfico después de 3-7 días ^{9,27}.

La ETE tridimensional puede superar las limitaciones de la ETE convencional siendo sobretodo útil en le evaluación de la extensión perivalvular de la infección, la dehiscencia de la válvula protésica y le perforación valvular ²⁷.

2. Tomografía axial computarizada multicorte (TC)

Esta técnica resulta útil para el estudio de lesiones valvulares, la afectación perivalvular y el estudio de embolismos sépticos⁴³. Puede detectar afectación perivalvular como abscesos y pseudoaneurismas con una precisión diagnóstica similar a la de la ETE, pudiendo ser superior en la evaluación de la anatomía de la lesión²⁷. En los casos de EI sobre la válvula aórtica, no solo puede ofrecer información sobre la anatomía de la válvula, sino que además ofrece información sobre la circulación cardíaca cuando la angiografía está contraindicada^{9,43}. De esta manera al ofrecer imágenes de la anatomía del corazón, pueden ayudar no sólo en el diagnóstico, sino también para planificar la cirugía⁴⁴.

Se recomienda la realización de angio-TC cardíaco ante la sospecha de endocarditis sobre válvula protésica y nativa para detectar las lesiones sobre la válvula así como la afectación perivalvular⁴.

Antes de la cirugía valvular, se recomienda el estudio de la circulación coronaria mediante coronariografía a los pacientes varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad coronaria⁴⁵. En aquellos casos en los que la EI sea aórtica con vegetaciones, el estudio se realizará mediante angio-TC para evitar el desprendimiento de estas.

3. Tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada

La PET/TC con 18F-fluorodesoxiglucosa [18F-FDG] es una técnica que permite ver la incorporación del contraste (18F-FDG), tras 1 hora de su administración, como este se une a los leucocitos activados, monocitos-macrófagos y linfocitos T CD4+ en el lugar de la infección/inflamación⁴⁶. Así el PET/TC permite reducir el número de EI mal diagnosticada como "posible". Los pacientes a los que se les vaya a realizar un estudio mediante PET/TC, en las, al menos, 24 horas antes, han de realizar una dieta baja en carbohidratos para frenar el metabolismo glucídico en el miocardio y poder mejorar la interpretación de las imágenes⁴⁶⁻⁴⁸. En aquellos pacientes que ha sido sometidos recientemente a cirugía cardíaca, la respuesta inflamatoria del postoperatorio, puede dar un falso positivo a la hora de interpretar las imágenes, por lo que se recomienda no realizar esta prueba en pacientes intervenidos en los 3 meses previos²⁷

Esta técnica está especialmente indicada para el diagnóstico de aquellos casos de endocarditis sobre válvula protésica [EVP] y endocarditis infecciosa asociada a dispositivos cardíacos [EIDC] ^{49,50}, y poco útil en los casos de endocarditis sobre válvula nativa [EVN], ya que en estos casos el PET/TC es poco sensible, aunque sí muy específico ^{46,51-53}. En las últimas guías publicadas recientemente para el diagnóstico de la EI por la International Society for Cardiovascular Infectious Diseases [ISCVID], se ha incluido el PET/TC para el diagnóstico de la EI en válvula nativa y válvula protésica ⁵⁴, cuando el diagnóstico mediante ecocardiografía no resulta concluyente. En cambio en la guías ESC publicadas en 2023 no se considera para el diagnóstico de EI sobre válvula nativa⁴.

El estudio mediante PET-TC resulta también útil en el diagnóstico de embolismos sistémicos, no en embolismos cerebrales ^{4,9,51,52}, y para excluir otras entidades como un proceso neoplásico.

El PET/TC puede tener otro papel importante en aquellos pacientes con EI a los que no se les ha podido ofrecer un tratamiento quirúrgico y se encuentran con tratamiento anti-biótico supresivo, en el seguimiento para saber en qué situación se encuentra la EI^{4,50}.

4. Tomografía computerizada por emisión de fotón simple, marcada con leucocitos [SPECT-TC]

Se trata de otra técnica de imagen nuclear. Se ha de considerar la realización de esta cuando no se dispone del PET/TC y existe sospecha de EI sobre válvula protésica⁴.

1.5.3. Criterios diagnósticos

Con la finalidad de estandarizar el diagnóstico de pacientes con EI, en 1994 se establecieron una serie de criterios clínicos basados en los hallazgos microbiológicos y ecocardiográficos como criterios mayores para el diagnóstico y sobre todo clínicos como criterios menores ⁵⁵. En 2000 Li *et al* publicaron los criterios de Duke modificados, añadiendo el ETE y el cultivo o serología positiva para *Coxiella burnetti* como criterio mayor⁵⁶. La ESC en las últimas guías para el diagnóstico y manejo de la EI, añade a estos criterios

diagnósticos de Duke modificados dos criterios mayores con otras técnicas de imagen, desarrolladas en los últimos años: el 18F-DFG PET/TC o el SPECT-TC y el TC cardíaco. Como criterio menor, añade la identificación por técnicas de imagen de embolismo reciente o aneurisma infeccioso (figura 6). Así se establecen tres posibles diagnósticos: EI definida, EI posible y EI descartada. Se considera EI definida si cumple: i) 2 criterios mayores o ii) 1 criterio mayor y 3 menores o iii) 5 criterios menores. Se considera EI posible si cumple: i) 1 criterio mayor y 1 o 2 menor o ii) 3-4 criterios menores. Se considera EI descartada: si no reúne criterios de EI definida o EI posible con o sin un diagnóstico firme alternativo.

Previamente a estos últimos criterios de la ESC, se publicaron los criterios diagnósticos por la ISCVID donde se añaden a los criterios presentes en la figura 6, nuevas técnicas de diagnósticos microbiológico, técnicas de imagen y como novedad, se añade como criterio mayor la inspección intraoperatoria con evidencia de EI ⁵⁴.

Major criteria
<p>(i) Blood cultures positive for IE</p> <p>(a) Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures: Oral streptococci, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (formerly <i>S. bovis</i>), HACEK group, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i></p> <p>(b) Microorganisms consistent with IE from continuously positive blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart. • All of 3 or a majority of ≥4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥1 h apart). <p>(c) Single positive blood culture for <i>C. burnetii</i> or phase I IgG antibody titre >1:800.</p>
<p>(ii) Imaging positive for IE:</p> <p>Valvular, perivalvular/periprosthetic and foreign material anatomic and metabolic lesions characteristic of IE detected by any of the following imaging techniques:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echocardiography (TTE and TOE). • Cardiac CT. • [18F]-FDG-PET/CT(A). • WBC SPECT/CT.
Minor criteria
<p>(i) Predisposing conditions (i.e. predisposing heart condition at high or intermediate risk of IE or PWIDs)^a</p> <p>(ii) Fever defined as temperature >38°C</p> <p>(iii) Embolic vascular dissemination (including those asymptomatic detected by imaging only):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Major systemic and pulmonary emboli/infarcts and abscesses. • Haematogenous osteoarticular septic complications (i.e. spondylodiscitis). • Mycotic aneurysms. • Intracranial ischaemic/haemorrhagic lesions. • Conjunctival haemorrhages. • Janeway's lesions. <p>(IV) Immunological phenomena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis. • Osler nodes and Roth spots. • Rheumatoid factor. <p>(V) Microbiological evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above. • Serological evidence of active infection with organism consistent with IE.

Figura 6. Criterios diagnósticos propuestos por el ESC 2023 ⁴

1.6. Microorganismos causantes

Un microorganismo, para poder producir una EI, ha de ser capaz de adherirse a la vegetación estéril¹⁴, así que no todos los microorganismos pueden ser causantes de la EI.

Los estreptococos y estafilococos son responsables del 80% de los casos, seguidos de los *Enterococcus sp* en el 10%¹⁹. En algunas series, los enterococos se han situado en segundo lugar²³, observando un aumento en la incidencia de EI por *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus sp* en los últimos años.

La evolución en la microbiología de la EI, ha ido en paralelo con los cambios en la epidemiología. El aumento del número de casos de EIAMH tiene gran responsabilidad en el aumento de casos de EI por *S. aureus* y *Enterococcus sp*.¹⁷.

En el caso de la EI sobre válvula nativa, son los estreptococos, especialmente del grupo *viridans*, los que causan el 30-40% de las endocarditis, siendo *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* y *Streptococcus gallolyticus* los responsables de más del 80% de los casos. Los enterococos causan el 5-15% de las endocarditis y la principal puerta de entrada es la patología intestinal. La incidencia de endocarditis nosocomial y la relacionada con cuidados sanitarios está aumentando. La puerta de entrada en estos casos suele ser la infección de un dispositivo intravascular o la infección de la herida quirúrgica. Los microorganismos responsables suelen ser *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis*¹⁸.

La EI sobre prótesis valvular presenta diferencias en cuanto a la etiología y depende de si se trata de un caso de EIP precoz o tardía. Mientras en la forma precoz predominan los estafilococos coagulasa negativa [ECN] siendo *S. epidermidis* el más prevalente en más del 60-70% de los casos, en la forma tardía presenta una distribución de microorganismos similar a la EI sobre válvula nativa. La EI sobre marcapasos y desfibriladores son fundamentalmente estafilocócicas y en particular por ECN y *S. aureus*. En los UDVP, *S. aureus* sensible a la meticilina procedente de la piel es el microorganismo responsable en la mayoría de los casos. La EI causada por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida spp.* son entidades excepcionales y más frecuentes en el grupo de UDVP, ya que estos mi-

croorganismos proceden de los adulterantes de la droga o de las sustancias empleadas para su dilución ¹⁸.

En un 10% de los casos, los hemocultivos son negativos, siendo este porcentaje mucho más elevado en los países en desarrollo ^{19,23}. La causa principal es la toma de antibióticos previa a la recogida de cultivos. El desarrollo en las técnicas diagnósticas mediante pruebas serológicas y test moleculares, han hecho que se hayan reducido considerablemente los cultivos negativos¹⁷(ver figura 4).

Tabla 2. Microbiología de las cohortes de la ICE y la EURO-ENDO (adaptada de Cuervo et al, *Semin Respir Crit Care Med* 2022¹⁸)

	ICE (N = 2,781)	EURO-ENDO (N = 3,116)
<i>Staphylococcus aureus</i>	31%	31%
<i>Viridans group streptococci</i>	17%	12%
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	11%	13%
<i>Enterococcus spp.</i>	10%	16%
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	6%	7%
<i>Other streptococci</i> ^a	6%	ND
Polymicrobial	1%	ND
HACEK ^b	2%	ND
<i>Fungi</i>	2%	ND
Negative culture	10%	21%
Other	4%	3.5%

Abreviaturas: ICE (*Internacional Collaboration of Endocarditis*); EURO-ENDO (*European infective endocarditis*), ND: no disponible.

1.7. Tratamiento

El éxito del tratamiento de la EI dependerá de la erradicación del microorganismo dentro de la vegetación, gracias al tratamiento antibiótico y la cirugía que además reparará el daño en el miocardio y la válvula, evitando así las secuelas ⁵⁷.

El tratamiento para curar la infección de la endocarditis infecciosa requiere siempre de tratamiento antibiótico y en algunas ocasiones de tratamiento quirúrgico. Las vegetaciones que se forman en el endocardio, contienen en su interior una densidad de población elevada de bacterias, protegidas por una red de fibrina. Estas bacterias, se encuentran en un estado de actividad metabólica y división celular reducidos. Por todo esto, el tratamiento con antibiótico es más complicado con un elevado número de fracasos en el control de la infección y recidivas.

1.7.1. Tratamiento antibiótico endovenoso y tratamiento antibiótico oral

Lo principal es proporcionar un tratamiento antibiótico adecuado. Para ello es necesaria la identificación del microorganismo, por lo que se deberán obtener los cultivos de sangre periférica, previo al inicio del tratamiento antibiótico. Se debe utilizar una combinación de fármacos bactericidas con una actividad intrínseca alta y acción sinérgica, que produzca un efecto bactericida rápido.

Se recomienda que la administración de estos antibióticos sea parenteral en las primeras semanas y en ocasiones durante todo el tratamiento, ya que la absorción oral en ocasiones es errática y depende de muchos factores. El tratamiento también será prolongado por la elevada densidad bacteriana dentro de la vegetación y la lenta actividad bactericida de muchos antibióticos, pudiendo ser esta de varias semanas (2 a 8 semanas) tras el primer hemocultivo negativo. Se pueden considerar pautas más cortas de 2 semanas en algunos casos de EVN sin complicaciones y por microorganismos no agresivos. En los casos en los que el cultivo valvular resulta positivo, se recomienda iniciar de nuevo el ciclo de tratamiento antibiótico^{9,27}.

El tratamiento antibiótico a administrar y la dosis, dependerá de diversos factores: i) la identificación del microorganismo, el antibiograma y la concentración mínima inhibitoria, ii) el aclaramiento de creatinina y la función hepática, iii) en los casos de antibioterapia empírica o cultivos negativos, dependerá de si se trata de un caso de EVN o EVP, iv) en los casos de EVP dependerá de si la infección es precoz tras la cirugía (12 meses tras la cirugía valvular) para tratar bacterias que se pueden haber adquirido durante esta cirugía y v) dependerá también de si el paciente se puede intervenir o no. Pero no existe un consenso en cuanto al tratamiento entre las guías publicadas por la American Heart Association [AHA] y la ESC. La falta de estudios randomizados y las variaciones geográficas, hacen que los diferentes centros especializados creen sus propios protocolos en cuanto al tratamiento de los pacientes con EI ⁵⁸.

En algunos casos de EI, se puede administrar tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso [TADE] acortando así la estancia hospitalaria y siendo tan efectivo como el tratamiento hospitalario ⁵⁹. Este se podría iniciar una vez superada la fase crítica (2 primeras semanas) de la enfermedad ²⁷ y siempre que se encuentre estable, con respuesta clínica al tratamiento antibiótico y sin complicaciones en los estudios ecocardiográficos realizados.

La secuenciación a tratamiento antibiótico oral, ya se incluye en las guías ESC 2023, tras los resultados del estudio POET publicado en 2018. Se trata de un estudio randomizado, que demostró la no inferioridad entre el grupo de tratamiento oral y el grupo de tratamiento endovenoso ⁶⁰. Por ello, se debe considerar en aquellos casos de EII por *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp* y SCN, sin embolismos sistémicos ni complicaciones perivalvulares en el ETE, que tras 10 días de tratamiento antibiótico intravenoso o 7 días después de la cirugía de recambio valvular, se encuentren en una situación de estabilidad clínica, ecocardiográfica y analítica y además disponen por antibiograma de una opción de tratamiento vía oral (figura 7). Se descartaría la opción de secuenciación del tratamiento a vía oral en aquellos pacientes con EII por microorganismos difíciles de tratar, que padecen cirrosis (Child-Pug B o C), embolismos en el sistema nervioso central severos, abscesos extracardíacos no tratados, complicaciones valvulares o otras complicaciones que requieran cirugía cardíaca, complicaciones severas post-cirugía y pacientes UDVP⁴.

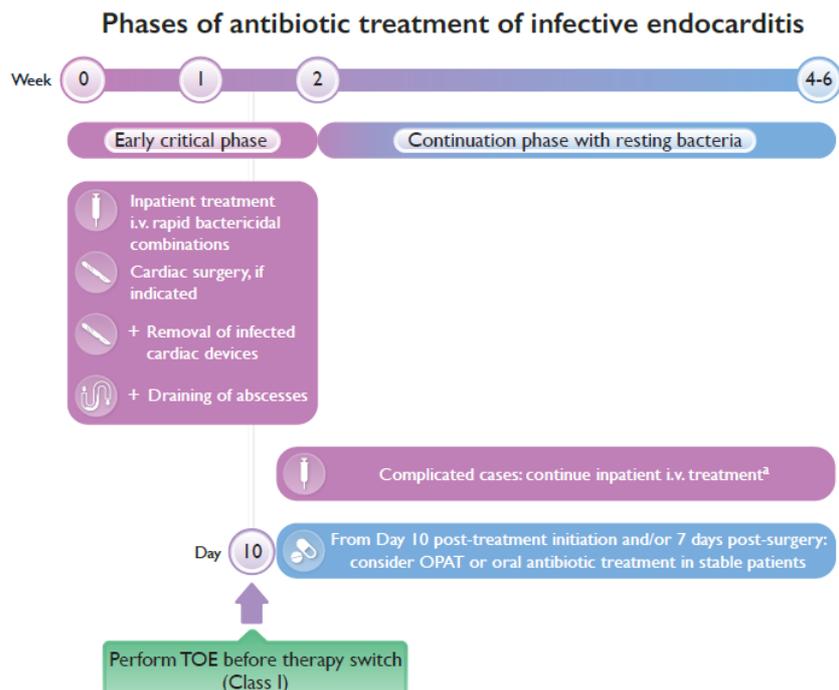


Figura 7. Fases del tratamiento antibiótico.⁴

1.7.2. Tratamiento quirúrgico

Cerca del 50% de los pacientes con EI izquierda requerirán tratamiento quirúrgico en la fase aguda de la enfermedad⁶¹. Es importante resaltar que este porcentaje es elevado, porque la mayoría de estudios publicados se realizan en hospitales de referencia para cirugía cardíaca, donde son trasladados los pacientes de hospitales más pequeños por EI que tienen criterios para la cirugía.

La finalidad del tratamiento quirúrgico, es eliminar el tejido infectado y reconstruir la válvula para recuperar su funcionalidad. La complejidad en la cirugía dependerá del tejido a recuperar, por lo que en los casos de EVP, la cirugía será más compleja. Por este motivo se recomienda que la cirugía siempre se realice en centros especializados, con un equipo de expertos en EI⁴⁵.

Las principales indicaciones para la cirugía cardíaca serán: i) la insuficiencia cardíaca por disfunción valvular, ii) tratamiento de la infección no controlada y iii) la prevención del

embolismo sistémico. En las guías de la ESC publicadas⁴, se especifica además de la indicación para la cirugía, el tiempo recomendado para la realización de esta (ver tabla 3).

Tabla 3. Indicación y momento de la cirugía en EI.

Indicación de la cirugía	Momento de la cirugía	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
1. Insuficiencia cardíaca: -EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico -EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de intolerancia hemodinámica	Emergente	I	B
	Urgente	I	B
2. Infección incontrolada -Absceso, pseudoaneurisma, fístula o vegetación grande, dehiscencia protésica o nuevo BAV. -Infección causada por microorganismos multirresistentes. -Hemocultivos persistentemente positivos. -EVP causada por <i>S. aureus</i> o bacterias gram negativas no HACEK	Urgente	I	B
	Urgente/electiva	I	C
	Urgente	IIa	B
	Urgente/electiva	IIa	C
3. Prevención de embolias -EVN o EVP aórtica o mitral con vegetación persistente mayor a 10mm con uno o más episodios embólicos pese a tratamiento adecuado. -Vegetación igual o mayor a 10mm y otra indicación quirúrgica -EI aórtica o mitral con vegetación mayor o igual a 10mm con o sin disfunción valvular severa o sin evidencia clínica de embolismo y con bajo riesgo quirúrgico	Urgente	I	B
	Urgente	I	C
	Urgente	IIb	B

Adaptada de las guías ESC 2023⁴

En las guías ESC publicadas recientemente, una de las nuevas recomendaciones es el recambio valvular en los pacientes con EIP precoz (menos de 6 meses desde su implantación) , indicando un recambio valvular y desbridamiento completo⁴.

En las guías de la AHA ^{9,62}, no se establecen recomendaciones específicas respecto al tiempo a la cirugía, considerando que ha de ser un equipo de expertos el que indique el momento de esta. Además, añade la indicación de cirugía temprana en los casos de EVP que presenten una recaída de EI.

Es evidente el beneficio de la cirugía frente al tratamiento médico, sobre todo en aquellos pacientes que tienen indicación ⁶³⁻⁶⁶, reduciendo la mortalidad sobre todo a largo plazo⁶⁷ e independientemente de la edad ⁶⁸. El momento óptimo para la cirugía sigue siendo motivo de discusión ya que apenas hay estudios randomizados publicados. La tendencia actual es no retrasar la cirugía, ya que no aporta ningún beneficio, y realizarla de manera urgente. Hablaríamos de cirugía emergente si se realiza en las primeras 24 horas, cirugía urgente en los primeros días y electiva, transcurridas 1-2 semanas de haber iniciado el tratamiento antibiótico. Además de las complicaciones clínicas y en las pruebas de imagen, el estado hemodinámico del paciente será determinante en la elección del momento más adecuado. Por ejemplo, en el caso de un paciente con embolia del sistema nervioso central menor de 2cm de diámetro, sin clínica y sin hemorragia, no debería demorarse la cirugía, en cambio los pacientes con embolia en el sistema nervioso central, con daño neuronal extenso o transformación hemorrágica, debería esperar para la cirugía al menos 28 días^{9,27,62}.

1.7.2.1. Evaluación del riesgo quirúrgico

Todo paciente con indicación quirúrgica, debería ser valorado por un comité de expertos en EI que tomase la decisión de si ha de ser operado, qué tipo de cirugía se ha de realizar y cuándo realizar esta. La decisión se basará en la situación clínica del paciente, las comorbilidades y el riesgo quirúrgico individual. Para ello se han desarrollado diferentes scores que pueden ayudar para evaluar el riesgo quirúrgico de manera individual.

En Estados Unidos el Society of Thoracic Surgeons (STS) score es el más utilizado, mientras que en Europa lo es el EuroSCORE I y II. Ninguno de los dos escores, fueron diseñados para calcular el riesgo quirúrgico en pacientes con EI⁶⁹, por lo que la capacidad de pronóstico para la mortalidad en estos pacientes, es subóptima ⁷⁰.

Se han desarrollado diferentes modelos predictivos específicos para calcular el riesgo de fallecer en pacientes con EI que requieren de intervención. Podemos encontrar el PAL-SUSE ⁷¹ o el APORTEI score ⁷², desarrollados en nuestro país y este último validado en una serie multicéntrica nacional. En el resto de Europa, el EndoSCORE ⁷³ y el De Feo Score ⁷⁴ desarrollados en Italia, este último ayuda a calcular el riesgo de mortalidad postoperatoria en la cirugía de la EVN. El AEPEI Score I y II ⁷⁵ fue desarrollado en Francia. En Estados Unidos, se creó el STS-IE-specific score⁷⁶, a partir del STS score, específico para EI y capaz de predecir el riesgo de fallecer en el postoperatorio.

Pero, ¿cuál de estos escores es efectivo a la hora de predecir el riesgo quirúrgico en pacientes que han de ser intervenidos por EI? Se han publicado diferentes estudios comparativos que hablan de la correcta capacidad de predecir la mortalidad en los estudios anteriormente mencionados ^{70,77-79}, aunque todos son estudios pequeños realizados en un solo centro y retrospectivos.

1.7.3. Antiagregación y anticoagulación en la endocarditis infecciosa

Las recomendaciones presentes en las guías de manejo de la EI, en relación a qué hacer con la anticoagulación y antiagregación en estos pacientes, se basan en estudios con un bajo nivel de evidencia. A pesar de ello, en términos generales, la antiagregación y la anticoagulación están contraindicadas en el paciente con EI por diversos motivos^{27,62}: el posible requerimiento de un intervencionismo o cirugía cardíaca urgente y el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas a nivel intracraneal. Por ello está contraindicado iniciar un tratamiento anticoagulante o antiagregante durante un proceso de EI.

En los paciente con EVP y riesgo elevado de un evento trombótico, se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular para la anticoagulación en lugar de fármacos anti vitamina K ²⁷. Aquellos pacientes anticoagulados con heparina, que presenten durante el

tratamiento de la EI un síntoma neurológico, la anticoagulación deberá interrumpirse hasta haber descartado una hemorragia o embolia intracraneal ^{27,62}.

Los pacientes que reciban tratamiento antiagregante previamente, la decisión de su retirada durante el proceso de EI, la debería tomar el especialista en Cardiología o Neurología. Estos, siempre deberán interrumpirse si hay un sangrado mayor²⁷.

Tras 2 semanas de haber iniciado el tratamiento antibiótico adecuado y siempre que no hayan aparecido complicaciones y se haya controlado el proceso infeccioso, se podría reintroducir la anticoagulación ⁹ y dosis bajas de ácido acetilsalicílico en paciente que presenta indicación.

1.7.4. Tratamiento para la prevención en la endocarditis infecciosa

Los principios de la prevención para la endocarditis infecciosa se basan en implantar una serie de medidas dirigidas a aquellas personas con factores predisponentes para desarrollar endocarditis infecciosa. La evidencia de la eficacia de estas medidas, se basa en estudios observacionales y modelos animales. La medida más conocida y sobre la que hay más estudios, es la profilaxis antibiótica.

1.7.4.1. Profilaxis antibiótica

La profilaxis antibiótica está dirigida a prevenir la unión de las bacterias al endocardio después de la bacteriemia transitoria que se produce durante un procedimiento invasivo. Esta descripción tan amplia provocó el uso de antibióticos ante cualquier procedimiento invasivo en aquellos pacientes con ciertas condiciones cardíacas. En 2002, se inició un cambio de postura en la profilaxis antibiótica⁸⁰, fundamentada en que: i) muy pocos casos de EI estaban causados por intervenciones médicas o dentales, ii) no existían datos que apoyasen las guías donde se recomendaban la profilaxis antibiótica y iii) las conclusiones a las que se llegó sobre el coste-eficacia y sobre el coste-beneficio fueron muy desfavorables. La publicación de la guía NICE (National Institute for health and Care Excellence) en 2008⁸¹, concluyó que la profilaxis antibiótica no tenía beneficio y que además era demasiado coste-inefectiva, por lo que desaconsejó cualquier profilaxis antibiótica en

procedimientos dentales y no dentales, independientemente del riesgo del paciente. Tras la publicación de esta guía, se publicaron múltiples estudios epidemiológicos donde se analizaba la incidencia de la EI tras las guías NICE sin alcanzar conclusiones claras^{6,82-84}. Probablemente por ello, ni en las guías para el manejo de los pacientes con EI Europeas^{27,85} ni en las guías Americanas⁶² publicadas desde entonces, se incluyeron estas restricciones, recomendando la profilaxis únicamente en los pacientes con mayor riesgo para adquirir la EI.

Los pacientes, para la indicación de profilaxis antibiótica, se clasifican en elevado riesgo y riesgo moderado para adquirir EI (ver apartado 1.1.2). Se recomienda la profilaxis antibiótica⁴ ante:

- procedimiento oro-dental: i) en los pacientes considerados de elevado o intermedio riesgo para adquirir EI, ii) en los pacientes portadores de dispositivos intracardíacos y iii) se debe considerar esta en pacientes con trasplante cardíaco.

- otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos en el tracto respiratorio, gastrointestinal, piel o aparato musculo-esquelético: i) en los pacientes considerados de alto riesgo.

1.7.4.2. Otras medidas de profilaxis

Las medidas de asepsia ante cualquier procedimiento invasivo sobre la piel, como la colocación de un catéter o la realización de hemodiálisis para evitar que este actúe como puerta de entrada de las bacterias que podemos encontrar en la piel. Si bien estas medidas serían medidas generales para todos los pacientes, a los pacientes que tienen elevado riesgo para EI se les recomienda especial cuidado en la desinfección de las heridas y se les desaconseja la realización de tatuajes o piercings²⁷.

A aquellos pacientes que se les vaya a implantar una válvula protésica, o cualquier tipo de injerto o marcapasos, antes de la intervención se recomienda realizar un cribado preoperatorio para detectar y tratar a los portadores de *S. aureus* nasal y realizar al menos 2 semanas antes de la cirugía, una revisión bucal para eliminar las fuentes de sepsis dental, así como mantener una correcta higiene dental^{9,27}.

También se ha de considerar la administración de profilaxis antibiótica contra bacterias habituales en la piel como *Enterococcus spp* o *S. aureus*, antes de la colocación de una TAVI o cualquier otro procedimiento transcatéter valvular⁴.

1.8. Mortalidad y factores pronósticos de mortalidad

A pesar de los avances en el diagnóstico, los nuevos antibióticos y las técnicas quirúrgicas, la mortalidad sigue siendo elevada en los pacientes con EI. Mientras la mortalidad intrahospitalaria se sitúa entre el 15-30%⁴ de los casos de EI, la mortalidad a 6 meses se encuentra entre el 24-29%⁸⁶ y a los 5 años entorno al 50%^{87,88} y se ha mantenido estable a lo largo de los últimos años.

El riesgo de fallecer un paciente por EI, se asocia no solo a las características intrínsecas del paciente, sino al tipo de EI (localización y microorganismo), si presenta complicaciones durante el ingreso y el tipo de tratamiento que se le va a realizar. En 2016 Park *et al*, desarrolló el International Collaboration on Endocarditis prognostic score (ICE-PCS) capaz de predecir la mortalidad a 6 meses en pacientes con EI, basado en un estudio multicéntrico con una cohorte de validación. En este score, los factores que se asociaron a un peor pronóstico fueron la edad, realizar hemodiálisis, EVP, *S. aureus*, EII, NYHA 3-4, embolismo en el sistema nervioso central, extensión perivalvular de la infección y bacteriemia persistente, por el contrario, se asoció a un mejor pronóstico, la EI subaguda, que el agente causal fuese un *Streptococcus* del grupo Viridans y el tratamiento quirúrgico (ver tabla 4).

Tabla 4. Cálculo del escore para mortalidad a los 6 meses de la EI (Adaptado de Park et al, J Am Heart Assoc 2016⁸⁶)

Prognostic Variable	Weight
Constant	4
Host factors	
Age ≤45 y	0
Age 46–60 y	2
Age 61–70 y	3
Age >70 y	4
History of dialysis	3
IE factors	
Nosocomial IE	2
Prosthetic IE	1
Symptoms >1 month before admission	–1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Viridans group streptococci	–2
Aortic vegetation	1
Mitral vegetation	1
IE complications	
NYHA class 3 or 4 heart failure	3
Stroke	2
Paravalvular complication	2
Persistent bacteremia	2
Surgical treatment	–2

La identificación al ingreso de los factores pronósticos que se van a asociar a una mayor mortalidad temprana en la EI (durante el ingreso y en los primeros meses después del alta hospitalaria), permitirá identificar a aquellos pacientes en los que el tratamiento ha de ser agresivo desde un inicio para poder cambiar el pronóstico.

1.8.1. Factores asociados al huésped

La edad es un factor constante en las series de mortalidad publicadas. A mayor edad, mayor riesgo de fallecer. Esta se asocia tanto a la mortalidad intrahospitalaria como a la mortalidad en el seguimiento^{67,89}, con un aumento del 3% en la mortalidad por cada año adicional⁷⁹.

El ser mujer también se ha asociado a una mayor mortalidad aguda (intra-hospitalaria) ⁹⁰. A las mujeres se diagnostica la EI a una edad más avanzada, con una comorbilidad similar al sexo masculino y son rechazadas para cirugía, derivando así en un mal pronóstico⁹¹.

El sobrepeso se asocia a peor pronóstico, con un índice de masa corporal [IMC] elevado, por encima de 27⁷⁶, el riesgo de fallecer durante el proceso de EI es mayor.

Las comorbilidades también interfieren en un peor pronóstico, por el que de igual manera, un índice de Charlson más elevado, se asocia a una mayor mortalidad ^{39,88,92,93}. De las comorbilidades presentes en las diferentes publicaciones, las que se asocian a peor pronóstico con mayor frecuencia son la diabetes mellitus ^{76,89,94-97} y la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis ^{86,95,97,98}.

1.8.2. Factores asociados al proceso infeccioso

En relación a los factores relacionados con el proceso de EI, que se asocian a peor pronóstico, el que la infección se asiente sobre las válvulas izquierdas del corazón, tiene mucho peor pronóstico de la afectación de válvulas derechas del corazón, pudiendo doblar la mortalidad en estos pacientes ⁹⁹.

Aquellos pacientes en los que la infección se asienta sobre una válvula cardíaca protésica también tienen peor pronóstico ^{39,71,86,88,89,100} ya que éstos desarrollan con mayor frecuencia una afectación perivalvular de la infección. Así, la EVP con una mortalidad global más elevada que la EVN, requiere de un seguimiento más estrecho y una conducta más agresiva ya desde el inicio, para evitar complicaciones.

La EI asociada al medio hospitalario EIAMH se asocia a mal pronóstico durante el ingreso y a 6 meses, en diferentes estudios publicados ^{31,88,96}. En un estudio publicado por Heredia Campos *et al* en 2022¹⁰¹ se evaluaba las diferencias en el comportamiento entre la EI nosocomial y la nosohusial, observando un comportamiento similar, por lo que en muchos artículos publicados no hay una diferenciación entre EI nosocomial y EI nosohu-

sial. En el estudio publicado por Park *et al* en 2010⁸⁶, en cambio, se asoció a mal pronóstico la EI adquirida en el hospital, la nosocomial.

La EI sobre TAVI (*Transcatheter aortic valve implantation*) también ha experimentado un aumento en su incidencia¹⁰², con características similares a la EIAMH y una elevada mortalidad intrahospitalaria¹⁰³.

S. aureus ha sido el microorganismo con diferencia, con mayor mortalidad, por tratarse de una bacteria agresiva, a menudo asociada con el medio hospitalario y por lo tanto adquirida por aquellos pacientes con mayor comorbilidad. En diferentes estudios se ha observado esta asociación entre infección por *S. aureus* y mayor mortalidad aguda, a los 6 meses, al año y a los 10 años^{29,86,88,92,96,104–110}. En algunos estudios se observó que la cirugía temprana en estos pacientes presentaba un mejor pronóstico^{107,110}.

1.8.3. Factores asociados a las complicaciones

La afectación perivalvular de la infección, que incluye la formación de abscesos, seudoaneurismas y fístulas, tiene un mal pronóstico: mayor mortalidad aguda, a los 6 meses y al año^{39,86,92,96}.

La insuficiencia cardíaca es el factor predictor más importante de fallecimiento durante el ingreso, a los 6 meses y a 1 año^{39,76,88,92,96,100,104,111–114}. Por este motivo también, que un paciente desarrolle insuficiencia cardíaca en cualquier momento durante el ingreso, condicionará su pronóstico. La insuficiencia cardíaca es uno de los ítems que suma a la hora de medir el pronóstico a 6 meses⁸⁶ y para medir el riesgo quirúrgico^{76,78} en muchos de los escores que calculan el riesgo de fallecer.

La afectación del sistema nervioso central como consecuencia de la EI también es un importante factor predictor de muerte aguda, a los 6 meses y al año^{39,86,88,92,96,100,109,115}. Dado que dependiendo del grado de afectación, estará indicado demorar la cirugía. Esta complicación clínica, también puntúa en escores que predicen el riesgo quirúrgico⁷⁶.

Otra complicación que se asocia a una mayor mortalidad durante el ingreso es el deterioro de la función renal^{39,73,76,88,95,109,116}, ya que dificulta el manejo del paciente y la dosificación de antibióticos.

En relación al tamaño de la vegetación, según los estudios publicados, a mayor tamaño (>10 mm), mayor riesgo de fallecer^{29,92,106,111,117}. Hubert *et al*¹¹⁸ creó en 2013 una calculadora para predecir el riesgo de padecer eventos embólicos sintomáticos, donde además del tamaño de la vegetación, se tenía en cuenta la edad, la diabetes, la fibrilación auricular, si había padecido embolismo previos y si el agente causante era *S. aureus*.

El estado hemodinámico crítico del paciente, también es un factor que se asocia a una mayor mortalidad intrahospitalaria^{39,73,78,108,112,114,119}.

1.8.4. Factores asociados al tratamiento

El tratamiento que se le vaya a administrar al paciente con EI, no sólo influirá en la evolución durante el ingreso, sino también en las posibles secuelas y el pronóstico a largo plazo.

Si un paciente con EI que tiene indicación para cirugía, no es intervenido, el riesgo de fallecer a corto plazo, ya sea durante el ingreso como en los primeros meses tras el alta, va a ser elevado⁹³.

La cirugía, mejora el pronóstico de los pacientes con EI, independientemente de la edad, tanto en los primeros meses tras el alta como a más largo plazo^{67,94,96,120,121}. No obstante, el mejor momento para la cirugía, es un tema siempre controvertido por la falta de estudios randomizados. En términos generales una cirugía temprana mejora el pronóstico de los pacientes⁹². Cecchi *et al* en 2018 en su estudio de 502 pacientes, concluyó que la cirugía temprana no es beneficiosa en todos los casos¹²², por lo que una evaluación individualizada de la mejor opción terapéutica es siempre necesaria.

1.8.5. Biomarcadores como factores predictivos

Los biomarcadores que son útiles para predecir el pronóstico de algunas patologías¹²³, como predictores en la EI, no han demostrado evidencia científica.

Los niveles de hemoglobina, el recuento leucocitario, los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, la procalcitonina o la velocidad de sedimentación glomerular, pueden ser útiles para valora la severidad de la sepsis en la EI⁴.

Algunas publicaciones hablan de biomarcadores como predictores de mal pronóstico en la EI: la troponina^{124,125}, el cociente proteína C reactiva/albúmina¹²⁶, la proadrenomedulina o copeptina¹²⁷ o el péptido natriurético tipo B (BNP). Ninguna de estas publicaciones tiene la suficiente evidencia científica por lo que no se recomienda su determinación en ninguna guía publicada sobre el manejo o diagnóstico de la EI.

1.9. Abordaje multidisciplinar de la endocarditis infecciosa

1.9.1. Endocarditis team

La presentación clínica de la EI puede ser muy diversa, por lo que estos pacientes suelen ingresar con otros diagnósticos, en diferentes servicios no sensibilizados con esta patología. Si bien, ya se habían publicado diferentes artículos donde hablaba de los beneficios del manejo multidisciplinar de los pacientes con EI ^{128,129}, no fue hasta 2015 en que en las guías de la ESC se recomienda establecer, con una evidencia IIa B, una “estrategia colaborativa” entre los diferentes servicios hospitalarios encargados del manejo de los pacientes con EI ²⁷. Esto incentivó aún más la creación de grupos de trabajo integrados por diferentes especialidades relacionadas con la EI. De esta manera, se pretende obtener un diagnóstico precoz y ofrecen con su experiencia un punto de vista realista basado en la experiencia, mejorando el manejo de estos pacientes y evitando las complicaciones derivadas de la EI.

Diferentes autores han publicado la mejora en la mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo de los pacientes con EI, tras la creación de estos grupos de trabajo multidisciplinarios^{130,131}. También se han publicado recomendaciones de cómo se deberían establecer estos grupos^{132,133}, además de las recomendaciones en las guías de quienes deberían de ser los integrantes⁴.

Es tal el beneficio de la evaluación multidisciplinar en esta patología que las nuevas guías recomiendan incluso incluir especialidades como Nefrología, Neurología, Geriátrica o incluso Trabajadoras Sociales⁴.

1.9.2. Experiencia en nuestro centro

Ante la necesidad en nuestro centro de mejorar el diagnóstico y manejo de estos pacientes con EI, en 2003 se creó el comité de Endocarditis Infecciosas, integrado en un inicio por Cardiólogos, Cirujanos Cardíacos e Internistas especialistas en Enfermedades Infecciosas y a los que se han ido sumando en los últimos años las especialidades de Microbiología, Neurología, la Unidad de Hospitalización a Domicilio y recientemente el servicio de Medicina Nuclear.

Este comité desde su inicio se reúne periódicamente para discutir casos del mismo hospital o de hospitales más pequeños de nuestra área sanitaria de la cual nuestro hospital es centro de referencia para Cirugía Cardíaca. También se encarga de la elaboración y publicación periódica del protocolo hospitalario para el “Diagnóstico y el tratamiento de la EI” y el “Diagnóstico y tratamiento de la infección de dispositivos intracardíacos”. Los integrantes de este comité, del cual la doctoranda forma parte, han promovido la creación de un registro con todos los casos diagnosticados que ha dado lugar a la realización de múltiples posters y comunicaciones orales en congresos tanto del ámbito nacional como internacional, a la publicación de artículos científicos e incluso la escritura de la Tesis Doctoral de la Dra. Nuria Vallejo: “Pronóstico de los pacientes con indicación quirúrgica no operados en el curso de la endocarditis infecciosa. Opciones de tratamiento antibiótico supresivo de larga duración”.

1.10. La endocarditis infecciosa en el anciano

En las últimas décadas se ha visto en diferentes estudios, como el pico de incidencia se da cada vez en la población más anciana, tal es así que el riesgo de desarrollar EI es cinco veces mayor en la población anciana, respecto a la población general ¹³⁴. Esto probablemente sea debido a varios factores: el aumento de la incidencia de valvulopatía degenerativa en este grupo de población, el aumento de la esperanza de vida en los paciente intervenidos del corazón, el aumento del intervencionismo en la población general para realizar procedimientos terapéuticos y diagnósticos (como puerta de entrada para infecciones) y el aumento de casos con recambio valvular ¹³⁵.

La edad, por si sola, no sirve para definir la población anciana, ya que hay diferentes maneras de envejecer. A edades avanzadas podremos encontrar pacientes con o sin comorbilidad y pacientes con o sin fragilidad. La fragilidad se conoce como un estado sindrómico que define la incapacidad de una persona anciana para hacer frente a situaciones externas estresantes como la enfermedad. De esta manera podemos encontrar a un anciano robusto, un anciano pre frágil o un anciano frágil ¹³⁶. Así si un paciente robusto padece un episodio de estrés como lo sería la EI, tendrá reserva biológica para poder superar la enfermedad, en cambio un paciente frágil no. Conocer el fenotipo de un paciente anciano será crucial a la hora de decidir que tratamiento será el más adecuado.

La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ancianos se sitúa entre el 10 y el 40% ^{68,137}.

1.10.1. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del paciente anciano con EI puede ser atípica, apareciendo síntomas como letargia, fatiga, anorexia, confusión o pérdida de peso. Pueden no presentar fiebre, porque a estas edades, aparece la inmunosenescencia. Esta es la afectación de inmunidad innata y adquirida, asociada a la edad, afecta a la capacidad de respuesta del paciente anciano para hacer frente a las infecciones ¹³⁸⁻¹⁴⁰. Pueden consultar en el hospital por clínica muy distinta como síntomas neurológicos, complicaciones reumáticas o

anomalías en el sistema nervioso periférico ¹³⁵. De esta manera se retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor predisposición a padecer infecciones. En el caso de la EI, estos pacientes tienen una mayor predisposición por ser más frecuentemente portadores de dispositivos intracardíacos, válvulas protésicas o padecer valvulopatías degenerativas.

1.10.2. Procedimiento diagnóstico

El procedimiento diagnóstico suele ser más complicado a edades más avanzadas. La valvulopatía degenerativa que suelen padecer los pacientes de edad avanzada, hace que en el estudio ecocardiográfico sea más complicado el poder visualizar una vegetación. En estos casos, la realización de una ETE ayudaría para confirmar la sospecha diagnóstica, pero esta prueba se realiza con mucha menos frecuencia entre los pacientes de edad avanzada por considerarla una técnica agresiva. Además, en ocasiones, ya sea porque el paciente es un anciano frágil o porque se encuentra con algún desorden cognitivo, esta prueba se debería realizar con sedación, descartando finalmente su realización. En los casos en los que la realización de la ETE está contraindicada, se recomienda repetir la ETT en una semana ¹⁴¹.

En los casos en los que el paciente es portador de una válvula protésica, un DIC o una TAVI, la realización de un 18F FDG PET/TC nos podría ayudar en el diagnóstico, así como el TC cardíaco, según lo establecido en las últimas guías publicadas recientemente ⁵⁴ y que no varían en el paciente de edad avanzada.

1.10.3. Microorganismos en el anciano

Los Estafilococos, son los microorganismos más frecuentes entre la población anciana con EI, siendo el *S. aureus* el más predominante ¹⁴² y entre estos el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM], por el incremento del número de casos asociados al medio hospitalario ¹⁴³.

También ha aumentado el número de casos de EI por *Enterococcus* spp. y *Streptococcus gallolyticus*, ambos asociados a patología intestinal, que es más prevalente entre la población anciana (pólipos, divertículos, neoplasia, ...).

1.10.4. Tratamiento de la EI en el anciano

Plantear un tratamiento en estos pacientes tampoco es una tarea fácil. Ante la opción de realizar tratamiento antibiótico, se han de tener en cuenta diferentes aspectos que pueden influir en la farmacocinética del antibiótico: la función renal, la función hepática, la albúmina sérica o el índice de masa corporal.

Además, estos pacientes suelen estar polimedcados, cosa que hace que, en estos casos, las interacciones medicamentosas sean frecuentes.

También se han de tener en cuenta los posible efectos adversos de los antibióticos, que entre la población anciana, encontramos más frecuentemente como: la toxicidad renal por los aminoglucósidos o la vancomicina, efectos neurológicos por la penicilina a altas dosis o intestinales por el tratamiento con rifampicina o cotrimoxazol ¹⁴¹.

Los accesos venosos para la administración del tratamiento vía parenteral también pueden ser otro problema, por lo que se han de considerar otras alternativas como la secuenciación al tratamiento oral, si la situación clínica del paciente lo permite ⁶⁰.

En relación a la profilaxis, las indicaciones de profilaxis antibiótica en relación a intervencionismo, son las mismas que las publicadas en las guías. Entre la población anciana, se debe hacer más prevención de la higiene bucal, ya que la aparición de caries se asocia a la edad, la enfermedad periodontal y la pérdida de dientes. La demencia además puede favorecen las broncoaspiraciones en estos pacientes ¹⁴⁴.

Estos pacientes son rechazados con más frecuencia para cirugía ^{93,145} y esto se asocia a una mayor mortalidad ^{115,146}. No obstante la cirugía en este grupo de población, no impli-

ca necesariamente un mal pronóstico ^{115,147}. El estudio publicado por Ragnarsson *et al* en 2021 sobre una cohorte sueca de 2186 pacientes con EII; los pacientes con 75 años o más presentaron una supervivencia a 1 años del 53%, en comparación con la supervivencia del 17% de los que no fueron intervenidos. Tras realizar el *propensity score matching*, se observó aquellos pacientes entre 54 y 82 años que fueron intervenidos, presentaron una mortalidad significativamente menor en comparación con los que no fueron intervenidos⁶⁸.

Las guías publicadas de la ESC en 2023 recomiendan realizar una valoración del riesgo quirúrgico utilizando diferentes escores, pero en ninguno de estos, hay herramientas específicas de valoración geriátrica integral (ver tabla 5).

Tabla 5. Características de escores que predicen la mortalidad y la morbilidad después de la cirugía cardíaca (Adaptada de Forestier *et al*, *Clin Interv Aging* 2016¹⁴⁸)

	STS-PROMM ⁶⁸	Bernstein and Parsonnet ⁶⁹	Euroscore II ⁶⁷	STS-IE ⁶⁵	De Feo ⁶⁶
Specific to IE	No	No	No	Yes	Yes
Prediction of morbidity after surgery	Yes	No	No	Yes	No
Number of variables included	34	37	17	13	6
Variables included					
• Age	X	X	X	X	X
• Other demographic data	X	X	X	X	
• Renal failure	X	X	X	X	X
• Other extracardiac chronic diseases	X	X	X	X	
• Previous cardiac disease	X	X	X	X	
• Cardiac failure/cardiogenic shock at the time of surgery	X	X	X	X	X
• Ventilatory support at the time of surgery	X	X	X	X	X
• Previous cardiac surgery	X	X	X	X	
• Elective/urgent surgery	X	X	X	X	
• Presence of IE		X			NA
• Positive blood culture					X
• Perivalvular abscess					X

Abreviaturas: sts-PrOMM (society of thoracic surgeons Predicted risk of Mortality or Major Morbidity); N/A (no disponible); STS-IE (society of thoracic surgeons-Infective endocarditis)

Añadiendo a estos escores de riesgo quirúrgico parámetros de fragilidad y de deterioro funcional, se podría mejorar la evaluación del riesgo en estos pacientes y mejorar el manejo¹⁴⁹.

La edad es un factor independiente de mal pronóstico en los pacientes con EI ^{75,150,151} y por eso está incluida en la puntuación de la mayoría de escores de riesgo quirúrgico, pe-

ro no hay escores diseñados para predecir el riesgo quirúrgico en la población de esta edad y los geriatras que podrían ayudar en cuanto a predecir que pacientes van a ser capaces de soportar una cirugía cardíaca.

Se puede decir, que en la población anciana se aplica la paradoja del tratamiento-riesgo: siendo aquellos pacientes que tienen más riesgo de presentar un efecto adverso durante el ingreso, se les realiza un tratamiento menos agresivo¹⁵².

La calidad de vida también es un factor importante a la hora de pensar en un posible tratamiento, ya que la edad se asoció a una percepción de peor calidad de vida tras un episodio de EI¹⁵³.

Por todo lo expuesto anteriormente, diferentes autores recomiendan el añadir a un geriatra a los equipos especializados de EI en los hospitales, para mejorar el manejo y tratar las complicaciones asociadas a la edad^{93,141,154,155}.

1.10.5. Complicaciones y pronóstico de la endocarditis infecciosa en el anciano

Los pacientes ancianos, en relación con los pacientes más jóvenes desarrollan menos frecuentemente complicaciones como embolias, hemorragias intracraneales o aneurismas micóticos¹⁴³. Por otro lado, estos pacientes de edad avanzada, durante el ingreso hospitalario, puede desarrollar complicaciones asociadas a la edad:

-El deterioro funcional es habitual ya en el momento del ingreso hospitalario y al alta hospitalaria¹⁵⁶. En el estudio prospectivo realizado por Forestier *et al* en 2019, únicamente una tercera parte de los pacientes eran capaces de caminar tras el alta¹⁵⁷.

-La aparición de delirium durante el ingreso, sobre todo en los pacientes con deterioro cognitivo previo, también es habitual y este se relaciona con mal pronóstico durante el ingreso.

-La desnutrición durante el ingreso es frecuente, ya que los pacientes a esta edad, dejan de ingerir alimentos por el malestar general y situación de infección grave y su situación nutricional, se deteriora muy rápidamente.

Una situación nutricional deficiente y un deterioro de la situación funcional, hace que aumente el riesgo de fallecer, independientemente de otros factores asociados con la mortalidad ^{157,158}.

Las complicaciones en la evolución del ingreso de estos paciente, al final van a alargar la estancia hospitalaria ¹⁵⁹, aumentando así el riesgo de que puedan aparecer nuevas complicaciones durante el ingreso.

2. Justificación

Esta tesis doctoral nace como resultado del trabajo diario de la doctoranda con el paciente anciano. Su actividad investigadora se inició en su época de residente de Medicina Interna (2006-2010), hace más de 10 años. De hecho, la doctoranda comienza su actividad como investigadora clínica durante su segundo año de residencia (2007-2008) con el equipo de Enfermedades Infecciosas, desarrollando la tarea de generación y actualización de bases de datos sobre diferentes agentes infecciosos: *Legionella*, *Neumococo* o sobre nosologías infecciosas como la *Endocarditis Infecciosa*, base de esta tesis doctoral. El resultado de su actividad investigadora ha generado más de 60 presentaciones a congresos nacionales e internacionales. Merece la pena destacar que, en el año 2010, presentó el trabajo titulado "Endocarditis Infecciosa en un hospital terciario; aumento del número de casos asociado al medio hospitalario" para la obtención de la suficiencia investigadora. Dicho trabajo fue publicado en una revista de revisión por pares en el año 2013 [R. Núñez *et al.* Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(1):15–22] (anexo 1).

A lo largo de estos años, la doctoranda, además de su formación continuada como médico, se ha formado en investigación. Ha asistido a diversos cursos de investigación científica y de generación y manejo de bases de datos. Además, ha completado los estudios de la diplomatura de "Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud" de la Universitat Autònoma de Barcelona en el año 2017.

Actualmente, la doctoranda es adjunta de Medicina Interna en la Unidad de Geriátrica de Agudos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol [HGTiP], un trabajo que viene realizando desde el año 2012. Esta Unidad de Geriátrica de Agudos es una unidad especializada en el paciente anciano con comorbilidad. Dado el carácter multidisciplinar de esta unidad, la doctoranda trabaja de manera muy estrecha con otras especialidades médicas: geriatras, nutricionistas, y rehabilitadores; buscando el consenso en el manejo, la prevención y el tratamiento de las enfermedades del paciente anciano (>65 años) y de la fragilidad.

Es importante comentar que, en nuestro entorno, una persona que llega a 65 años vivirá una media de 20 años más¹⁶⁰. Este aumento de la esperanza de vida tiene como peaje un gran impacto biológico, convirtiendo la última etapa de la vida en un período de fragilidad. La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave cuya incidencia parece estar en aumento en la población anciana, en relación con la mayor esperanza de vida y su

estrecho contacto con el medio hospitalario³⁸. En este grupo poblacional, además, causa un importante deterioro orgánico.

El ejercicio profesional de excelencia en la medicina no ha de estar sólo basado en el conocimiento de las guías de la práctica médica, sino también en el conocimiento de la variabilidad que presentan las diferentes patologías en un mismo territorio. De aquí, la importancia de la realización de estudios observacionales en nuestra área de práctica médica.

El fruto de todo este trabajo sistemático, constante a lo largo de los años, ha permitido realizar esta tesis doctoral.

3. Hipótesis

Esta tesis doctoral se basa en hipótesis vinculadas a la endocarditis infecciosa en nuestra área geográfica.

Las hipótesis planteadas son las siguientes:

Hipótesis 1: La endocarditis infecciosa de nuestra área geográfica incide más en pacientes de edad avanzada, presentando así un peor pronóstico (mayor mortalidad) en relación a los pacientes más jóvenes con endocarditis infecciosa.

Hipótesis 2: Los pacientes con endocarditis infecciosa de edad avanzada (>75 años) presentan más comorbilidades en relación con los pacientes más jóvenes con endocarditis infecciosa.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal:

El objetivo principal planteado en esta tesis doctoral es el siguiente:

- Estimar la incidencia acumulada de mortalidad aguda (intra-hospitalaria), y en el seguimiento a cinco años, en pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa.

4.2 Objetivos secundarios:

- **Objetivo 1:** Estimar la incidencia acumulada de mortalidad aguda y en el seguimiento a cinco años, por cualquier causa, en pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa.
- **Objetivo 2:** Estimar la incidencia acumulada de mortalidad aguda y en el seguimiento a cinco años, relacionada con el proceso de endocarditis infecciosa.
- **Objetivo 3:** Estimar la incidencia acumulada de mortalidad a los cinco años de seguimiento no relacionada con el proceso de endocarditis infecciosa.
- **Objetivo 4:** Estimar el grado de asociación de los factores pronósticos (preventivos o de riesgo) relacionados con la mortalidad por endocarditis infecciosa.

5. Pacientes y Métodos

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte, longitudinal, observacional, retrospectivo y unicéntrico, basado en la información recogida prospectivamente en una base de datos de pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa, mayores de 18 años.

5.2. Ámbito del estudio

Pacientes ingresados por endocarditis infecciosa en el HGTiP, hospital de tercer nivel y de referencia para cirugía cardíaca, con 650 camas y que presta asistencia a unos 850.000 habitantes.

Esta base de datos incluye información recogida de la historia clínica de los pacientes, en relación a los siguientes servicios:

- servicio de Cardiología y el gabinete de Ecocardiografía,
- servicio de Cirugía Cardíaca,
- servicio de Enfermedades Infecciosas,
- servicio de Medicina Interna,
- Unidad de Hospitalización a Domicilio[UHAD],
- servicio de Neurología y
- servicio de Microbiología.

Estos son los servicios que forman parte del grupo de trabajo de Endocarditis Infecciosa del hospital y del comité de Endocarditis Infecciosa del HGTiP.

5.3. Periodo de estudio

El periodo de inclusión de pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa comprende entre el 1 de enero de 2003 hasta 31 de diciembre de 2018 (16 años). El seguimiento de los pacientes se cerró el 31 de diciembre del 2019.

5.4. Aspectos éticos

El protocolo de esta tesis doctoral (anexo 2), titulado “Estudio retrospectivo sobre la endocarditis infecciosa en la población anciana de nuestra área” fue escrito y presentado al Comité de Ética de la Investigación del HGTiP por la doctoranda. El Comité de Ética de la Investigación del HGTiP aprobó dicho protocolo (PI-19-022) con fecha 26 de abril de 2019 (ver anexo 3).

En el protocolo se eximió la necesidad de obtención del consentimiento informado de los participantes.

Esta tesis doctoral se llevó a cabo siguiendo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki (Revisión de la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013), la Buena Práctica Clínica (BPC) y las normativas aplicables.

Los datos de los pacientes fueron tratados con confidencialidad asegurando su anonimato de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas con respecto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como al resto de leyes y normativa vigente y aplicable, como la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

5.5. Población del estudio

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión:

- mayores de 18 años,
- de ambos sexos.
- El izquierda (afectación de válvula aórtica, mitral, ambas o varias, siendo una de ellas izquierda),
- con el diagnóstico de EI definitivo, según los criterios de Duke modificados⁵⁶ desde 2003 a 2015 y criterios de la ESC desde 2015²⁷ (ver tablas 6 y 7),
- ingresados en el HGTiP desde el inicio, y

- trasladados desde otros centros hospitalarios, por ser centro de referencia, pudiendo acceder a toda la información previa y posterior.

Tabla 6. Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de EI

CRITERIOS MAYORES

1. Hemocultivos positivos para EI

a) Microorganismos típicos compatibles con EI en 2 HC separados: *Streptococcus viridans*, *S. gallolyticus*, grupo HACEK, *S. aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario

b) Microorganismos compatibles con EI obtenidos a través de hemocultivos persistentemente positivos;

- ✓ Al menos 2 HC positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo de más de 12 horas o
- ✓ En 3 o la mayoría de al menos 4 HC separados (al menos 1 hora entre la primera y última muestra) o

c) Un único HC positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos IgG de fase 1 > 1:800.

2. Prueba de imagen positivas para EI

a) **Ecocardiograma (ETT/ETE) positivo para EI:** vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca, perforación valvular o aneurisma, dehiscencia parcial nueva en válvula protésica.

b) Actividad anómala detectada alrededor del lugar del implante de la válvula protésica (si prótesis implantada hace más de 3 meses) por ¹⁸F-FDG-PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.

c) Lesiones paravalvulares definidas por **TC cardiaca**.

CRITERIOS MENORES

1. **Predisposiciones:** enfermedad cardiaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral.

2. **Fiebre** (definida como temperatura superior a 38°C).

3. **Fenómenos vasculares** (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas infecciosos (micóticos), hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.

4. **Fenómenos inmunitarios:** glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.

5. **Evidencia microbiológica:** HC positivo que no cumple un criterio mayor, o evidencia serológica de infección activa con microorganismo compatible con EI.

Adaptado de Habib et al²⁷

Tabla 7: Definición de EI según los criterios de Duke modificados en las guías ESC 2015

El definida
Criterios patológicos: <ul style="list-style-type: none">✓ Microorganismos demostrados por cultivo en un examen histológico de una vegetación, material embólico o absceso intracardiaco o✓ Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa.
Criterios clínicos: <ul style="list-style-type: none">✓ 2 criterios mayores o✓ 1 criterio mayor y 3 criterios menores o✓ 5 criterios menores
El posible
<ul style="list-style-type: none">✓ 1 criterio mayor y 1 criterio menor o✓ 3 criterios menores
El descartada
<ul style="list-style-type: none">✓ Diagnóstico alternativo firme o✓ Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico en menos de 4 días o✓ Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con menos de 4 días de tratamiento antibiótico o✓ No se cumplen los criterios de EI ya indicados

Adaptado de Habib et al²⁷

Criterios de exclusión:

- pacientes con EI derecha o EIDC,
- pacientes con EI posible,

De aquellos pacientes que ingresaron en más de una ocasión por EI izquierda, sólo se registró el primer episodio.

5.6. Definición de las variables a estudio

Se recogieron las siguientes variables:

5.6.1. Características basales

1. Características basales de los pacientes

- ❖ Edad: en al diagnóstico del episodio.
- ❖ Sexo: hombre o mujer.
- ❖ Fecha de ingreso: día, mes y año en el que ingresó en el hospital (HGTiP o hospital de procedencia).
- ❖ Fecha de diagnóstico: día, mes y año en el que se diagnosticó el episodio.
- ❖ Fecha de alta: día, mes y año en el que se dio de alta del hospital (HGTiP o hospital de destino).
- ❖ Presencia de enfermedades subyacentes: diagnóstico previo al ingreso actual de una o más de las siguientes enfermedades:
 - Enfermedad pulmonar crónica: ya sea enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de asma bronquial diagnosticado mediante pruebas funcionales respiratorias.
 - Diabetes mellitus: diagnóstico de diabetes tipo 1 o 2, en tratamiento dietético, antidiabéticos orales o insulina, con o sin complicaciones macro o microangiopáticas.
 - Hepatopatía crónica en fase de cirrosis: diagnóstico de cirrosis, según criterios clínicos, biológicos y de imagen, de cualquier etiología, ya fuera de etiología enólica, infecciosa, congénita o adquirida.
 - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]: paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]y que cumplía criterio diagnóstico de SIDA.

- Enfermedad renal crónica [ERC] sin tratamiento sustitutivo: paciente con diagnóstico de ERC que no realizaba tratamiento sustitutivo con diálisis y que presentaba un Filtrado Glomerular [FG] inferior a 60ml/min, según la fórmula *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI], calculada en el HGTiP.
- ERC en hemodiálisis [HD]: paciente con el diagnóstico de enfermedad renal crónica y que realizaba tratamiento sustitutivo con diálisis (hemodiálisis o peritoneal).
- Neoplasia activa: paciente con el diagnóstico de proceso neoplásico que realizaba o había realizado tratamiento oncoespecífico y que no cumplía criterios de curación.
- Cardiopatía isquémica: diagnóstico de cardiopatía isquémica mediante criterios clínicos, electrocardiográficos y de pruebas de imagen.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva [MHO]: paciente con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica obstructiva mediante pruebas de imagen.
- ACV: paciente que había padecido un accidente cerebrovascular previo pudiendo haber sido este isquémico o hemorrágico.
- Tratamiento inmunosupresor: paciente que estaba recibiendo corticoides, quimioterapia, citostáticos o anticuerpos monoclonales en el momento del diagnóstico de la EI.
- ❖ Anticoagulación: paciente que realizaba tratamiento anticoagulante, ya sea con anti-vitamina K o con anticoagulantes directos.
- ❖ Antiagregación: paciente que realizaba tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

- ❖ Índice de Charlson¹⁶¹: el valor del índice de Charlson calculado (ver tabla 8).

Tabla 8: Índice de Charlson

PATOLOGÍA	PUNTUACIÓN
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con daño en órganos diana	2
Cualquier tumor, leucemia o linfoma	2
Enfermedad hepática moderada-severa	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

Adaptado de Charlson et al¹⁶¹

- ❖ Procedimiento de riesgo: Pacientes a los que se les realizó alguna manipulación hasta 6 meses previa al inicio de la clínica de tipo:
 - Dental: procedimientos dentales que precisan manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral.
 - Gastrointestinal: procedimiento invasivo sobre el tracto gastrointestinal.
 - Urogenital: procedimiento invasivo sobre el tracto urogenital.

- Dermatológica: procedimiento dermatológico o traumatológico que implica piel infectada, de la estructura de la piel o del tejido osteomuscular.

- ❖ Infección del catéter: siempre que el paciente desarrollara infección de catéter ¹⁶² con o sin sepsis en un intervalo de 6 meses previos al diagnóstico de EI ¹⁶³, en el caso de que el origen estuviera relacionado con el ambiente sanitario o durante el ingreso en el caso de que el origen fuese nosocomial. En este caso, se especificó el tipo de catéter (central, periférico o si se tratase de un dispositivo intravascular de inserción quirúrgica, tipo port-a-cath o tunelizado) y la fecha en la cual se documentó la infección.

- ❖ Endocarditis previa: paciente con diagnóstico de EI previa al episodio actual con independencia de la fecha en la que se produjo.

- ❖ Cardiopatía congénita: paciente con comunicación interventricular [CIV], comunicación interauricular [CIA], MHO, estenosis aórtica, válvula bicúspide, cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente u otro tipo de cardiopatía, diagnosticado previo al ingreso mediante pruebas de imagen.

- ❖ Valvulopatía previa: valvulopatía reumática, degenerativa, prolapso de la válvula mitral o calcificación del anillo mitral [CAM], diagnosticado previo al ingreso mediante estudio ecocardiográfico y no operados para la reparación de esta valvulopatía

- ❖ Cirugía cardíaca previa: paciente sometido previamente a cirugía cardíaca. En la cirugía se colocó una prótesis aórtica, una prótesis mitral, una prótesis tricúspide, una prótesis pulmonar, se realizó una intervención de Ross, o se colocó una plastia mitral, una plastia aórtica u otro tipo de cirugía, excluyendo la realización de un bypass o la colocación de un dispositivo intracardiaco.

2. Procedencia de los pacientes

- ❖ Procedencia hospitalaria: de un hospital distinto al HGTiP pero que correspondía al área de salud y del que el HGTiP era el hospital de referencia para interven-

cionismo cardíaco.

- ❖ Servicio donde ingresa y si el servicio pertenecía a uno de los servicios del grupo de trabajo de EI del hospital (Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Cardiología, Cirugía Cardíaca o Neurología).

3. Lugar de adquisición

- ❖ Lugar de adquisición de la EI:
 - El asociada al medio hospitalario:
 - Nosocomial: paciente hospitalizado que inició la clínica transcurridas al menos 48 horas del ingreso hospitalario.
 - Nosohusial: signos y síntomas de EI que se iniciaron tras 48 horas de y hasta 6 meses después ¹⁶³ de haberse realizado un procedimiento invasivo, en pacientes con un estrecho contacto hospitalario, como serían:
 - la administración de un tratamiento endovenoso o
 - la realización de una sesión de diálisis o
 - la administración de quimioterapia o
 - pacientes con ingreso previo o
 - EI sobre una válvula protésica por ECN o *S. aureus*, habiendo descartado el origen cutáneo o
 - procedente de un centro socio sanitario.
 - Comunitario: EI adquirida en la comunidad, sin criterios de EI asociada al medio hospitalario.
 - UDVP: paciente usuario a drogas por vía parenteral en el momento del inicio de la clínica.

4. Datos relativos al tipo de EI y la localización

- ❖ Tipo y localización valvular: el episodio se clasificó según se tratase de una EI

sobre válvula nativa o sobre válvula protésica, independientemente que la prótesis fuera biológica o mecánica y su localización, pudiendo ser estas:

- El izquierda sobre una válvula nativa o
 - El izquierda sobre una válvula protésica.
- ❖ Localización valvular: el episodio se clasificó según la válvula afectada, pudiendo ser esta:
- Sobre la válvula aórtica.
 - Sobre la válvula mitral.
 - Sobre varias válvulas siendo una de ellas la aórtica o la mitral.
- ❖ Endocarditis precoz: se consideró a aquella EI en pacientes con antecedentes de cirugía valvular y que se desarrolló antes de transcurridos 12 meses desde la cirugía cardíaca.

5. Datos de la presentación clínica

- ❖ Motivo de consulta: síntoma o conjunto de síntomas por los que el paciente consultó en un centro sanitario, pudiendo ser:
- fiebre termometrada o no,
 - síndrome constitucional: astenia, anorexia y/o pérdida de peso,
 - ACV con síntomas neurológicos de instauración aguda,
 - insuficiencia cardíaca ¹⁶⁴,
 - artritis como inflamación de una articulación o más de instauración aguda,
 - hemocultivo realizado durante una visita de control, donde se aísla algún microorganismo capaz de producir EI,
 - infarto agudo de miocardio,
 - imagen sugestiva de EI activa en ETT de control, o
 - isquemia aguda en alguna extremidad.

- ❖ Duración de la clínica: duración en semanas desde el inicio de la clínica que motivó la consulta en el hospital (excluidos los casos clasificados como nosocomiales).
- ❖ Retraso en el diagnóstico: días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico (excluidos los nosocomiales).

6. Parámetros analíticos en el momento del ingreso hospitalario o en el momento del diagnóstico en los casos nosocomiales

- ❖ Recuento de leucocitos por litro, hemoglobina en gr/dL, recuento de plaquetas, PCR en mg/L, tasa de filtrado glomerular estimada [TFGe] que se determina con el método de la CKD-EPI al ingreso en mL/min y albúmina al ingreso o al diagnóstico en gr/dL.

7. Datos microbiológicos

- ❖ Microorganismo causante del episodio de EI documentado mediante cultivo de sangre periférica o cultivo de la válvula tras la cirugía, y género al que pertenece.
- ❖ SARM: el microorganismo causante es *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
- ❖ Cultivo negativo: no se aisló ningún microorganismo en el cultivo de sangre o el cultivo de la válvula, ni resultó positivo el estudio serológico.
- ❖ Antibióterapia previa: el paciente recibió antibióterapia tras el inicio de los síntomas y hasta el momento de llegada al hospital.
- ❖ Cultivo de la válvula extraída durante la cirugía.

8. Datos ecocardiográficos

- ❖ Primer ecocardiograma transtorácico o transesofágico diagnóstico de EI.
- ❖ Días transcurridos desde el ingreso hasta el ecocardiograma diagnóstico.
- ❖ La indicación del ETE inicial fue porque:
 - el ETT era negativo para EI pero existía una alta sospecha de EI,
 - el paciente era portador de una prótesis valvular, sin evidencia de EI en el ETT, pero con una elevada sospecha clínica,
 - para completar el estudio del ETT y así poder valorar complicaciones locales no observadas en el ETT,
 - el ETT no se había podido realizar en unas condiciones óptimas o
 - el paciente presentaba en la evolución complicaciones clínicas.
- ❖ Complicaciones observadas en el ETT o en el ETE tipo:
 - absceso/aneurisma micótico: cavidad perivalvular con contenido necrótico-purulento y ecodensa o ecolúcida que no se comunica con la luz cardiovascular. El aneurisma micótico es una evaginación sacular del tejido valvular en el ecocardiograma,
 - rotura valvular de la válvula infectada,
 - pseudoaneurisma: cavidad con una pared anatómicamente incompleta que conecta con la luz cardiovascular,
 - dehiscencia protésica: fuga periprotésica localizada por ETT o ETE, aunque no exista bamboleo de la prótesis o
 - varias complicaciones en el mismo paciente durante el episodio.
- ❖ Insuficiencia valvular: la EI es la causa de un mal funcionamiento valvular.
- ❖ Localización de la vegetación: localización de una o más vegetaciones, pudiendo ser: en la válvula aórtica, en la mitral o en varias, siendo al menos una

de ellas la aórtica o la mitral.

- ❖ Número de vegetaciones: número total de vegetaciones que se visualizaron en el uno de los ETT o ETE, realizados durante todo el ingreso.
- ❖ Tamaño de la vegetación: tamaño del diámetro mayor en milímetros de la vegetación de mayor tamaño, medido mediante ETT o ETE a lo largo de todo el ingreso.
- ❖ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida mediante ecocardiografía por el método de Simpson.
- ❖ Presión de la arteria pulmonar en mmHg medida mediante parámetros ecocardiográficos.

5.6.2. Datos relacionados con la evolución de los pacientes

1. Datos relativos al tratamiento quirúrgico

- ❖ Tributario de cirugía: el paciente tenía indicación quirúrgica por alguna de las siguientes indicaciones:
 - insuficiencia valvular grave,
 - embolismos sistémicos recurrentes a pesar del tratamiento,
 - complicaciones locales en el ecocardiograma (abscesos perivalvulares y miocárdicos),
 - fiebre persistente o hemocultivos positivos realizados tras una semana de tratamiento antibiótico correcto, cuando se excluyeron abscesos extracardíacos u otras causas de la fiebre,
 - vegetación grande donde estaba indicada la cirugía si era mayor de 10 mm con/sin embolia a pesar del tratamiento antibiótico óptimo,
 - microorganismo agresivo con terapia antimicrobiana ineficaz como hongos o levaduras y otros microorganismos difíciles de tratar (gramnegativos como *P. aeruginosa*, *Coxiella burnetti* o *Brucella*),

- insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III-IV de New York Heart Association [NYHA]¹⁶⁵) debida a disfunción valvular refractaria al tratamiento médico o
 - El sobre válvula protésica precoz.
-
- ❖ El EuroSCORE logístico⁶⁹ valor calculado a partir de la página <http://www.euroscore.org/calcp.html>.
 - ❖ Operado: paciente con indicación quirúrgica por la EI, intervenido durante el ingreso.
 - ❖ No operado por otro motivo: paciente con indicación quirúrgica por la EI que no fue intervenido por rechazo del paciente o por su fallecimiento antes o durante el procedimiento quirúrgico.
 - ❖ Rechazado para la cirugía: el paciente, pese a tener indicación de cirugía, fue rechazado. Esta decisión fue tomada por un comité multidisciplinar formado por el Servicio de Cirugía Cardíaca, el Servicio de Cardiología y el Servicio de Enfermedades Infecciosas y se basaba en la experiencia clínica y conocimientos sobre la agresividad del microorganismo implicado y la situación clínica del paciente previa al episodio, las complicaciones acontecidas tras el episodio de EI y sus secuelas, la situación del lecho quirúrgico tras la cirugía previa, en los pacientes con cirugía cardíaca previa, y el riesgo quirúrgico calculado con el EuroSCORE.
 - ❖ Retraso de la cirugía: el total de días que transcurren desde el diagnóstico de EI hasta la cirugía. La cirugía se puede realizar de forma emergente si es dentro de las primeras 24 horas después del diagnóstico, urgente si se realiza transcurridas 24 horas desde el diagnóstico y hasta dos semanas después del diagnóstico y electiva si se realiza al menos 2 semanas después del diagnóstico.
 - ❖ Tipo de cirugía: la intervención quirúrgica podía consistir en:
 - colocación de una prótesis mecánica,
 - colocación de una prótesis biológica,

- realización de una plastia mitral,
 - realización de un homoinjerto,
 - intervención de Ross o
 - limpieza quirúrgica de la zona.
- ❖ “Correlación” entre la cirugía y los hallazgos ecocardiográficos: nula, total o parcial. La valoración fue realizada durante la cirugía por el cirujano cardíaco y anotado en la hoja quirúrgica.
- ❖ Complicaciones postcirugía: complicaciones que aparecieron después del tratamiento quirúrgico y que podían estar directamente relacionadas con la cirugía o con el proceso infeccioso.

2. Datos clínicos

- ❖ Presentación de complicaciones clínicas: durante el ingreso hospitalario, estos pacientes presentaron alguna de las siguientes complicaciones:
- insuficiencia cardíaca según la clasificación funcional NYHA ¹⁶⁴,
 - bloqueo aurículo-ventricular [BAV] observado en el electrocardiograma que se realizaba cada 48 horas al paciente,
 - shock séptico según criterios estandarizados ¹⁶⁶ o shock cardiogénico¹⁶⁵,
 - deterioro de la función renal durante el ingreso considerando deterioro como un incremento de más del 20% de los niveles de creatinina medidos en mg/dL durante el ingreso,
 - presencia de embolia sistémica (bazo, riñón, extremidades, pulmón, ojo, sistema nervioso central [SNC], infarto agudo de miocardio [IAM] o varias), vi-

sualizada por tomografía computerizada o con lesiones cutáneas evidentes de isquemia de algún miembro,

- espondilodiscitis al ingreso o durante el episodio de EI,

- complicaciones neurológicas: que se presentaban en la evolución y podían ser:
 - de causa no embólica (abscesos cerebrales, meningitis, encefalopatía),
 - de causa embólica (ACV isquémico, aneurisma micótico) o
 - complicaciones hemorrágicas (hemorragia primaria, transformación hemorrágica de un ACV embólico o rotura de un aneurisma micótico).

3. Datos ecocardiográficos

- ❖ Complicaciones aparecidas en las ecocardiografías sucesivas realizadas durante el ingreso: aparición de un absceso, progresión del grado de valvulopatía, aumento del tamaño de las vegetaciones, perforación valvular o aparición de una fístula.

5.6.3. Datos de la evolución final del episodio tras el alta hospitalaria

- ❖ UHD: el paciente fue trasladado a la UHD para completar el tratamiento, cuando cumplía criterios de ingreso en dicha unidad (ver tabla 9).

- ❖ Estancia: días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta su alta a domicilio desde nuestro centro o el centro hospitalario a donde fue derivado.

- ❖ Recaída: repetición del episodio de EI por el mismo microorganismo en menos de 6 meses tras el episodio previo.

- ❖ Reinfección o recidiva: infección por un microorganismo diferente o por el mismo microorganismo más de 6 meses tras el episodio previo de EI.
- ❖ Cirugía en el seguimiento: se realizó cirugía cardíaca en el seguimiento, para reparar la valvulopatía consecuencia del episodio e EI.

Tabla 9. Indicaciones de tratamiento en la Unidad de Hospitalización a Domicilio

1	El por Estreptococos del grupo viridans o <i>S. gallolyticus</i> sensibles a la penicilina, o microorganismos del grupo HACEK que puedan recibir tratamiento antibiótico con una dosis única diaria o en bomba de infusión, tras haber sido evaluados y tratados inicialmente en el hospital.
2	El sobre válvula nativa, en localización distinta a la aórtica.
3	Respuesta clínica-microbiológica (apirexia y hemocultivos negativos) tras 7 días de tratamiento antibiótico. El tratamiento se realizará en el hospital preferentemente durante las 2 primeras semanas.
4	Estabilidad hemodinámica y ausencia de complicaciones: insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción, insuficiencia renal o afectación del SNC.
5	Ecocardiograma sin complicaciones anatómicas (insuficiencia valvular moderada o grave, abscesos perivalvulares) ni vegetaciones mayores de 1 cm.
6	Otras enfermedades subyacentes estables.
7	Disponibilidad de acceso venoso.
8	Aceptación por parte del paciente y buen soporte familiar, así como acceso adecuado al hospital.

Adaptado del protocolo de diagnóstico y tratamiento de la Endocarditis Infecciosa del HGTIP, revisión del 30/3/2021

- ❖ Evolución: el resultado final del episodio y seguimiento a 5 años, pudiendo haber sido:
 - muerte intrahospitalaria relacionada con la EI,
 - muerte intrahospitalaria no relacionada con la EI,
 - muerte en el seguimiento relacionada con la EI,
 - muerte en el seguimiento no relacionada con la EI o

- curación del episodio.

5.7. Fuentes de información, procedimiento de la recogida de datos y control de calidad de los datos

Los pacientes fueron incluidos de manera prospectiva en la base de datos. La manera de detección del caso sospechoso de endocarditis fue a través de dos vías:

-Desde la Unidad de Ecocardiografía, se notificaba a los investigadores del grupo de trabajo de EI, el diagnóstico o la sospecha ecocardiográfica de EI en la ecocardiografía realizada a un paciente.

-Desde el servicio de Microbiología tras el resultado de un hemocultivo positivo por un microorganismo que pudiese ser causa de una EI.

Todo paciente con la sospecha clínica de EI, era revisado por uno de los miembros del grupo de trabajo de EI para completar el diagnóstico y su manejo. Se les realizaban:

- al menos tres hemocultivos de sangre periférica, no simultáneos, previos a la instauración del tratamiento antibiótico y
- estudio ecocardiográfico mediante un ETT y posteriormente ETE si: el ETT era negativo para EI pero existía una alta sospecha; si el paciente era portador de una prótesis valvular; para completar el estudio del ETT y valorar complicaciones; porque el ETT no se había podido realizar en condiciones óptimas o porque el paciente presentara complicaciones clínicas en la evolución.

Una vez obtenidos los resultados, se aplicaron los criterios de Duke modificados⁵⁶, clasificando el episodio como seguro o probable y entonces se aplicó el protocolo de recogida de datos. Los avances en las técnicas de imagen de los últimos años, han facilitado mejorar el diagnóstico de la EVP y de la EIDC. Por este motivo las guías publicadas por las ESC en 2015, incluyen estas nuevas técnicas de imagen. Esta suma de criterios en las pruebas de imagen, a los criterios de Duke modificados, se incorporaron a los protocolos hospitalarios, de esta manera, los casos recogidos de manera prospectiva desde entonces, siguen estos criterios diagnósticos (ver tablas 6 y 7).

A los pacientes, una vez diagnosticados de EI segura o probable, se les aplicaba el protocolo de manejo y tratamiento, realizado por el comité de EI de nuestro centro, y que se resume a continuación y se les incluía en la base de datos utilizada para el estudio, recogiendo los datos de manera prospectiva.

Durante el ingreso se les efectuaron las exploraciones complementarias que se detallan a continuación:

- Analítica básica al ingreso: hemograma, coagulación, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva), bioquímica básica (glucemia, función renal, ionograma) y sedimento de orina.
- ECG al ingreso y repetido cada 48 horas, especialmente en caso de EI aórtica, para detectar la aparición de BAV completos, fasciculares o de rama que sugiriesen invasión perivalvular.
- Radiografía de tórax al ingreso y si presentaba clínica sugestiva de insuficiencia cardíaca.
- Ecocardiograma: se repitió el estudio ecocardiográfico a la semana mediante ETT o ETE y en las semanas sucesivas durante el ingreso, si el paciente presentaba alguna de las siguientes complicaciones:
 - insuficiencia cardíaca,
 - BAV completo o bloqueo fascicular en alguno de los ECG realizados o
 - fiebre persistente a pesar del tratamiento antibiótico.

Se repitió el estudio una vez finalizado el tratamiento antibiótico.

- 18F-FDG PET-TC desde la difusión del protocolo modificado en abril del 2016, que se realizó en aquellos casos con sospecha clínica elevada pero estudio ecocardiográfico negativo con una válvula protésica o un dispositivo intracardíaco.
- Hemocultivos de control tras 48-72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, si el microorganismo causante era *Staphylococcus aureus*. En los otros casos se realizaban hemocultivos de control a la semana de inicio del tratamiento antibiótico. Si estos últimos resultaban positivos, se repetía el cultivo cada semana hasta su negativización. Tras 48 horas de finalizado el tratamiento antibiótico y al mes, se realizaban de nuevo hemocultivos de control para la detección precoz de recidivas.
- Ecocardiografía abdominal o TC de abdomen en todos los pacientes como primer despistaje de complicaciones embólicas abdominales (renales o esplénicas). En el

caso de que el paciente presentase signos o síntomas que hicieran sospechar una embolia abdominal, se realizaba el TC abdominal como primera opción.

- TC o RMN cerebral si aparecía clínica neurológica.

En cuanto al tratamiento antibiótico administrado, se utilizaban antibióticos bactericidas, por vía parenteral y a dosis elevadas durante un tiempo prolongado (de 4 a 6 semanas), con el fin de evitar recidivas y erradicar los focos metastásicos. Se iniciaba el tratamiento antibiótico de manera empírica si existía una elevada sospecha clínica y tras la práctica de los hemocultivos. El antibiótico empírico empleado dependía de si se trataba de una EI sobre:

- una válvula nativa,
- una válvula nativa en un paciente UDVP,
- una válvula protésica implantada hace más de 12 meses o
- una válvula protésica implantada en los 12 meses previos al episodio.

Este se reajustaba a la función renal y hepática y se modificaba según los resultados de los hemocultivos, el microorganismo aislado y su antibiograma. Se determinaban los niveles séricos de vancomicina y gentamicina en pacientes con riesgo de insuficiencia renal o con insuficiencia renal establecida.

En aquellos pacientes que precisaban de anticoagulación por su cardiopatía de base, esta se mantenía mediante bomba de infusión de heparina, durante las primeras semanas del tratamiento y se suspendía en caso de presentar complicaciones neurológicas como ACV hemorrágico o isquémico por el elevado riesgo de transformación hemorrágica.

Si el paciente presentaba criterios de indicación de tratamiento quirúrgico (tabla 10), durante el ingreso este era presentado en comité multidisciplinar integrado por el servicio de Cirugía Cardíaca, Cardiología y el servicio de Enfermedades Infecciosas. En caso de que el paciente fuese intervenido, en esta se obtenían muestras para enviar al laboratorio de Microbiología para su cultivo, y al laboratorio de Anatomía Patológica.

Tabla 10. Indicaciones y momento de la cirugía en la EI activa

	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c
A. Insuficiencia cardíaca			
El aórtica o mitral con regurgitación aguda grave o obstrucción de la válvula que causa edema pulmonar persistente o shock cardiogénico	Emergente	I	B
El aórtica o mitral con fístula en cámara cardíaca o pericardio que cause edema pulmonar persistente o shock	Emergente	I	B
El aórtica o mitral con regurgitación aguda grave o obstrucción de la válvula y insuficiencia cardíaca persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia ecocardiográfica (cierre mitral precoz o hipertensión pulmonar)	Urgente	I	B
El aórtica o mitral con regurgitación grave o insuficiencia cardíaca	Electiva	Ila	B
B. Infección no controlada			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación en aumento)	Urgente	I	B
Fiebre persistente y hemocultivos positivos 7-10 días después	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/ Electiva	I	B
C. Prevención de embolias			
El aórtica o mitral con vegetaciones grandes (>10mm) con uno o más episodios embólicos a pesar de antibiótico adecuado	Urgente	I	B
El aórtica o mitral con vegetaciones grandes (>10mm) y otras indicaciones de evolución complicada (insuficiencia cardíaca complicada, infección persistente, absceso)	Urgente	I	C
Vegetaciones muy grandes aisladas	Urgente	Ilb	C

Tabla traducida del "Protocol de diagnòstic i tractament de la EI" del HGTiP, revisió del 30/3/2021.

^aMomento de la cirugía: Emergente las primeras 24 horas; Urgente a los pocos días; Electiva después de 2 semanas de tratamiento antibiótico. ^bClase de recomendación. ^cNivel de evidencia.

La duración del tratamiento antibiótico después de la cirugía, dependía del resultado del cultivo de la válvula. Si este era positivo, se realizaba un ciclo de tratamiento completo después de la cirugía. Si el cultivo era negativo, finalizaría tras completar un ciclo completo, nunca inferior a 2 semanas.

Aquellos pacientes que presentaban una buena evolución clínica, analítica y ecocardiográfica, y que cumplían criterios para completar el tratamiento de forma domiciliaria (ver Tabla 9), se les solicitaba valoración por la UHAD para su traslado.

Tras el alta a los supervivientes, se les realizó un seguimiento prospectivo con visitas regulares predefinidas a los 1, 3 y 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años por el equipo de EI. En cada visita regular se realizó una ecocardiografía y en la visita del mes, además, un nuevo hemocultivo. Se contactó por teléfono con los pacientes si no acudían a alguna de las visitas regulares. Además, en aquellos pacientes que perdieron el seguimiento, se obtuvo información de la historia clínica compartida del paciente o consultando el Índice Nacional de Defunciones.

Los datos incluidos en la base de datos, fueron recogidos mediante la revisión de la historia clínica física en los archivos del HGTiP hasta 2008. A partir de 2008 la historia clínica fue informatizada y desde entonces los datos fueron recogidos a través de la historia clínica informatizada del HGTiP y la historia compartida de Catalunya.

Una vez cerrada la base de datos, se realizó durante un año una revisión exhaustiva por la doctoranda y uno de los directores de la tesis, de los datos discordantes, revisando de nuevo la historia clínica para corregir los errores y los datos vacíos.

5.8. Análisis estadístico

5.8.1. Cálculo del tamaño de la muestra

No se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra. La base de datos, recoge a todos los pacientes ingresados en el HGTiP y con diagnóstico de EI. El análisis se realizó al total de pacientes incluidos en la base de datos que cumplían los criterios de inclusión de este estudio.

5.8.2. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Las variables categóricas se describen por el número de casos y el porcentaje de cada categoría con respecto al total. Las variables continuas se describen como media, desviación estándar y/o mediana y primer y tercer cuartil. También se presenta el número de observaciones no pérdidas para cada variable.

La asociación de los factores de estudio con el resultado Complicaciones Evolutivas en la Ecocardiografía, se evalúa mediante modelos logísticos crudos y ajustados. Las variables de ajuste son el sexo, la edad y el índice de Charlson. Los Odds Ratio se presentan en tablas para cada uno de los factores y se representan gráficamente con un diagrama de *Forest plot*.

La asociación de los factores de estudio con el desenlace Mortalidad Intrahospitalaria se evalúa mediante modelos logísticos brutos y ajustados. Las variables de ajuste son el sexo, la edad y el índice de Charlson. Los Odds Ratio se presentan en tablas para cada uno de los factores y se representan gráficamente con un diagrama de *Forest plot*.

La asociación de los factores de estudio con el tiempo hasta la Mortalidad Global se evalúa mediante modelos de Cox crudos y ajustados. Las variables de ajuste son el sexo, la edad, el índice de Charlson y la adquisición hospitalaria. Debido a que el índice de Charlson no satisface el supuesto proporcional del modelo de Cox, los datos se han dividido en tres períodos para calcular los modelos ajustados. Los Hazard Ratios se presentan en tablas para cada uno de los factores y se representan gráficamente con un *Forest plot*.

Finalmente, para estudiar la asociación de estos factores únicamente con el tiempo hasta la Mortalidad Relacionada se han realizado dos aproximaciones. Por un lado, se han utilizado modelos de Fine y Gray crudos y ajustados teniendo en cuenta riesgos competitivos entre mortalidad Relacionada y No relacionada. Las proporciones de sub riesgos se presentan en tablas para cada uno de los factores y se representan gráficamente con un diagrama de *Forest plot*. Por otro lado, se han utilizado modelos de Cox específicos de causa para la Mortalidad Relacionada. Los índices de riesgo se presentan en tablas para cada uno de los factores y se representan gráficamente con un diagrama de *Forest plot*.

Se han validado las condiciones de aplicación de los modelos y se han calculado intervalos de confianza al 95% del estimador siempre que ha sido posible. Todo el análisis se ha realizado con el paquete estadístico R versión 4.0.3 (2020-10-10) para Windows.

Se siguieron las guías para informes de estudios observacionales de la Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ¹⁶⁷.

6. Resultados

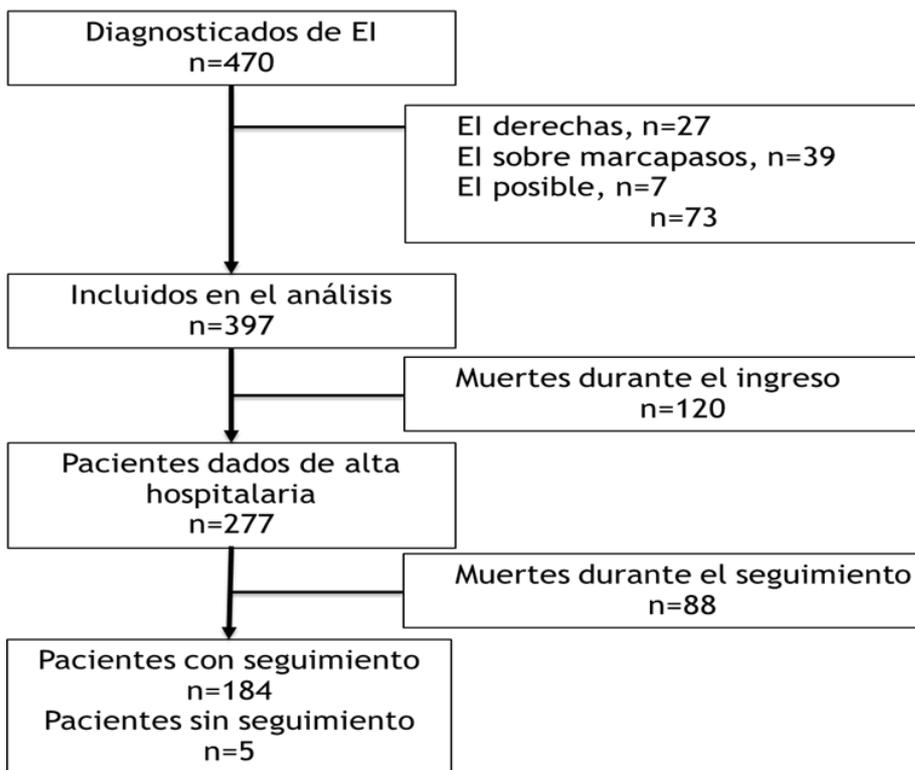
6.1. Características basales

Entre el 1 de enero del 2003 y el 31 de diciembre de 2018, se diagnosticaron un total de 470 pacientes, de los cuales, 397 cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis.

La figura 8 muestra el flujo de pacientes en el estudio. El seguimiento se analizó en el total de pacientes que fueron dados de alta hospitalaria: 277 (69.8%). La distribución por años de seguimiento fue:

- con 5 años o más: 131 pacientes;
- con 4 años: 12 pacientes;
- con 3 años: 16 pacientes;
- con 2 años: 9 pacientes;
- con 1 año: 15 pacientes; y
- sin información tras el alta hospitalaria: 5 pacientes. En estos pacientes no se registró seguimiento alguno tras el alta hospitalaria. Se hizo una consulta en el Índice Nacional de Defunciones y no constaba que hubieran fallecido.

Figura 8. Flujo de pacientes en el estudio



La cohorte de pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa (n= 397) se dividió en tres sub-cohortes de acuerdo con la edad:

- Pacientes de 64-años-o-menos (n= 163, 41%)
- Pacientes de 65-a-74-años (n= 123, 31%)
- Pacientes de 75-años-o-más (n= 111, 28%)

La tabla 11 observamos las características basales de los pacientes de la cohorte y de las sub-cohortes. La edad media (DE) fue de 64,8 (14.0) años. En la sub-corte de 64-años-o-menos, 28 (17.2%) de 163 pacientes tienen menos de 40 años. En la sub-corte de 75-años-o-más, 54 (48.6%) de 111 pacientes tenían más de 80 años, de éstos 3 pacientes tenían 90 años o más.

El sexo masculino fue el predominante en la cohorte y las sub-cohortes (tabla 11). Si bien, en la sub-cohorte de 75-años-o-más el sexo masculino también fue predominante (62%), éste fue inferior respecto a las otras 2 sub-cohortes (74%, en ambas).

La tabla 11 muestra las comorbilidades de la población a estudio. El 76,3% (303/397) de los pacientes tenían al menos una enfermedad de base.

El grupo de pacientes con más comorbilidades corresponde a las sub-cohortes de 65-a-74 años y de 75-años-o-más, ambos grupos con una incidencia similar de pacientes con enfermedad pulmonar, diabetes y cardiopatía isquémica. La ERC fue más prevalente en la sub-cohorte de 75-años-o-más 11% y 12,2% vs 25,2%, respectivamente. Entre los pacientes más jóvenes (sub-cohorte de 64-años-o-menos), la presencia de alguna comorbilidad estuvo presente en el 63,8% de los pacientes, siendo en este grupo más prevalente la hepatopatía en fase de cirrosis (12,3%), SIDA (6,1%), la ERC en HD (6,1%) y recibir tratamiento inmunosupresor (14,7%), respecto a los otros dos grupos.

Respecto a los tratamientos concomitantes, el 23,2% estaba siendo tratado con anticoagulantes y el 26,2% con antiagregantes y de estos un 3,3% con ambos.

El índice de Charlson fue mayor a 2 en el 44,8% de los pacientes, con una media (DE) de 2,67 (2,31). En la sub-cohorte de 64-años-o-menos fue superior a 2 en el 33,7% de los pacientes, con una media (DE): 2,22 (2,37)].

Un 11,8% de los pacientes tenían antecedentes de haber sufrido alguna manipulación (dental / urinaria / digestiva / cutánea), siendo predominante la manipulación dental. La manipulación dental fue considerablemente elevada en la sub-cohorte de 64-años-o-menos (79% vs 42,9% y 21,4%, respectivamente). El antecedente de manipulación digestiva ocurrió en poco más de una cuarta parte del total de pacientes, siendo más frecuente en las sub-cohortes de 65-a-74-años y de 75-años-o-más (35,7% en ambas sub-cohortes).

El antecedente de infección por catéter ocurrió en el 31,9% de los pacientes, siendo más prevalente entre el grupo más joven -sub-cohorte de 64-años-o-menos- (45,7% vs 22,2% y 27,3%, respectivamente).

Entre las cardiopatías, comorbilidades asociadas a EI, comentar que el 7,1% de los pacientes tenían antecedentes de endocarditis previa; el 11,1% presentaban un antecedente de cardiopatía estructural; 32,2% tenían el antecedente de valvulopatía previa conocida; y el 35% de cirugía cardíaca previa. Los antecedentes de endocarditis previa y cardiopatía congénita fueron ligeramente más prevalentes en la sub-cohorte de 64-años-o-menos; y los antecedentes de valvulopatía previa y cirugía cardíaca previa fueron más frecuentes en la sub-cohorte de 75-años-o-más.

Tabla 11. Características basales y comorbilidades

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Número pacientes [n (%)]	397	163/397 (41,1)	123/397 (31,0)	111/397 (28,0)
Sexo masculino [n (%)]	281 (70,8)	121 (74,2)	91 (74)	69 (62,2)
Edad [media (DE)]	64,8 (14)	50,9 (10)	69,5 (2,8)	79,9 (3,9)
Comorbilidades [n (%)]	303 (76,3)	104 (63,8)	102 (82,9)	97 (87,4)
Pulmonar	85 (21,4)	20 (12,3)	30 (24,4)	35 (31,5)
Diabetes	123 (31)	29 (17,8)	47/ (38,2)	47 (42,3)
Hepatopatía	34 (8,6)	20 (12,3)	10 (8,1)	4 (3,6)
SIDA	10 (2,5)	10 (6,1)	0 (0)	0 (0)
ERC	61 (15,4)	18 (11)	15 (12,2)	28 (25,2)
ERD en HD	22 (5,5)	10 (6,1)	6 (4,9)	6 (5,4)
Neoplasia	53 (13,4)	19 (11,7)	15 (12,2)	19 (17,1)
Cardiopatía isquémica	74 (18,6)	11 (6,8)	34 (27,6)	29 (26,1)
MHO	30 (7,6)	7 (4,3)	10 (8,1)	13 (11,7)
ACV previo	43 (10,8)	7 (4,3)	17 (13,8)	19 (17,1)
Inmunosupresor	46 (11,6)	24 (14,7)	12 (9,8)	10 (9)
Tratamiento [n (%)]				
Antiagregación	104 (26,2)	25 (15,3)	35 (28,5)	44 (36,6)
Anticoagulación	92 (23,2)	27 (16,6)	33 (26,8)	32 (28,8)
Ambas	13 (3,3)	5 (3,1)	3 (2,4)	5 (4,5)
Í. Charlson media (DE)	2,67 (2,31)	2,22 (2,44)	2,55 (1,87)	3,47 (2,37)
Charlson >2 [n (%)]	178 (44,8)	55 (33,7)	58 (47,2)	65 (58,6)
Manipulación [n (%)]	47 (11,8)	19 (11,66)	14 (11,4)	14 (12,6)
Dental	24/47 (51,1)	15/19 (79)	6/14 (42,9)	3/14 (21,4)
Urinaria	6/47 (12,8)	1/19 (5,3)	2/14 (14,3)	3/14 (21,4)
Digestiva	12/47 (27,7)	3/16 (15,8)	5/14 (35,7)	5/14 (35,7)
Cutánea	4/47 (8,5)	0/19 (0)	1/14 (7,1)	3/14 (21,4)
Infección de catéter	43/135 (31,9)	21/46 (45,7)	10/45 (22,2)	12/44 (27,3)
Endocarditis previa	28/393 (7,12)	14/161 (8,7)	7/123 (5,7)	7/109 (6,4)
Cardiopatía congénita	44 (11,1)	32 (19,6)	8 (6,5)	4 (3,6)
Valvulopatía previa	128 (32,2)	35 (21,5)	46 (37,4)	47 (42,3)
Cirugía cardíaca previa	139 (35)	36 (22,1)	45 (35,6)	58 (52,3)

6.1.1. Procedencia de los pacientes

Prácticamente la mitad de los pacientes de la cohorte fueron diagnosticados de EI en nuestro centro (51,1%). Cuando se analizó por sub-cohortes, este porcentaje fue mayor (61%) en la sub-cohorte de 75-años-o-más, en cambio las sub-cohortes de 74-años-o-menos fueron mayoritariamente procedentes de otros centros (53,4%, 52% y 38,7% respectivamente) (tabla 12).

Un 82,4% de los pacientes, fueron ingresados en un servicio perteneciente al “grupo de trabajo de EI”, servicios habituados a manejar este tipo de pacientes:

- 33% (131/397) de los pacientes de la cohorte ingresaron en el servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas;
- 21,7% (86/397) en el servicio de Cardiología; y
- 27,7% (110/397) en otros servicios del “grupo de EI”.

Esta distribución no fue homogénea por sub-cohortes, siendo el servicio de Medicina Interna en donde se ingresaron los pacientes de la sub-cohorte de 74-años-o-más. Asimismo, casi el 24% de los pacientes de la sub-cohorte de 64-años-o-menos fue ingresado en otros servicios no pertenecientes al “grupo de EI”, mientras que en las otras 2 sub-cohortes fue de un 13% y 13,5%, respectivamente.

6.1.2. Lugar de adquisición de la EI

La mayoría de las EI tienen un origen comunitario [63% (250/397)], presentando un porcentaje similar entre las diferentes sub-cohortes (tabla 12).

En el 3% (12/397) de los pacientes el origen de la EI corresponde a usuarios de drogas por vía parenteral, todos ellos pertenecientes a la sub-cohorte de 64-años-o-menos.

En una tercera parte de la EI, su adquisición se asoció al medio hospitalario, siendo el 13,9% nosocomial y el 20,2% nosohusial. En el análisis por sub-cohortes, se observó que la adquisición en el medio hospitalario aumentaba de manera proporcional a la edad (28,2%, 36,6% y 39,6%, respectivamente). Es importante comentar que la adquisición de EI nosohusial fue mayor en la sub-cohorte de 65-a-74-años (tabla 12).

Entre los pacientes con una EI nosohusial, la causa más frecuente fue un ingreso previo (42,3% vs 53,1% vs 63,6%, respectivamente). En una cuarta parte de estos pacientes la EI ocurrió entre aquellos que realizaban hemodiálisis, siendo más prevalente en la sub-corte de 64-años-o-menos. En la sub-corte de 65-a-74-años, el 25% (8/36) de los los pacientes la EI ocurrió en aquellos portadores de válvula protésica por ECS o *S. aureus*, habiéndose descartado el origen cutáneo (tabla 12).

Tabla 12. Procedencia de los pacientes y lugar de adquisición

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Procedencia [n (%)]				
HGTiP	203 (51,1)	76 (46,6)	59 (48)	68 (61,3)
Otros	194 (48,9)	87 (53,4)	64 (52)	43 (38,7)
Servicio ingreso [n (%)]				
Grupo EI	327 (82,4)	124 (76,1)	107 (87)	96 (86,5)
Otro	70 (17,6)	39 (23,9)	16 (13)	15 (13,5)
Adquisición [n (%)]				
Comunitaria	250 (63)	105 (64,4)	78 (63,4)	67 (60,4)
UDVP	12 (3)	12 (7,4)	0 (0)	0 (0)
Asociada al hospital	135 (34)	46 (28,2)	45 (36,6)	44 (39,6)
Nosocomial	55 (13,9)	20 (12,3)	13 (10,6)	22 (19,8)
Nosohusial	80 (20,2)	26 (16)	32 (26,0)	22 (19,8)
Nosohusial [n (%)]				
Ingreso previo	42/80 (52,5)	11/26 (42,3)	17/32 (53,1)	14/22 (63,6)
Tratamiento iv ¹	3/80 (3,8)	2/26 (7,7)	1/32 (3,1)	0/22 (0)
Hemodiálisis	19/80 (23,4)	9/26 (34,6)	6/32 (18,8)	4/22 (18,2)
Quimioterapia	2/80 (2,5)	1/26 (3,9)	0/32 (0)	1/22 (4,6)
El protésica	12/80 (15)	1/26 (3,9)	8/32 (25,0)	3/22 (13,6)
Residencia o CSS	2/80 (2,5)	2/26 (7,7)	0/32 (0)	0/22 (0)

1. Tratamiento intravenoso previo recibido en el hospital polivalente o en el centro de residencia (centro socio-sanitario o residencia)

6.1.3. Tipo y localización de la EI

La tabla 13 muestra el tipo y la localización de la EI. En nuestra cohorte sólo se incluyó pacientes con EI izquierda. En el 67,3% de las EI fue sobre una válvula nativa y el 35,8% (130/397) sobre una válvula protésica. La EI sobre válvula nativa fue más frecuente en la sub-cohorte de 64-años-o-menos (77,9%, 65,9% y 53,2%, respectivamente), mientras que la EI sobre válvula protésica fue más frecuente en la sub-cohorte de 75-años-o-más (22,1%, 34,2 y 46,9%, respectivamente).

La válvula más afectada fue la aórtica (54,7%), seguida de la válvula mitral (32,3%) y varias en el 10,1%, observándose una distribución similar entre las sub-cohortes estudia-

das. Se trataban de EI precoces en el 39,2% de los pacientes, siendo más prevalentes en las sub-cohortes de 65-a-74 años y de 75-años-o-más.

Tabla 13. Tipo y localización de la EI

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Izquierda nativa [n (%)]	267 (67,3)	127 (77,9)	81 (65,9)	59 (53,2)
Izq. protésica [n (%)]	130 (32,8)	36 (22,1)	42 (34,2)	52 (46,9)
Aórtica [n (%)]	217 (54,7)	86 (52,8)	68 (55,3)	63 (56,8)
Mitral [n (%)]	140 (35,3)	58 (35,6)	45 (36,6)	37(33,3)
Varias [n (%)]	40 (10,1)	19 (11,7)	10 (8,1)	11 (9,9)
Endocarditis precoz	51/130 (39,2)	12/36 (33,3)	18/42 (42,9)	21/52 (40,4)

6.1.4. Presentación clínica de la EI

La tabla 14 muestra el motivo de consulta de los pacientes, el tiempo que presentaron los síntomas y el retraso en el diagnóstico de EI. El porcentaje de pacientes que acudieron al hospital por fiebre fue similar entre las sub-cohortes estudiadas. En cambio, la consulta por insuficiencia cardíaca fue más prevalente en la sub-cohorte de 64-años-o-menos (20,3%, 11,4% y 14,4% respectivamente) y la consulta por el síndrome constitucional fue más frecuente en la sub-cohorte de 75-años-o-más (9,8%, 8,9% y 22,5% respectivamente).

El tiempo (mediana) entre inicio de la clínica y consulta en un servicio de Urgencias fue de 1 semana, excepto en la sub-cohorte de 64-años-o-menos que fue de 2 semanas. El retraso (mediana) en el diagnóstico fue de 4 días, excepto en la sub-cohorte de 75-años-o-más que fue superior, de 6 días. En ambas medidas, no se incluyeron los casos de EI de origen nosocomial.

Tabla 14. Presentación clínica

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Fiebre [n (%)]	212 (53,4)	87 (53,4)	72 (58,5)	53 (47,8)
Síndrome constitucional [n (%)]	52 (13,1)	16 (9,8)	11 (8,9)	25 (22,5)
ACV [n (%)]	26 (6,6)	10 (6,1)	7 (5,7)	9 (8,1)
Insuficiencia cardíaca [n (%)]	63 (15,9)	33 (20,3)	14 (11,4)	16 (14,4)
Artritis [n (%)]	13 (3,3)	3 (1,8)	8 (6,5)	2 (1,8)
Hemocultivos positivos [n (%)]	4 (1)	3 (1,8)	1 (0,8)	0 (0)
Infarto miocardio [n (%)]	10 (2,5)	2 (1,2)	6 (4,9)	2 (1,8)
Hallazgos ETT [n (%)]	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)
Isquemia aguda [n (%)]	4 (1)	3 (1,8)	1 (0,8)	0 (0)
Semanas evolución, mediana [25%;75%]	1 [1;4]	2 [1;4]	1 [1;6]	1 [1;4]
Retraso en el diagnóstico (días), mediana [25%;75%]	4 [2;9]	4 [2;7,5]	4 [2;9]	6 [3;10]

6.1.5. Parámetros analíticos

La tabla 15 muestra parámetros analíticos en el momento del diagnóstico de EI. La concentración plasmática de Hb (g/dL) fue baja en las 3 sub-cohortes estudiadas.

La PCR (proteína C reactiva) fue más elevada en la sub-cohorte de 65-a-74-años y de 75-años-o-más, respecto a la sub-cohorte de 64-años-o-menos.

El filtrado glomerular fue más bajo en la sub-cohorte de 75-años-o-más. Es importante comentar que el cálculo de este parámetro está influenciado por la edad (a mayor edad, menor filtrado).

Tabla 15. Parámetros analíticos

mediana [25%;75%]	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Leucocitos	10700 [7600;15075]	10300 [7200;15300]	10700 [7400;14500]	11100 [8325;15605]
Hemoglobina	10 [9;12]	10 [9,3;12]	10,1 [9,5;12]	10 [9;11,07]
Proteína C reactiva	79,9 [35,3;152]	64 [28,5;146,8]	75 [45,5;154]	97,6 [48,5;153,3]
Filtrado glomerular (CKD-EPI)	60 [36;78]	67 [51,5;87]	56 [34,3;76,5]	45,5 [30;66,8]
Albúmina	30 [26;33,9]	30,3 [27;34,9]	29,8 [26,2;31,9]	29,8 [24,9;32,8]
Plaquetas	201000 [132250;271500]	200000 [121000;278750]	198500 [136500;249000]	202500 [140500;268000]

6.1.6. Estudio microbiológico

En la tabla 16 se presenta los resultados microbiológicos en el momento del diagnóstico de EI agrupados por género. En este estudio, se han aislado un total de 62 microorganismos diferentes implicados en un proceso de EI.

El grupo más prevalente fue el de los *Streptococos*, siendo entre éstos el más frecuentemente identificado los *Streptococcus* del grupo viridans (25,4%), sin observarse diferencias entre las 3 sub-cohortes estudiadas.

En el grupo de los *Estafilococos*, el porcentaje fue similar al grupo de los *Streptococos*, del 32,2%. El más frecuente fue *S. aureus* (19,1%); entre éstos, el 13,2% (10 de 76) fueron SARM. La EI por *S. aureus* fue más prevalente en la sub-cohorte de 64-años-o-menos (22,1% vs 17,9% vs 16,2%, respectivamente). En cambio, los SARM fueron más prevalentes entre las sub-cohortes de 65-a-74-años (22,7%) y de 75-años-o-más (16,7%) en comparación con la sub-cohorte de 64-años-o-menos (5,6%). En los SCN se observó lo mismo que en los SARM, que fueron más prevalentes en las sub-cohortes de 65-a-74-años (17,1%) y de 75-años-o-más (15,3%) en comparación la sub-cohorte de 64-años-o-menos (8,6%).

La EI por *Enterococcus* spp. fue el tercer grupo de patógenos más frecuente (14,9%). De este grupo, *E. faecalis* fue el más prevalente, observando que no hay diferencias entre las sub-cohortes estudiadas (14,4%, 13% y 16,2%, respectivamente), en cambio *E. faecium* fue más prevalente entre la sub-cohorte de 75-años-o-más (1,2%, 0% y 1,8%).

Los hemocultivos fueron negativos en un 10,1% de los pacientes. Un 26,7% de los pacientes habían tomado antibiótico antes de su consulta en un centro Hospitalario, es decir, cuando se recogió la muestra de sangre el paciente ya había recibido tratamiento antibiótico. El cultivo de la válvula fue positivo en el 16,5% de los pacientes.

Tabla 16. Datos microbiológicos

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Estafilococos [n (%)]	128 (32,2)	50 (30,7)	43 (35)	35 (31,5)
<i>S. aureus</i>	76 (19,1)	36 (22,1)	22 (17,9)	18 (16,2)
SARM¹	10/76 (13,2)	2/36 (5,6)	5/22 (22,7)	3/18 (16,7)
SASM²	66/76 (86,8)	34/36 (94,4)	17/22 (77,3)	15/18 (83,3)
SCN³	52 (13,1)	14 (8,6)	21 (17,1)	17 (15,3)
Estreptococos [n (%)]	137 (34,5)	58 (35,6)	45 (36,6)	34 (30,6)
<i>S. grupo viridians</i>	101 (25,4)	42 (25,8)	32 (26)	27 (24,3)
<i>S. agalactiae</i>	15 (3,8)	6 (3,7)	5 (4,1)	4 (3,6)
<i>S. pneumoniae</i>	9 (2,3)	4 (2,5)	3 (2,4)	2 (1,8)
<i>S. pyogenes</i>	3 (0,8)	2 (1,2)	1 (0,8)	0 (0)
Enterococcus, spp. [n (%)]	59 (14,9)	20 (12,3)	18 (14,6)	21 (18,9)
<i>E. faecalis</i>	51 (12,9)	17 (10,4)	16 (13)	18 (16,2)
<i>E. faecium</i>	4 (1)	2 (1,2)	0 (0)	2 (1,8)
BGN⁴ [n (%)]	12 (3)	6 (3,7)	2 (1,6)	4 (3,6)
Bacterias IC [n (%)]	2 (0,5)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Hongos [n (%)]	4 (1)	3 (1,8)	1 (0,8)	0 (0)
Negativos [n (%)]	40 (10,1)	19 (11,7)	10 (8,1)	11 (9,9)
Antibiótico previo [n (%)]	100/374 (26,7)	43/150 (28,7)	29/118 (24,6)	28/106 (26,4)
Cultivo de válvula [n (%)]				
Positivo	36/218 (16,5)	16/103 (15,5)	15/76 (19,7)	5/39 (12,8)
Negativo	93/218 (42,7)	46/103 (41,7)	28/76 (36,8)	19/39 (48,7)

¹*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

²*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

³Estafilococos coagulasa negativos

⁴Bacilos gram negativos

6.1.7. Estudio ecocardiográfico

La tabla 17 muestra los resultados ecocardiográficos en el momento del diagnóstico de EI. En la primera ETT se diagnosticaron el 64% de los pacientes, siendo la manera más rápida de diagnóstico en la sub-cohorte de 64-años-o-menos (70,6%, 59,4, y 59,5%, respectivamente). Respecto al tiempo de diagnóstico por ecocardiografía, se tardó más en los pacientes mayores de 64 años (mediana de días: 4) respecto a los pacientes de 64-años-o-menos (mediana de días: 2).

Se realizaron más ETE por sospecha alta (21,9%, 29% y 29,3% respectivamente) y por ser portadores de prótesis (14%, 21,5% y 28,5% respectivamente) en los pacientes de 65-a-74-años y en los pacientes de 75-años-o-más. En cambio, en el grupo de pacientes más jóvenes (sub-cohorte de 64-años-o-menos) se realizaron más ETE para completar estudio (59,7%, 44,1%, y 40,2%, respectivamente).

Un 51,6% de los pacientes presentaba complicaciones en el primer ETT o ETE diagnóstico. Las complicaciones más frecuentemente observadas fueron el absceso/aneurisma (52,2%) y la rotura valvular (35,6%). El absceso/aneurisma fue un hallazgo más habitual en pacientes mayores de 75-años-o-más (46,2%, 54,7% y 60,0%, respectivamente). En cambio, la rotura valvular fue más prevalente en pacientes de 64-años-o-menos (42,8%, 32,8% y 26%, respectivamente).

Presentaron insuficiencia valvular un 84% de los pacientes, siendo más frecuente entre los más jóvenes (sub-cohorte de 64-años-o-menos), 89,1%, 84,8% y 75,9%, respectivamente.

En relación con las vegetaciones, se encontraron en el 81% de los pacientes con una mediana de 1 por paciente, con un tamaño (mediana) de 11 milímetros. No se encontraron diferencias en cuanto al número de las vegetaciones entre las sub-cohortes estudiadas.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue similar entre los grupos. En cambio, la presión de la arteria pulmonar presentaba una mediana elevada en los tres grupos, de 47mmHg, siendo mayor entre la población de más edad (sub-cohorte de 75-años-o-más).

Tabla 17. Datos ecocardiográficos

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
ETT o ETE diagnóstica [n (%)]	373 (94)	157 (96,3)	114 (92,7)	102 (91,9)
Primer ETT diagnóstico [n (%)]	254 (64)	115 (70,6)	73 (59,4)	66 (59,5)
Días a eco diagnóstico¹	3 [1;7]	2 [1;5]	4 [1;7,8]	4 [2;8]
Indicación ETE [n (%)]				
Sospecha alta de EI	76/289 (26,3)	25/114 (21,9)	27/93 (29)	24/82 (29,3)
Prótesis	59/289 (20,4)	16/114 (14)	20/93 (21,5)	23/82 (28,1)
Completar estudio	142/289 (43,1)	68/114 (59,7)	41/93 (44,1)	33/82 (40,2)
ETT mala calidad	8/289 (2,8)	3/114 (2,6)	4/93 (4,3)	1/82 (1,2)
Complicaciones clínicas	4/289 (1,4)	2/114 (1,8)	1/93 (1,1)	1/82 (1,2)
Complicaciones en eco [n (%)]	205 (51,6)	91 (55,8)	65 (52,9)	49 (44,1)
Absceso/aneurisma	107 (52,2)	42 (46,2)	35 (54,7)	30 (60)
Rotura valvular	73 (35,6)	39 (42,8)	21 (32,8)	13 (26)
Pseudoaneurisma	5 (2,4)	1 (1,1)	2 (3,1)	2 (4)
Dehiscencia protésica	14 (6,8)	5 (5,5)	5 (7,8)	4 (8)
Varias	6 (2,9)	4 (4,4)	1 (1,6)	1 (2)
Insuficiencia valvular [n (%)]	321/382 (84)	139/156 (89,1)	100/118 (84,8)	82/108 (75,9)
Vegetaciones [n (%)]	320/395 (81)	139/163 (85,3)	96/123 (78,1)	85/109 (78)
Número, mediana [25%;75%]	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]
Tamaño, mediana [25%;75%]	11 [7;16]	12 [8;16,3]	11 [7;11]	10 [7;17]
Fracción eyección VI,				
mediana [25%;75%]	60 [55;70]	64 [55,8;70]	60 [57;68]	60 [55;69,5]
Presión arterial pulmonar,				
mediana [25%;75%]	47 [39,3;60]	47,5 [40;56]	44 [37,5;55]	55 [42;64]

¹Días desde el ingreso hasta realización de ETT o ETE diagnóstico de EI.

6.2. Evolución de los pacientes

6.2.1. Tratamiento quirúrgico

En relación con el tratamiento quirúrgico, la tabla 18 presenta los resultados del estudio. Un 77,1% de los pacientes fueron tributarios de cirugía. La edad fue inversamente proporcional al número de cirugías (a menor edad, más cirugía). La puntuación mediana del EuroSCORE logístico fue de 20,1. La edad es uno de los parámetros que se utilizan para su cálculo, por lo que como era de esperar, a mayor edad más puntuación en el EuroSCORE.

Las causas más frecuentes por las que se indicaron la cirugía fueron la insuficiencia valvular (49%), las complicaciones perivalvulares (27,1%) y la insuficiencia cardíaca (14,1%). En la sub-cohorte de 64-años-o-menos, la insuficiencia valvular (57,5%, 46,2% y 38% respectivamente) fue la causa más usual para cirugía respecto a las otras dos sub-cohortes. En la sub-cohorte de 65-a-74-años, la causa más habitual de cirugía fue la insuficiencia cardíaca (11,9%, 18,3% y 12,7% respectivamente), respecto a las otras dos sub-cohortes. En la sub-cohorte de 75-años-o-más, la causa más frecuente de cirugía fueron las complicaciones locales (20,2% 26,9% y 39,2% respectivamente), respecto a las otras dos sub-cohortes.

De los 306 pacientes tributarios para cirugía solo fueron operados 218 (54,9%). La decisión de operar estuvo relacionada con la edad de los pacientes (pacientes intervenidos en las diferentes sub-cohortes: 63,2%, 61,8% y 35,1%, respectivamente). Es decir, en el grupo de edad más avanzada (sub-cohorte de 75-años-o-más) es donde la mayoría de los pacientes fueron rechazados para cirugía (14,1%, 10,6%, y 32,4%, respectivamente). El riesgo quirúrgico fue el motivo principal para que los pacientes fueran rechazados (11,7%, 8,1% y 30,6% respectivamente).

La mayoría de los pacientes intervenidos, se operaron de manera urgente (61%). De manera emergente se intervinieron 13,8% (30/218). Si bien la mediana de días que esperaron para cirugía, fue mayor en los pacientes de 75-años-o-más con 8,5 días, un porcentaje más elevado que en las otras dos sub-cohortes, fue operado de manera emergente (13,6%, 10,5% y 20,5%).

La colocación de una prótesis mecánica fue el tipo de cirugía más realizado en los pacientes de la sub-cohorte de 64-años-o-menos (52,4%, 32,4% y 10,8% respectivamente). En cambio, la colocación de una prótesis biológica fue el tipo de cirugía más llevado a cabo en pacientes mayores de 64 años (28,2%, 59,5% y 78,5% respectivamente). La intervención de Ross se realizó solo en pacientes de 64-años-o-menos (10 de 103 pacientes operados).

La 'correlación' entre los hallazgos en la cirugía y la ecocardiografía realizada fue total en el 74,3% (110/148), sin diferencias por grupos de edad.

Las complicaciones en la post-cirugía fueron fracaso multi-orgánico y necesidad de re-intervención, y acontecieron sobre todo en las sub-cohortes de 75-años-o-más (59,4%) y de 65-a-74-años (44,6%).

Tabla 18. Tratamiento quirúrgico

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Tributario de cirugía [n (%)]	306 (77,1)	134 (82,2)	93 (75,6)	79 (71,2)
EuroSCORE logístico, mediana [25%;75%]	20,1 [9;36]	10,2 [5;20,1]	23 [11;35]	40,1 [25,8;54,7]
Causa indicación [n (%)]				
Insuficiencia valvular	150/306 (49)	77/134 (57,5)	43/93 (46,2)	30/79 (38)
Embolismos	15/306 (4,9)	10/134 (7,5)	3/93 (3,2)	2/79 (2,5)
Complicaciones perivalvulares	83/306 (27,1)	27/134 (20,2)	25/93 (26,9)	31/79 (39,2)
Fiebre persistente	3/306 (1)	0/134 (0)	1/93 (1,1)	2/79 (2,5)
Vegetación grande	4/306 (1,3)	1/134 (0,8)	1/93 (1,1)	2/79 (2,5)
Microorganismo agresivo	4/306 (1,3)	3/134 (2,2)	1/93 (1,1)	0/79 (0)
Insuficiencia cardíaca	43/306 (14,1)	16/134 (11,9)	17/93 (18,3)	10/79 (12,7)
El protésica precoz	4/306 (1,3)	0/134 (0)	2/93 (2,2)	2/79 (2,5)
Operados [n (%)]	218 (54,9)	103 (63,2)	76 (61,8)	39 (35,1)
Rechazados [n (%)]	72 (18,1)	23 (14,1)	13 (10,6)	36 (32,4)
Riesgo quirúrgico	63 (15,9)	19 (11,7)	10 (8,1)	34 (30,6)
Secuelas ACV	9 (2,3)	4 (2,5)	3 (2,4)	2 (1,8)
No operados por otros [n (%)]	16 (4)	8 (4,9)	4 (3,3)	4 (3,6)
Fallecimiento previo	14 (3,5)	8 (4,9)	3 (2,4)	3 (2,7)
Rechazo paciente	2 (0,5)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,9)
Retraso a cirugía en días, mediana [25%;75%]	7 [3;14]	6 [3;13]	7 [3;17]	8,5 [2,3;14]
Emergente [n (%)]	30/218 (13,8)	14/103 (13,6)	8/76 (10,5)	8/39 (20,5)
Urgente [n (%)]	133/218 (61)	68/103 (66)	44/76 (57,9)	21/39 (53,9)
Electiva [n (%)]	55/218 (25,2)	21/103 (20,4)	24/76 (31,6)	10/39 (25,6)
Tipo cirugía [n (%)]				
Prótesis mecánica	82/214 (38,3)	54/103 (52,4)	24/74 (32,4)	4/37 (10,8)
Prótesis biológica	102/214 (47,7)	29/103 (28,2)	44/74 (59,5)	29/37 (78,4)
Plastia mitral	19/214 (8,9)	10/103 (9,7)	6/74 (8,1)	3/37 (8,1)
Homoinjerto	0/214 (0)	0/103 (0)	0/74 (0)	0/37 (0)
Ross	10/214 (4,7)	10/103 (9,7)	0/74 (0)	0/37 (0)
Limpieza quirúrgica	1/214 (0,5)	0/103 (0)	0/74 (0)	1/37 (2,7)
'Correlación' cirugía-ECO [n (%)]				
Total	110/148 (74,3)	53/69 (76,8)	36/50 (72)	21/29 (72,4)
Parcial	35/148 (23,7)	15/69 (21,7)	13/50 (26)	7/29 (24,1)
Nula	3/148 (2)	1/69 (1,5)	1/50 (2)	1/29 (3,5)
Complicaciones postcirugía [n (%)]	83/193 (43)	35/96 (36,5)	29/65 (44,6)	19/32 (59,4)

6.2.2. Complicaciones clínicas

La tabla 19 muestra las complicaciones clínicas durante el ingreso de los pacientes. En relación con la evolución clínica de los pacientes con EI, el 82,9% de los pacientes presentaron alguna complicación, sin observarse diferencias entre las sub-cohortes estudiadas.

Entre las complicaciones clínicas más frecuentes están la insuficiencia cardíaca (48,1%), el deterioro de la función renal (31,5%), la embolia sistémica (30,2%), el shock séptico (21,4%) y las complicaciones neurológicas (16,9%).

En el análisis por sub-cohortes, el deterioro de la función renal fue más frecuente en la sub-cohortes de 75-años-o-más (25,2%, 32,5% y 39,6%).

Referente a los embolismos sistémicos, en la población más anciana (sub-cohortes de 75-años-o-más) fueron más frecuentes los embolismos en bazo y SNC, y el IAM respecto a las otras sub-cohortes. En cambio, entre la población más joven (sub-cohortes de 64-años-o-menos) fueron más prevalentes los embolismos en extremidades, pulmón y ojo. En la sub-cohortes de 65-a-74-años fueron más usuales los embolismos en riñón.

Respecto con las complicaciones neurológicas entre los pacientes de la cohorte, el ACV (77,6%), la meningitis/encefalitis (10,4%) y la hemorragia cerebral (9%) fueron las complicaciones más frecuentes, con una distribución similar entre las sub-cohortes.

Tabla 19. Complicaciones clínicas

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Complicaciones clínicas [n (%)]	329 (82,9)	135 (82,8)	101 (82,1)	93 (83,8)
Insuficiencia cardíaca [n (%)]	191 (48,1)	77 (47,2)	59 (47,8)	55 (49,6)
BAV¹ [n (%)]	41 (10,3)	15 (9,2)	11 (8,9)	15 (13,5)
Shock séptico [n (%)]	85 (21,4)	36 (22,1)	26 (21,1)	23 (20,7)
Deterioro función renal [n (%)]	125 (31,5)	41 (25,2)	40 (32,5)	44 (39,6)
Embolia sistémica [n (%)]	107 (30,2)	47 (28,8)	36 (29,3)	24 (21,6)
Bazo	17/107 (15,9)	8/47 (17)	4/36 (11,1)	5/24 (20,8)
Riñón	3/107 (2,8)	0/47 (0)	3/36 (8,3)	0/24 (0)
Extremidades	5/107 (4,7)	4/47 (8,5)	1/36 (2,8)	0/24 (0)
Pulmón	7/107 (6,5)	6/47 (12,8)	0/36 (0)	1/24 (4,2)
Ojo	3/107 (2,8)	2/47 (4,3)	1/36 (2,8)	0/24 (0)
SNC²	52/107 (48,6)	20/47 (42,6)	18/36 (50)	14/24 (58,3)
IAM³	4/107 (3,7)	0/47 (0)	2/36 (5,6)	2/24 (8,3)
Varias	16/107 (14,9)	7/47 (14,9)	7/36 (19,4)	2/24 (8,3)
Espondilodiscitis [n (%)]	29 (7,3)	4 (2,5)	15 (12,2)	10 (9)
Complicaciones neurológicas [n (%)]	67 (16,9)	25 (15,3)	24 (19,5)	18 (16,2)
ACV⁴	52/67 (77,6)	20/25 (80)	18/24 (75)	14/18 (77,8)
Meningitis/encefalitis	7/67 (10,4)	3/25 (12)	3/24 (12,5)	1/18 (5,6)
Hemorragia	6/67 (9)	2/25 (8)	2/24 (8,3)	2/18 (11,1)
Aneurisma micótico	0/67 (0)	0/25 (0)	0/24 (0)	0/18 (0)
Absceso	2/67 (3)	0/25 (0)	1/24 (4,2)	1/18 (5,6)

¹BAV: Bloqueo Aurículo-Ventricular; ²SNC: Sistema Nervioso Central; ³IAM: Infarto Agudo de Miocardio; ⁴ACV: accidente cerebro-vascular.

6.2.3. Estudios ecocardiográficos en la evolución

En la Tabla 20 muestra la evolución de estudios ecocardiográficos realizados durante el ingreso hospitalario. Un 27% de los pacientes presentaron complicaciones en las ecocardiografías de control durante el ingreso. Entre las complicaciones observadas en los estudios ecocardiográficos sucesivos, la aparición de absceso (52,3%), la progresión de la valvulopatía (21,5%) y la perforación valvular (17,8%) fueron las complicaciones más incidentes diagnosticadas. El absceso fue más frecuente en la sub-cohorte de 65-a-74-años (62,1%) [38,6% en la sub-cohorte de 64-años-o-menos; 61,8% en la sub-cohorte de 75 años o mayores]. En cambio, la progresión de valvulopatía fue más prevalente entre

los pacientes más jóvenes (sub-cohorte de 64-años-o-menos), 34,1% vs 13,8% y 11,8%, respectivamente. La perforación valvular fue más frecuente en las sub-cohortes de 64-años-o-menos (20,5%) o de 65-a-74 años (20,7%), respecto a la sub-cohorte de 75-años-o-más (11,8%).

Tabla 20. Evolución de los estudios ecocardiográficos.

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
Complicaciones evolutivas en eco	107 (26,9)	44 (27)	29 (23,6)	34 (30,6)
[n (%)]				
Aparición absceso	56/107 (52,3)	17/44 (38,6)	18/29 (62,1)	21/34 (61,8)
Progresión valvulopatía	23/107 (21,5)	15/44 (34,1)	4/29 (13,8)	4/34 (11,8)
Aumento vegetación	6/107 (5,6)	2/44 (4,6)	1/29 (3,5)	3/34 (8,8)
Perforación valvular	19/107 (17,8)	9/44 (20,5)	6/29 (20,7)	4/34 (11,8)
Fístula	3/107 (2,8)	1/44 (2,3)	0/29 (0)	2/34 (5,9)

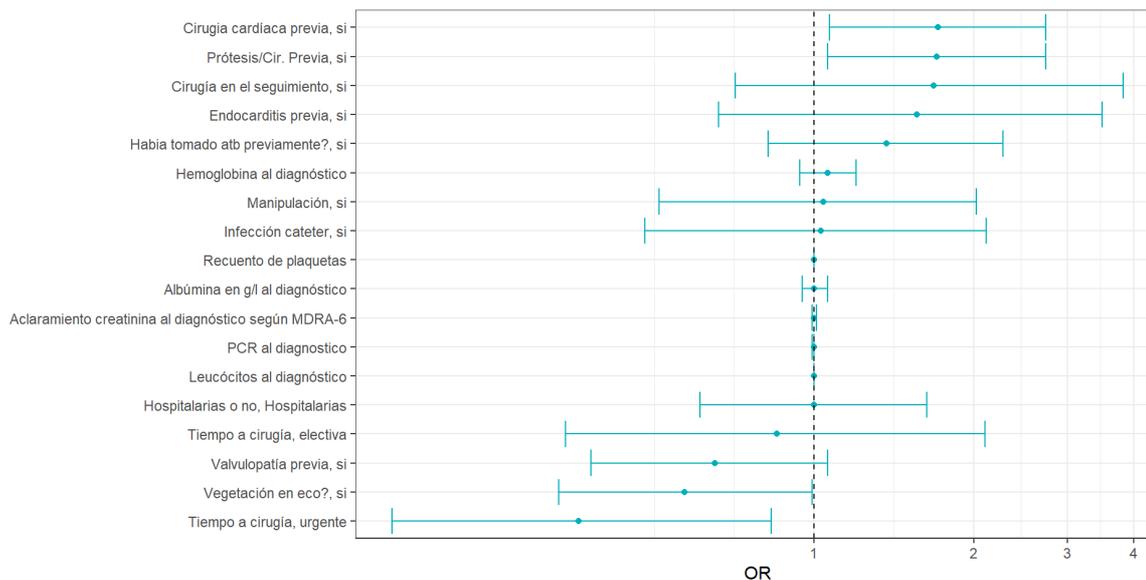
El antecedente de cirugía cardíaca previa se asoció a realizar más complicaciones en la ecocardiografía de control. En cambio, como factores que se asociaron a observar menos complicaciones en la ecocardiografía de control fueron la presencia de vegetación en la ecocardiografía y la cirugía urgente (tabla 21 y figura 9)

Tabla 21. Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores con las complicaciones evolutivas

	No	Si	Hazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Hazard Ratio [IC95%]	
Cirugía cardíaca previa					
[n (%)]					
(n=139)	92 (66,2%)	47 (33,8%)	1,69 [1,07;2,66]	1,7 [1,06;2,73]	
Vegetación en ecocardiografía					
[n (%)]					
(n=320)	242 (75,6%)	78 (24,4%)	0,57 [0,34;0,99]	0,57 [0,33;0,99]	
Cirugía Urgente n (%)	(n=133)	98 (73,7%)	35 (26,3%)	0,36 [0,16;0,81]	0,36 [0,16;0,83]

¹Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson.

Figura 9. Forest plot de los odds ratio ajustados a cada uno de los factores



6.2.4. Evolución final del episodio y del seguimiento

1. Alta a la UHAD y estancia

El 29,9% de los pacientes, fueron dados de alta con la UHAD, siendo este porcentaje ligeramente mayor en la sub-cohorte de 64-años-o-menos (33,1%, 25,9% y 29,4%, respectivamente).

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 40 días (tabla 22), con una estancia ligeramente mayor entre los grupos de más de 64 años.

2. Incidencia de recaída o reinfección tras el alta hospitalaria

Presentaron una recaída o reinfección el 15,2% (42/377, IC95%: 11,4-19,9%) de los pacientes, siendo más frecuente la reinfección (64,3%) que la recaída (35,7%) (tabla 22). En el análisis de sub-cohortes, la recaída fue más frecuente entre el grupo la sub-cohorte de 75-años-o-más (37,5%, 22,2% y 44,4% respectivamente). En cambio, la reinfección fue más prevalente entre la sub-cohorte de 65-a-74-años (62,5%, 77,8% y 55,6% respectivamente).

3. Cirugía en el seguimiento tras el alta hospitalaria

Se realizó cirugía en el seguimiento 16,2% (31/192, IC95%: 11,6%-22,0%) de los pacientes y este fue más frecuente entre la población más joven (sub-cohorte de 64-años-o-menos).

Tabla 22. Evolución final del episodio y del seguimiento

	TOTAL n=397	≤64 años n=163	65-74 años n=123	≥75 años n=111
UHAD [n (%)]	82 (29,9)	40 (33,1)	22 (25,9)	20 (29,4)
Estancia, mediana [25%;75%]	40 [29;52]	38 [29;48]	42 [30,5;54,5]	41,5 [29,5;53,8]
Recaída o Reinfeción [n (%)]	42/277 (15,2)	24/121 (19,8)	9/89 (10,1)	9/67 (13,4)
Recaída	15/277 (4,4)	9/121 (7,4)	2/89 (2,2)	4/67 (6)
Reinfeción	27/277 (9,7)	15/121 (12,4)	7/89 (7,9)	5/67 (7,5)
Cirugía en seguimiento [n (%)]	31/192 (16,2)	19/82 (22,6)	9/64 (14,1)	3/44 (6,8)
Muerte intrahospitalaria [n (%)]	120 (30,2)	42 (25,8)	34 (27,6)	44 (39,6)
Muerte relacionada	120 (30,2)	42 (25,8)	34 (27,6)	44 (39,6)
Muerte NO relacionada	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muerte en seguimiento [n (%)]	88/277 (31,8)	27/121 (22,3)	24/89 (27)	37/67 (55,2)
Muerte relacionada	43/277 (15,5)	12/121(9,9)	11/89 (12,4)	20/67 (29,9)
Muerte NO relacionada	45/277 (16,2)	15/121 (12,4)	13/89 (14,6)	17/67 (25,4)
Muerte relacionada [n (%)]	163 (41,1)	54 (33,1)	45 (36,6)	64 (57,7)
Muerte NO relacionada [n (%)]	45 (11,3)	15 (9,2)	13 (10,6)	17 (15,3)
Supervivencia a 5 años [n (%)]	189 (47,6)	94 (57,7)	65 (52,8)	30 (27)

6.3. Mortalidad en nuestra área de salud

6.3.1. Mortalidad global o por cualquier causa

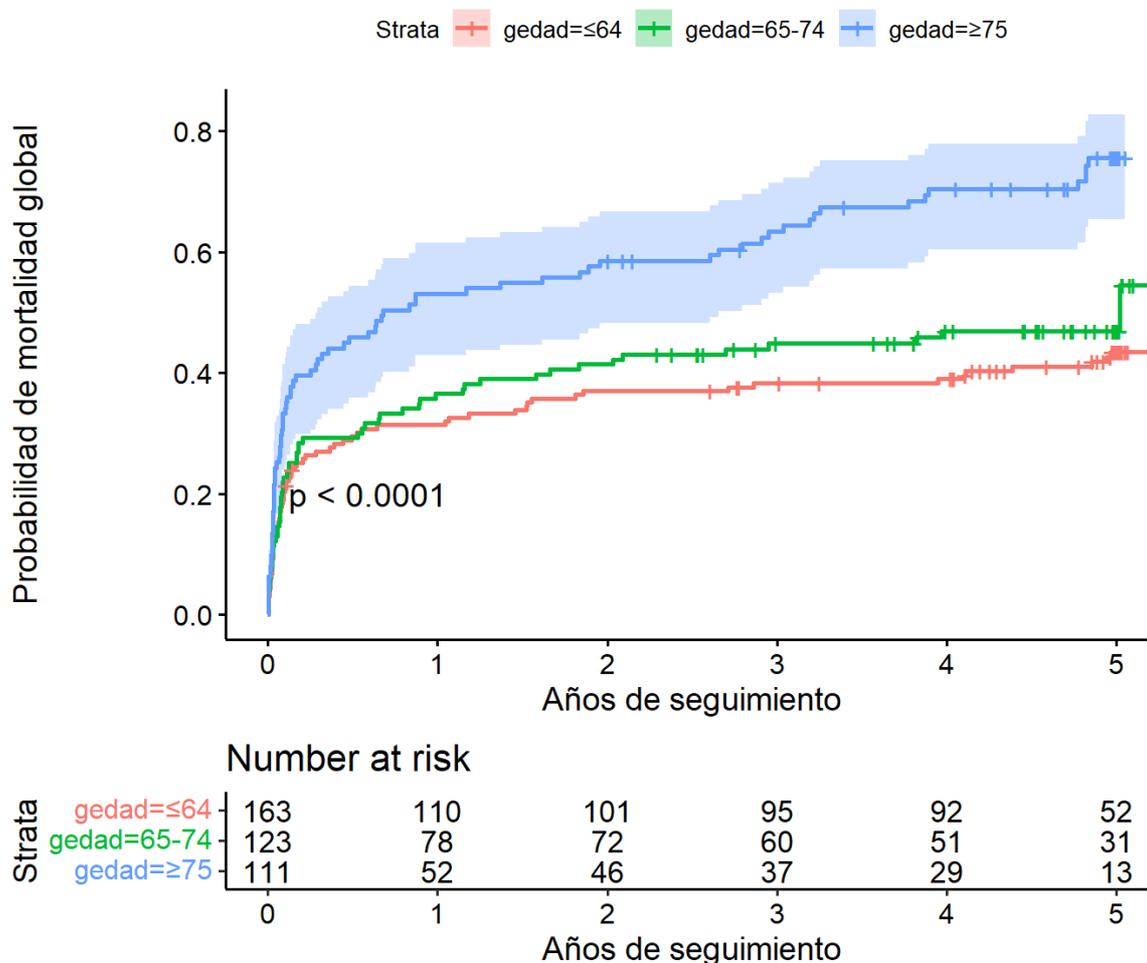
Incidencia acumulada de mortalidad global. Un total de 208 de 397 (**52,4%**, IC95%: **47,5 – 57,3%**) pacientes fallecieron.

Tasa de mortalidad global. La tasa de mortalidad global fue de **199,6** pacientes por 1000 pacientes-año (IC95%: 173,4; 228,1). Por grupos de edad (análisis por sub-cohortes), la

tasa de mortalidad en la sub-cohorte de 64-años-o-menos fue de **139,3** pacientes por 1000 pacientes-año [IC95%: 108,4; 175,1], de **173,1** pacientes por 1000 pacientes-año [IC95%: 131,5; 222,1] en la sub-cohorte de 65-a-74-años, y de **382,7** pacientes por 1000 pacientes-año [IC95%: 303,9; 473,1] en la sub-cohorte de 75-años-o-más.

En la figura 10 se muestra la probabilidad de fallecer en las tres sub-cohortes: de 64-años-o-menos, de 65-a-74-años, y de 75-años-o-más. La probabilidad de fallecer a lo largo del estudio fue mayor en la sub-cohorte de 75-años-o-más.

Figura 10. Probabilidad de muerte por cualquier causa en las tres sub-cohortes estudiadas.



Factores predictivos de mortalidad global. En el análisis incluyendo a todos los pacientes de la cohorte (n=397), se asoció a una mayor mortalidad por año transcurrido (MIRAR NOTA AL PIE):

- presentar shock*,
- insuficiencia cardíaca*,
- insuficiencia renal*,
- ser tributario a cirugía,
- una puntuación elevada en el euroSCORE, y
- ser rechazado para cirugía.

*complicaciones clínicas durante el ingreso.

En cambio, se asoció a una menor mortalidad por año transcurrido

- presentar una concentración plasmática de hemoglobina elevada,
- haber sido operado, y
- haber realizado una cirugía electiva.

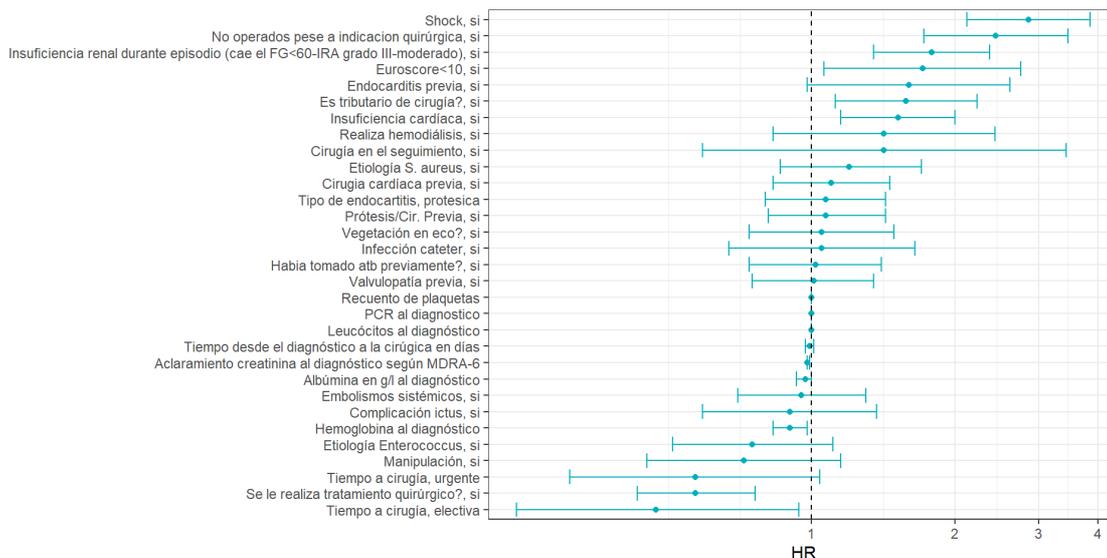
La tabla 23 muestra los Hazard Ratios asociados a mortalidad por cualquier causa de los factores estudiados, representados mediante el gráfico de Forest plot en la figura 11.

Tabla 23. Factores predictivos asociados a mortalidad global

		No	Si	Hazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Hazard Ratio [IC95%]
Shock [n (%)]	(n=85)	20 (23,5)	65 (76,5)	2,92[2,17;3,92]	2,86[2,12;3,85]
Insuficiencia cardíaca					
[n (%)]	(n=191)	79 (41,4)	112 (58,6)	1,52[1,16;2]	152[1,15;2]
Insuficiencia renal aguda					
[n (%)]	(n=125)	37 (29,6)	88 (70,4)	2,1[1,59;2,77]	1,79[1,35;2,37]
EuroSCORE >10 [n (%)]	(n=205)	81 (39,5)	124 (60,5)	2,58[1,68;3,97]	1,71[1,06;2,75]
Tributario de cirugía					
[n (%)]	(n=306)	140 (45,8)	166 (54,3)	1,41[1,01;1,98]	1,58[1,12;2,23]
Rechazados para cirugía					
[n (%)]	(n=72)	10 (13,9)	62 (86,1)	3,21[2,33;4,42]	2,44[1,72;3,46]
Hemoglobina,		10,7[9,7;12]	10[9;11,3]	0,87[0,8;0,94]	0,9[0,83;0,98]
mediana [25%;75%]					
Operados [n (%)]	(n=218)	129 (59,2)	89 (40,8)	0,48[0,36;0,63]	0,57[0,43;0,76]
Cirugía Electiva [n (%)]	(n=55)	32 (58,2)	23 (41,8)	0,67[0,34;1,3]	0,47[0,24;0,94]

¹Ajustado por sexo, edad, índice de Charlson y adquisición asociada al medio hospitalario.

Figura 11. Forest plot de los Hazard Ratio ajustados.



6.3.2. Mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa

Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa. 120 (30,2%, IC95%: 28,9 – 34,9%) de los 397 de la cohorte fallecieron durante el ingreso hospitalario (mortalidad intrahospitalaria). La mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa fue mayor en la sub-cohorte de pacientes de 75-años-o-más (25,8%, 27,6% y 39,6% respectivamente).

Sobre el total de pacientes fallecidos (n=208), los 120 fallecidos durante el ingreso hospitalario representan un 57,7% (IC95%: 50,9 – 64,2%).

Factores predictivos de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa. En el análisis incluyendo a todos los pacientes de la cohorte (n=397), se asoció a mortalidad intrahospitalaria (o mortalidad aguda), las EI

- asociadas al medio hospitalario (nosocomiales y nosohusuales), y
- causadas por *S. aureus*.

Entre las complicaciones clínicas, los factores asociados con una mayor mortalidad intrahospitalaria durante el proceso de EI fueron

- el shock,
- la insuficiencia cardíaca y

- la insuficiencia renal.

También se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria factores relacionados con la cirugía:

- el ser tributario a cirugía,
- una puntuación elevada en el euroSCORE y
- ser rechazado para ésta.

Por el contrario, se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria

- una concentración plasmática de hemoglobina más elevada,
- haber sido operado y
- la cirugía urgente y electiva.

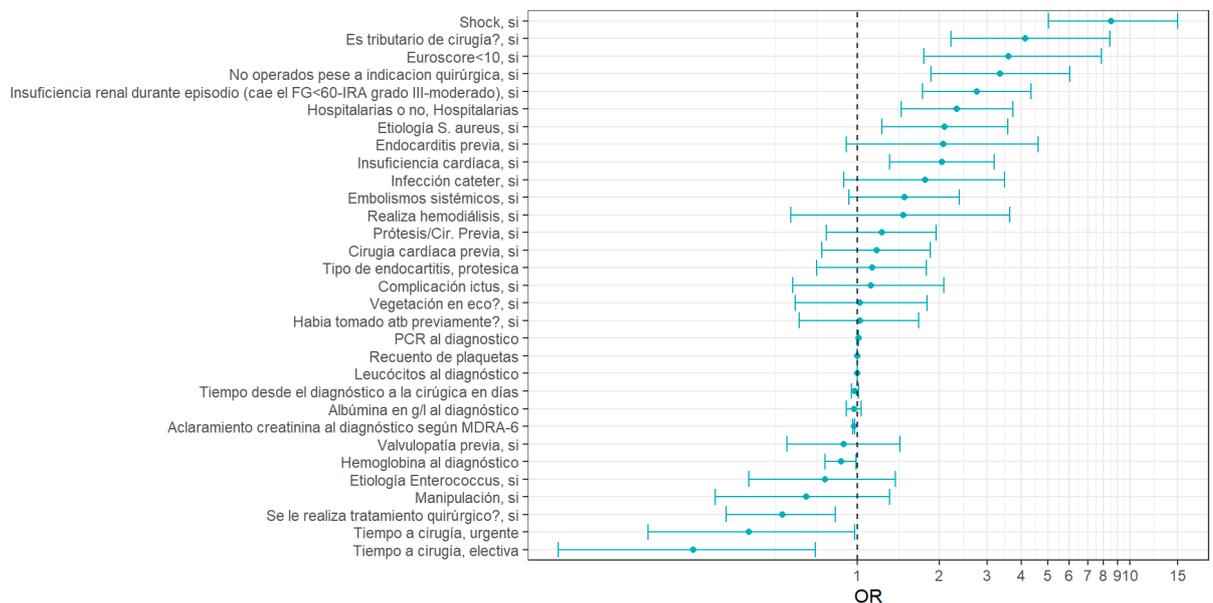
La tabla 24 muestra los Odds Ratios asociados a mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa de los factores estudiados, representados mediante el gráfico de Forest plot en la figura 12.

Tabla 24. Tabla descriptiva de factores predictores asociados con la mortalidad intrahospitalaria

	No	Si	Odds Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Odds Ratio [IC95%]	
Asociadas al medio hospitalario					
[n (%)]	(n=135)	76 (56,3)	59 (43,7)	2,56 [1,64;4]	2,32[1,45;3,72]
S. aureus [n (%)]	(n=76)	43 (56,6)	33 (43,4)	2,03 [1,23;3,45]	2,09[1,23;3,56]
Shock [n (%)]	(n=85)	28 (32,9)	57 (67,1)	8,05 [4,78;13,83]	8,56[5,02;14,98]
Insuficiencia cardíaca [n (%)]	(n=191)	118 (61,8)	73 (32,2)	2,09 [1,36;3,25]	2,04[1,31;3,18]
Insuficiencia renal aguda					
[n (%)]	(n=120)	62 (53,6)	58 (46,4)	2,93 [1,87;4,62]	2,74[1,73;4,33]
Tributario cirugía [n (%)]	(n=306)	198 (64,7)	108 (35,3)	3,59 [1,94;7,2]	4,14[2,2;8,44]
EuroSCORE >10 [n (%)]	(n=85)	120 (58,5)	85 (41,5)	4,44 [2,30;9,30]	3,58[1,75;7,87]
Rechazados para cirugía		29 (40,3)	43 (59,7)	3,88 [2,25;6,78]	3,33[1,86;6,03]
[n (%)]	(n=72)				
Hemoglobina, mediana [25%;75%]		10,3 [9,3;12]	10 [9;11,3]	0,86 [0,75;0,97]	0,87[0,76;0,99]
Operados [n (%)]		168 (77,1)	50 (22,9)	0,46 [0,3;0,71]	0,53[0,33;0,83]
(n=218)					
Cirugía Urgente [n (%)]	(n=133)	104 (78,2)	29 (21,8)	0,42 [0,18;0,98]	0,4[0,17;0,98]
Cirugía Electiva [n (%)]	(n=55)	46 (83,6)	9 (16,4)	0,29 [0,1;0,81]	0,25[0,08;0,7]

¹Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson

Figura 12. Forest plot de los Odds Ratio ajustados.



6.3.3. Mortalidad en el seguimiento (tras el alta hospitalaria) por cualquier causa

Incidencia acumulada de mortalidad en el seguimiento por cualquier causa. Durante el seguimiento, antes de cumplir los 5 años tras el alta hospitalaria (**mortalidad en el seguimiento**), fallecieron 88 (**22,2%, IC95%: 17,4 – 26,5%**) de los 397 pacientes de la cohorte. La mortalidad en el seguimiento tras el alta hospitalaria fue mayor en la sub-cohorte de pacientes de 75-años-o-más (16,6%, 19,6% y 33,3% respectivamente).

Sobre el total de pacientes fallecidos (n=208), los 88 fallecidos en el seguimiento representan un 42,3% (IC95%: 35,8 – 49,1%).

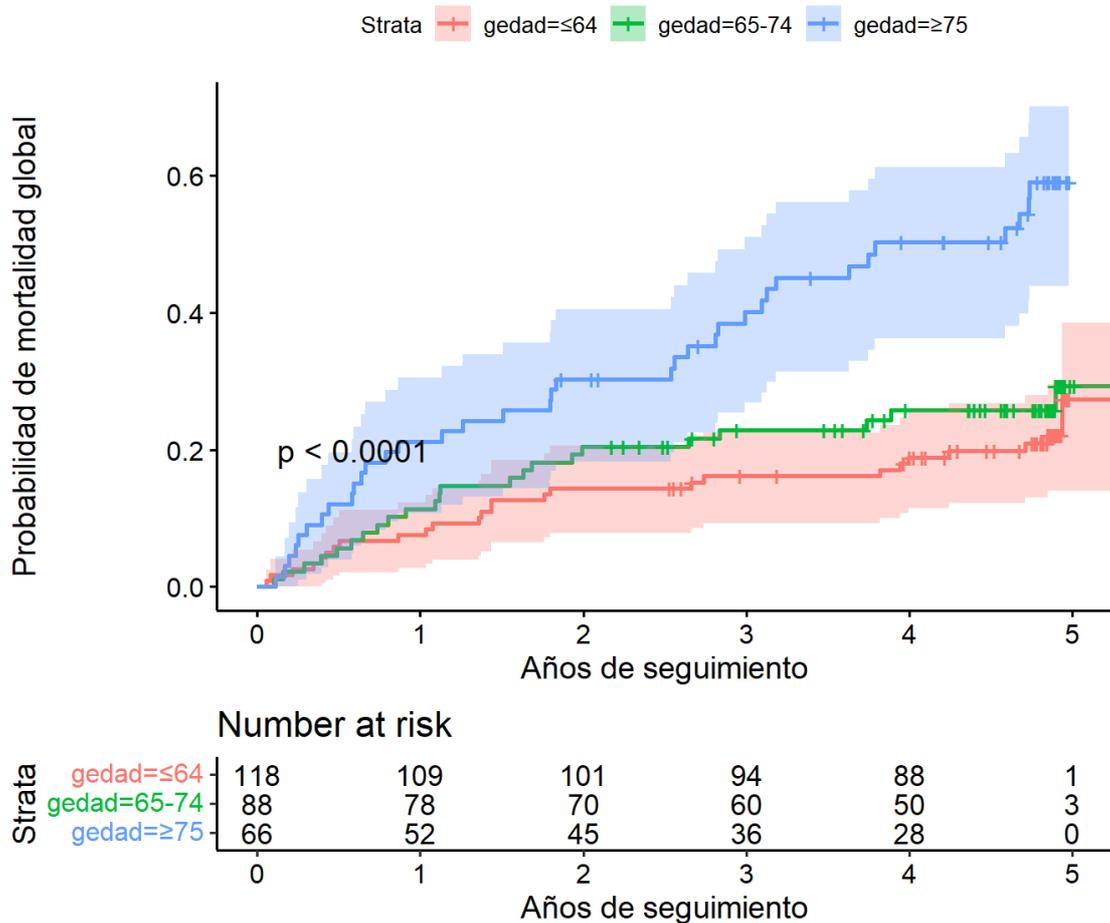
Sobre el total de pacientes a los que se llegó a dar el alta hospitalaria: 277 (69,8%) de los 397 pacientes, los 88 fallecidos en el seguimiento representan un 31,8% (IC95%: 26,6 – 37,5%) de los pacientes con alta hospitalaria o pacientes en seguimiento.

Por tanto, la **supervivencia a los 5 años** fue del **47,6%** (189/397, **IC95%: 42,7 – 52,5%**) de los pacientes, siendo la supervivencia menor en la sub-cohorte de 75-años-o-más (57,7%, 52,8% y 27%).

Tasa de mortalidad en el seguimiento por cualquier causa. La tasa de la mortalidad en el seguimiento fue de **84,6** por 1000 pacientes-año [IC95%: 67,6 - 104,1%]. Por sub-cohortes, esta tasa de mortalidad fue de **54,2** por 1000 pacientes-año [IC95%: 35,4 - 78,2%] en la sub-cohorte de 64-años-o-menos, de **71,3** por 1000 pacientes-año [IC95%: 45,2 - 105,1%] en la sub-cohorte de 65-a-74-años y de **178,1** por 1000 pacientes-año [IC95%: 124,8 - 243,7%] en la sub-cohorte de 75-años-o-más.

En la figura 13 se puede observar como que la probabilidad de fallecer en el seguimiento fue mayor entre los pacientes de más de 74 años.

Figura 13. Probabilidad de muerte en seguimiento en función del tiempo (años de seguimiento) entre las diferentes sub-cohortes.



Factores predictivos de mortalidad en el seguimiento. En el análisis incluyendo a todos los pacientes en seguimiento, dados de alta hospitalaria (n=277), se asoció a mortalidad en el seguimiento, las EI

- en pacientes en hemodiálisis y
- pacientes que fueron rechazados para cirugía.

En cambio, los que se asociaron a una menor mortalidad en el seguimiento fueron las EI

- operadas durante el ingreso y
- las que presentaron embolismos sistémicos.

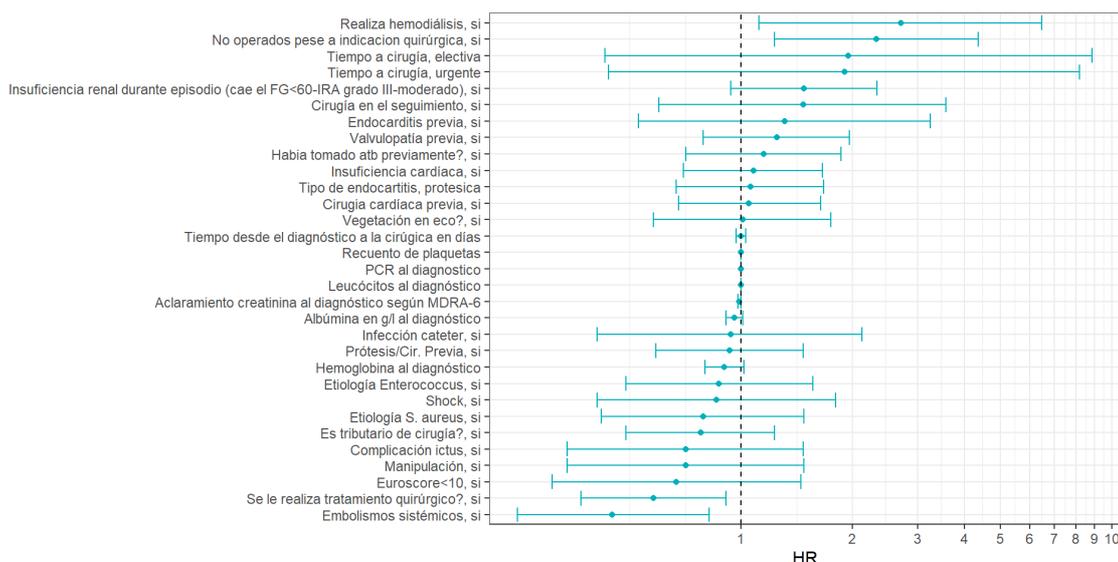
La tabla 25 muestra los Hazard Ratios asociados a mortalidad en el seguimiento por cualquier causa de los factores estudiados, representados mediante el gráfico de Forest plot en la figura 14.

Tabla 25. Tabla descriptiva de factores predictivos asociados con la mortalidad en el seguimiento.

	No	Si	Hazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Hazard Ratio [IC95%]
Hemodiálisis [n (%)] (n=12)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	2,93 [1,35; 6,37]	2,7 [1,12; 6,47]
Rechazados para cirugía [n (%)] (n=27)	10 (37%)	17 (63%)	3,93 [2,21; 7]	2,32 [1,23; 4,36]
Operados [n (%)] (n=165)	127 (77%)	38 (23%)	0,44 [0,29; 0,68]	0,58 [0,37 ;0,91]
Embolismos sistémicos [n (%)] (n=77)	64 (83,1%)	13 (16,9%)	0,43 [0,24; 0,77]	0,45 [0,25; 0,82]

¹Ajustado por sexo, edad, índice de Charlson y adquisición hospitalaria.

Figura 14. Forest plot de los Hazard Ratio ajustados.



6.3.4. Mortalidad global relacionada con la EI

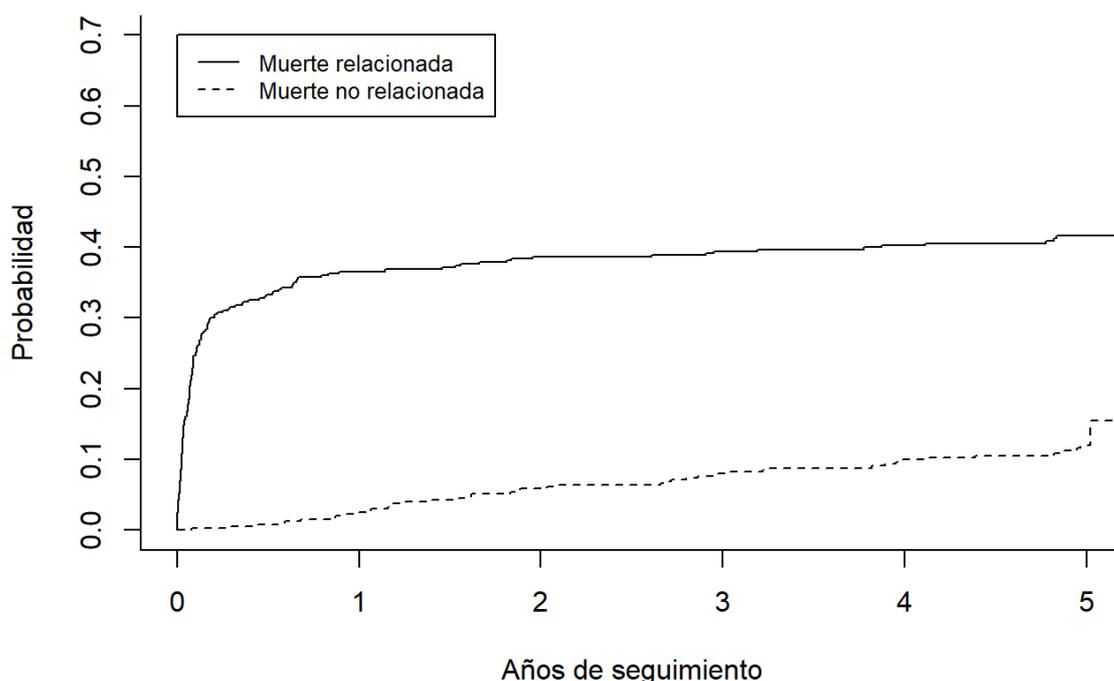
Incidencia acumulada de mortalidad global relacionada con la EI. Un total de 163 de 397 (41,1%, IC95%: 36,3 – 46,0%) pacientes fallecieron como consecuencia de su proceso de EI.

Sobre el total de pacientes fallecidos (n=208) durante el ingreso y durante el seguimiento, la mortalidad estuvo relacionada con la EI en un 78,4% (163/208, IC95%: 72,3 – 83,4%)

de los pacientes. No se observaron diferencias entre las sub-cohortes estudiadas (78,3%, 77,6% y 79% respectivamente).

Tasa de mortalidad global relacionada con la EI. La tasa de muertes relacionadas con EI del total de pacientes incluidos en el estudio fue de **156,4** por 1000 pacientes-año [IC95%: 133,3 - 181,8%]. La probabilidad de fallecer consecuencia del proceso de una EI, tanto durante el ingreso como en el seguimiento, fue mucho mayor que morir por otra causa no relacionada con el proceso de EI (figura 15).

Figura 15. Probabilidad de muerte relacionada y no relacionada con el proceso de EI en función del tiempo (años de seguimiento).



Factores predictivos de mortalidad global asociados a fallecer por una EI. Los factores que se asociaron con fallecer por una causa asociada al proceso de EI fueron

- El asociada al medio hospitalario (nosocomial y nosohusial),
- haber padecido una EI previa, y
- El por *S. aureus*.

En relación con las complicaciones clínicas relacionadas con el proceso de EI se asociaron a mortalidad

- shock,
- insuficiencia cardíaca, e
- insuficiencia renal.

En relación con la cirugía,

- una puntuación elevada del euroSCORE,
- ser tributario para cirugía y
- ser rechazado para esta,

también se asociaron con fallecer por una causa asociada al proceso de EI.

En cambio,

- una concentración de hemoglobina más elevada al ingreso,
- el ser operado y
- una cirugía electiva,

se asociaron con una menor mortalidad por una causa asociada al proceso de EI.

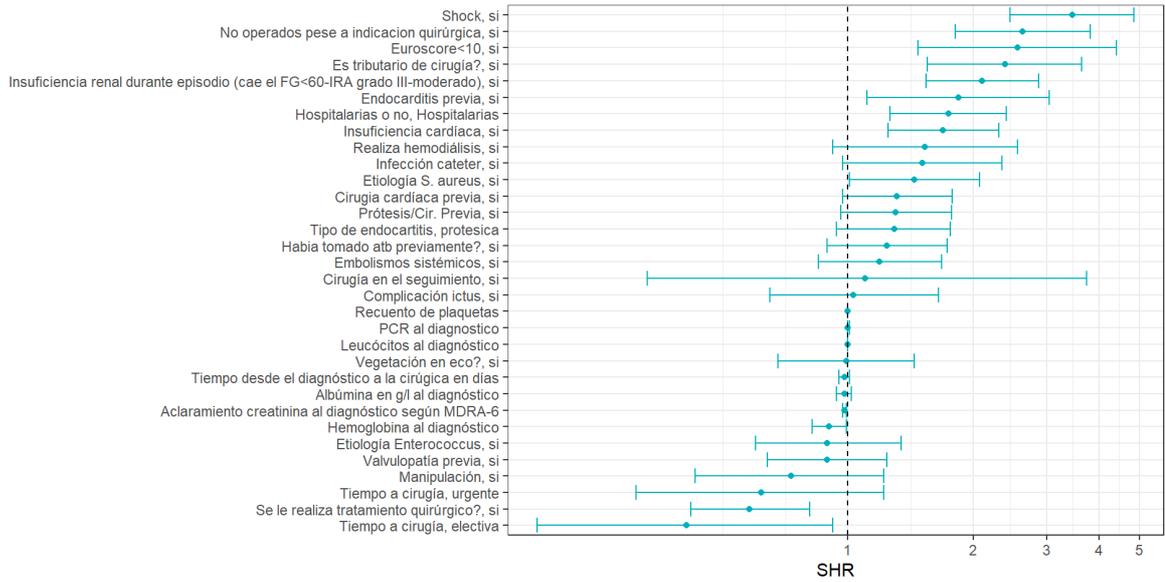
La tabla 26 muestra los Subhazard Ratios asociados a mortalidad global relacionada con EI de los factores estudiados, representados mediante el gráfico de Forest plot en la figura 16.

Tabla 26. Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores con el tiempo hasta mortalidad relacionada, teniendo en cuenta la no relacionada mediante modelos de Fine and Gray

	No	Si	Subhazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Sub-hazard Ratio [IC95%]
Asociadas al medio hospitalario				
[n (%)] (n=135)	60 (44,4%)	75 (55,6%)	2,02[1,49;2,75]	1,74[1,26;2,4]
Endocarditis previa	11 (39,3%)	17 (60,7%)	1,8[1,12;3]	1,84[1,11;3,04]
[n (%)] (n=28)				
S. aureus [n (%)] (n=76)	37 (48,7%)	39 (51,3%)	1,5[1,05;2,15]	1,44[1,01;2,07]
Shock [n (%)] (n=85)	24 (28,2%)	61 (71,8%)	3,54[2,55;4,91]	3,45[2,45;4,85]
Insuficiencia cardíaca	96 (50,3%)	95 (49,7%)	1,77[1,3;2,41]	1,69[1,25;2,3]
[n (%)] (n=191)				
Insuficiencia renal aguda	49 (39,2%)	76 (60,8%)	2,34[1,72;3,17]	2,1[1,54;2,87]
[n (%)] (n=125)				
EuroSCORE >10 [n (%)] (n=205)	95 (46,3%)	110 (53,7%)	3,41[2,01;5,77]	2,55[1,47;4,41]
Tributario cirugía [n (%)] (n=306)	167 (54,6%)	139 (45,4%)	2,1[1,38;3,18]	2,38[1,55;3,64]
Rechazados para cirugía	16 (22,2%)	56 (77,8%)	3,26[2,34;4,55]	2,62[1,81;3,81]
[n (%)] (n=72)				
Hemoglobina, mediana [25%;75%]	10,5 [9,4;12]	10 [9;11,25]	0,88 [0,8;0,96]	0,9 [0,82;0,99]
Operados [n (%)] (n=218)	150 (68,8%)	68 (31,2%)	0,49[0,36;0,67]	0,58[0,42;0,81]
Cirugía Electiva [n (%)] (n=82)	41 (74,6%)	14 (25,5%)	0,5[0,23;1,11]	0,41[0,18;0,92]

¹Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson.

Figura 16. Forest plot de los subhazards ratio ajustados.



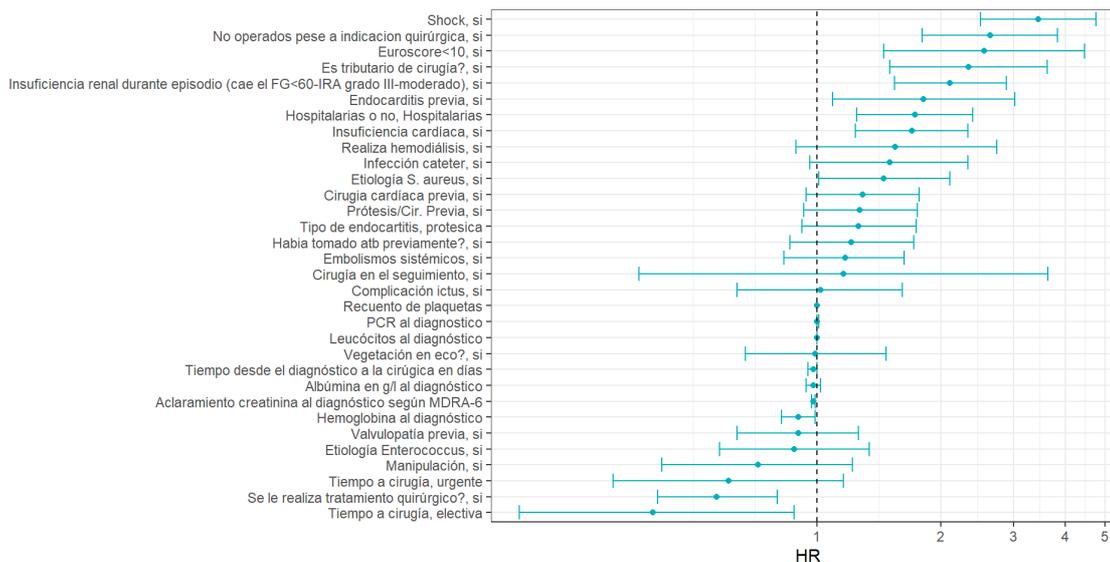
En la tabla 27, se presentan los factores predictivos que se asocian con fallecer antes por una causa asociada al proceso de EI mediante un modelo de regresión de Cox, donde los resultados son prácticamente los mismos que en el modelo de Fine and Gray.

Tabla 27. Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores predictivos con el tiempo hasta mortalidad relacionada, con un modelo de Cox sobre una causa específica (muerte relacionada)

	No	Si	Hazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Hazard Ratio [IC95%]
Asociadas al medio hospitalario				
[n (%)] (n=135)	60 (44,4%)	75 (55,6%)	2,03[1,49;2,77]	1,73[1,09;3,02]
Endocarditis previa	11 (39,3%)	17 (60,7%)	1,82[1,1;3,01]	1,81[1,11;3,04]
[n (%)] (n=28)				
S. aureus	37 (48,7%)	39 (51,3%)	1,51[1,05;2,17]	1,45[1,01;2,1]
[n (%)] (n=76)				
Shock	24 (28,2%)	61 (71,8%)	3,53[2,57;4,87]	3,44[2,49;4,75]
[n (%)] (n=85)				
Insuficiencia cardíaca	96 (50,3%)	95 (49,7%)	1,77[1,3;2,42]	1,7[1,24;2,32]
[n (%)] (n=191)				
Insuficiencia renal aguda	49 (39,2%)	76 (60,8%)	2,35[1,72;3,2]	2,1[1,54;2,88]
[n (%)] (n=125)				
EuroSCORE >10	95 (46,3%)	110 (53,7%)	3,41[2,01;5,77]	2,55[1,47;4,41]
[n (%)] (n=205)				
Tributario cirugía	167 (54,6%)	139 (45,4%)	2,06[1,34;3,18]	2,33[1,5;3,62]
[n (%)] (n=306)				
Rechazados para cirugía	16 (22,2%)	56 (77,8%)	3,3[2,34;4,65]	2,63[1,8;3,83]
[n (%)] (n=72)				
Hemoglobina, mediana [25%;75%]	10,5 [9,4;12]	10 [9;11,25]	0,87 [0,8;0,96]	0,9 [0,82;0,99]
Operados	150 (68,8%)	68 (31,2%)	0,48[0,35;0,66]	0,57[0,41;0,8]
[n (%)] (n=218)				
Cirugía Electiva	41 (74,6%)	14 (25,5%)	0,5[0,23;1,07]	0,4 [0,19;0,88]
[n (%)] (n=82)				

¹Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson.

Figura 17. Forest plot de los subhazards ratio ajustados (muerte relacionada).



6.3.5. Mortalidad intrahospitalaria relacionada con EI

Todos los pacientes fallecidos durante el ingreso, la muerte se atribuyó de manera directa al proceso de EI, por lo que los resultados de este apartado son los mismos que en el apartado 8.3.2.

6.3.6. Mortalidad en el seguimiento relacionada con EI

Incidencia acumulada de mortalidad en el seguimiento relacionada con la EI. Un total de 43 de 277 (15,5%, IC95%: 11,7 – 20,3%) pacientes fallecieron durante el seguimiento como consecuencia de su proceso de EI.

Sobre el total de pacientes fallecidos (n=208) durante el ingreso y durante el seguimiento, la mortalidad estuvo relacionada con la EI durante el seguimiento en un 78,4% (163/208, IC95%: 72,3 – 83,4%) de los pacientes.

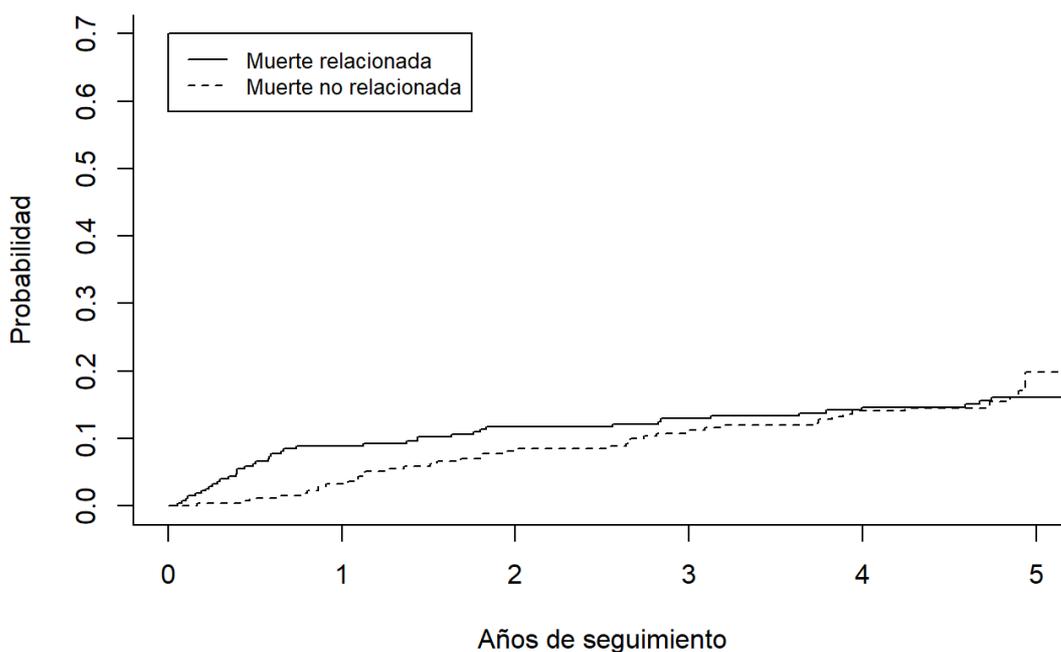
Sobre el total de pacientes a los que se llegó a dar el alta hospitalaria: 277 (69,8%) de los 397 pacientes, los 88 fallecidos en el seguimiento representan un 31,8% (IC95%: 26,6 – 37,5%) de los pacientes con alta hospitalaria o pacientes en seguimiento.

La incidencia acumulada de mortalidad en el seguimiento **no** relacionada con EI fue del 16,2% (45/277, **IC95%: 12,4 – 21,1%**). Esta fue mayor en la sub-cohorte de pacientes con 75 años o más (12,4%, 14,6% y 25,4% respectivamente).

Tasa de mortalidad en el seguimiento relacionada con la EI. La tasa de mortalidad relacionada en el seguimiento fue de **41,8** por 1000 pacientes-año [30,13; 55,94].

En la figura 18 podemos observar como la mortalidad en el seguimiento no se vio influenciada por haber padecido una EI.

Figura 18. Representación de la probabilidad de muerte en el seguimiento relacionada y no relacionada en función de los años de seguimiento



Factores predictivos de mortalidad en el seguimiento asociados a fallecer por una EI. Los factores predictivos que se asociaron con fallecer en el seguimiento por una causa asociada al proceso de EI fueron

- haber tomado antibiótico previo al ingreso,
- la insuficiencia renal aguda durante el episodio, y
- el ser rechazado para cirugía.

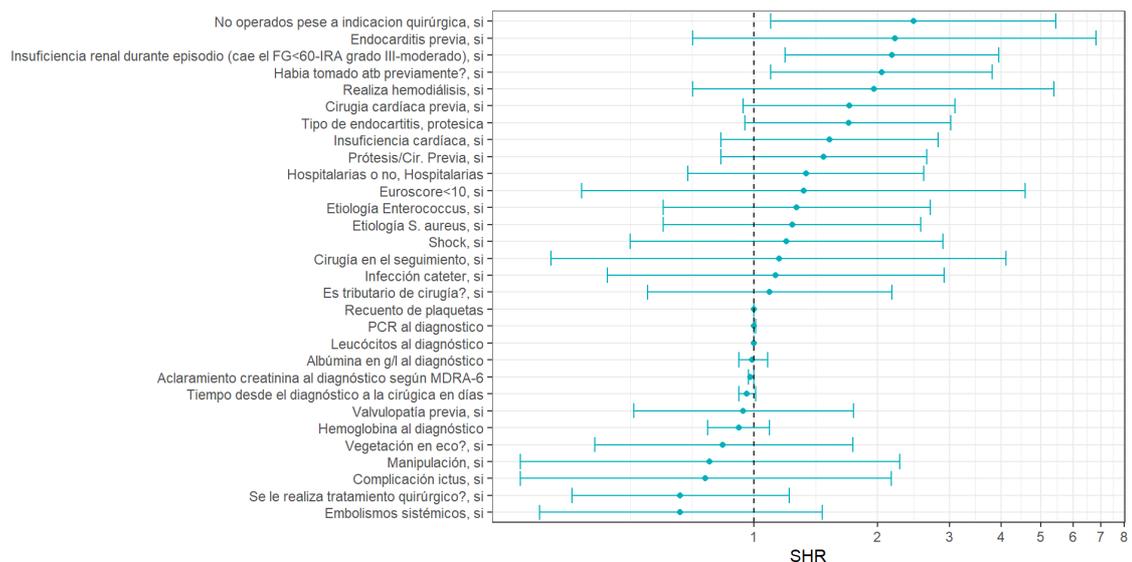
La tabla 28 muestra los Hazard Ratios asociados a mortalidad en el seguimiento relacionada con EI de los factores estudiados, representados mediante el gráfico de Forest plot en la figura 19.

Tabla 28. Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores con el tiempo hasta mortalidad relacionada en el seguimiento, teniendo en cuenta la no relacionada mediante modelos de Fine and Gray.

	No	Si	Hazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Hazard Ratio [IC95%]
Antibiótico previo [n (%)] (n=70)	54 (77,1%)	16 (22,9%)	1,79 [0,96;3,31]	2,05 [1,1;3,81]
Insuficiencia renal aguda [n (%)] (n=65)	47 (72,3%)	18 (27,7%)	2,62 [1,43;4,79]	2,17 [1,19;3,95]
Rechazados para cirugía [n (%)] (n=27)	16 (59,3%)	11 (40,7%)	4,5 [2,19;9,25]	2,45 [1,1;5,45]

¹Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson.

Figura 19. Forest plot de los subhazards ratio ajustados.



La tabla 29 muestra los factores predictivos que se asocian con una mortalidad en el seguimiento basado en el modelo de regresión de Cox. Igual que en el modelo de Fine and Gray, se asoció a mortalidad

- el ser rechazado para cirugía, y
- la insuficiencia renal aguda durante el episodio de EI.

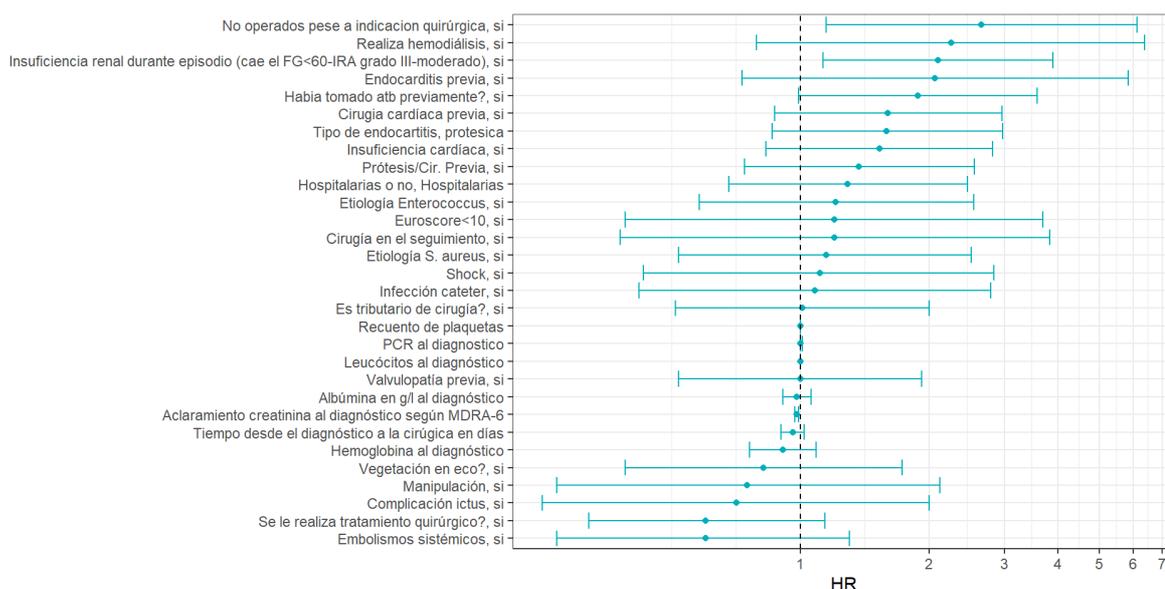
En cambio, el uso de antibiótico previo no se asoció a una mayor mortalidad en el seguimiento.

Tabla 29. Tabla descriptiva de la asociación de algunos factores predictivos con el tiempo hasta mortalidad relacionada en el seguimiento, con un modelo de Cox sobre una causa específica (muerte relacionada)

	No	Si	Hazard Ratio [IC95%]	Ajusted ¹ Hazard Ratio [IC95%]
Antibiótico previo [n (%)] (n=70)	54 (77,1%)	16 (22,9%)	1,72 [0,92;3,23]	1,88 [0,99;3,57]
Insuficiencia renal aguda [n (%)] (n=65)	47 (72,3%)	18 (27,7%)	2,66 [1,44;4,9]	2,1 [1,13;3,89]
Rechazados para cirugía [n (%)] (n=27)	16 (59,3%)	11 (40,7%)	4,85 [2,29;10,3]	2,65 [1,15;6,11]

¹Ajustado por sexo, edad e índice de Charlson.

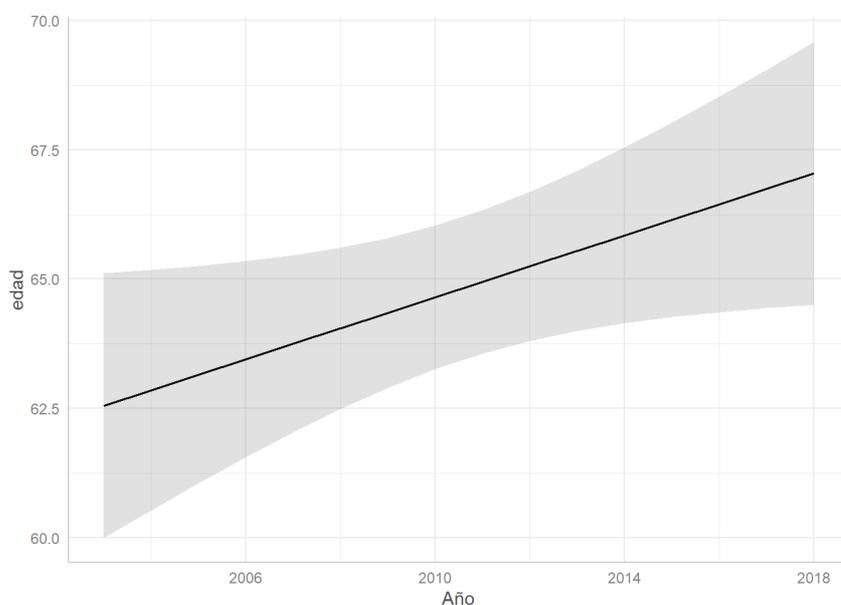
Figura 20. Forest plot de los hazards ratio ajustados.



6.4. Análisis de tendencia

De los pacientes recogidos a lo largo de estos 16 años, se ha realizado un análisis de tendencia de la edad, observando, como podemos ver en la figura 21 que, en estos años, ha habido un incremento de 5 años en la edad media de los pacientes afectados por EI en nuestro hospital.

Figura 21. Modelo lineal de la edad de los pacientes en función del año.



7. Discusión

A nuestro conocimiento, es la primera vez que se aportan evidencias sobre la historia natural de pacientes con un diagnóstico de EI izquierda en nuestra área de salud, evidencias asentadas en una base de datos creada *ad hoc*, lo que ha significado recoger prospectivamente la información por la doctoranda durante 16 años. De hecho, esta tesis doctoral nace cuando la doctoranda era residente de segundo año. Desde entonces hasta ahora, la doctoranda se ha encargado personalmente de revisar las historias clínicas de los pacientes durante su ingreso, y una vez dados de alta hospitalaria.

Los resultados de esta tesis doctoral aportan evidencias sobre la alta incidencia acumulada de mortalidad (intra-hospitalaria y hasta los 5 años del diagnóstico) de pacientes diagnosticados de EI izquierda.

Además, se han identificado diferentes **factores de riesgo asociados al fallecimiento precoz** (mortalidad hasta el alta hospitalaria): i) la adquisición de la EI izquierda asociada al medio hospitalario; ii) *S. aureus* como agente infeccioso; iii) padecer durante el ingreso hospitalario un shock; iv) presentar insuficiencia cardíaca durante el ingreso por EI izquierda; v) presentar insuficiencia renal durante el proceso de EI; vi) una puntuación elevada en el modelo probabilístico de estratificación de riesgo euroSCORE, y vii) haber sido tributario para cirugía, pero rechazado para ésta.

Por el contrario, se han identificado **factores protectores asociados a un menor fallecimiento precoz** (mortalidad hasta el alta hospitalaria): i) a mayor concentración de Hb en el momento del diagnóstico de EI izquierda (valor superior a 10mg/dL), menor riesgo de muerte; ii) haber sido intervenido de la EI izquierda durante su ingreso hospitalario; y iii) que la cirugía realizada por la EI fuese urgente y iv) que la cirugía de la EI izquierda fuese electiva (programada).

Es importante comentar, que **la incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento** (en el grupo de pacientes dados de alta hospitalaria) se asoció a los siguientes factores de riesgo: i) pacientes en hemodiálisis; y ii) pacientes tributarios para cirugía, pero haber sido rechazado para ésta. En cambio, se ha asociado a una **menor mortalidad en el seguimiento (factor protector)**: haber sido operado de la EI izquierda durante el ingreso.

Asimismo, también es importante destacar que la edad media de diagnóstico de EI izquierda, entre los pacientes atendidos en nuestro hospital a lo largo de 16 años, se ha incrementado en 5 años, es decir, el diagnóstico de EI izquierda ocurre actualmente en una población más anciana respecto a hace 2 décadas.

7.1. Mortalidad asociada a Endocarditis Infecciosa izquierda

Los pacientes diagnosticados de EI izquierda tienen una alta probabilidad de fallecer como consecuencia de su endocarditis infecciosa. De hecho, la incidencia acumulada de **mortalidad global** (intra-hospitalaria y durante 5 años de seguimiento tras el diagnóstico) relacionada con la EI izquierda fue del 41,1% (IC95%: 36,3 – 46,0%); y por cualquier causa del 52,4%, (IC95%: 47,5 – 57,3%). Este resultado indica que prácticamente el 80% de las muertes ocurridas en nuestra cohorte están relacionadas directamente con la EI izquierda. En esta línea, hay que comentar que toda la mortalidad intra-hospitalaria estuvo relacionada con el proceso patológico de la EI izquierda.

La incidencia acumulada de mortalidad **intra-hospitalaria** en esta tesis doctoral fue del 30,2% (IC95%: 28,9-34,4%); y **durante el seguimiento** (mortalidad desde el alta hospitalaria hasta 5 años de seguimiento tras el diagnóstico), es decir, mortalidad en el grupo de pacientes que fueron dados de alta hospitalaria, fue del 15,5% (IC95%: 11,7-20,3%) la relacionada al proceso de endocarditis; y por cualquier causa del 31,8%, (IC95%: 26,7-37,5%).

Desde el punto de vista clínico, **las incidencias de mortalidad estimadas: global, intra-hospitalaria y durante el seguimiento**, se pueden entender como un porcentaje de mortalidad importante. Estas cifras son similares a las reportadas por otros autores. Revisando estudios comparables, donde se hayan incluido pacientes afectados de EI izquierda y realizado un seguimiento largo, encontramos dos únicas publicaciones nacionales. Una de ellas, del año 2012 donde se estudiaron 438 episodios de EI izquierda atendidos en el Hospital Vall d'Hebron, se estimó una mortalidad intra-hospitalaria del 29%, una mortalidad en el seguimiento a 5 años del 32% y una incidencia acumulada de mortalidad global a los 5 años del 52% (supervivencia: 48%)⁸⁸. En otra publicación del año 2008, se estudiaron 222 pacientes del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid con diagnóstico de EI, excluyendo los pacientes UDVP. Se estimó una mortalidad intra-hospitalaria del 36%, una incidencia acumulada de mortalidad a los 4 años del 52,4% (supervivencia:

47,6%) con una mortalidad global de 57,7%. En este estudio, únicamente se atribuyeron 3 muertes, de las 49 en el seguimiento, a la EI y fue por recaídas¹⁶⁸. En ambos estudios, la mortalidad intrahospitalaria y al seguimiento es similar a la del estudio presente, siendo ligeramente superior en Madrid. Comparando ambas cohortes, la de este estudio y la de Madrid, en Madrid, presentaron un 7% más de casos de EI por *S. aureus*. Quizá esta sea una explicación para una mortalidad algo superior.

La incidencia de **mortalidad intrahospitalaria** reportada en estudios nacionales, varía entre el 29% y el 35,6%^{39,88,168}. Esta incidencia de mortalidad, a nivel global, se ha mantenido estable en las últimas décadas, pese a haberse observado un aumento del número de pacientes diagnosticados de EI^{38,87,100,169-171}. Este resultado puede estar asociado al envejecimiento de la población. En nuestra área geográfica aumenta cada 4 años un año la esperanza de vida¹⁷². Es decir, a pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, terapéuticas y la disponibilidad de nuevos tratamientos antibióticos, no hemos conseguido disminuir la mortalidad de la EI y una explicación es que afecta cada vez a personas de edad más avanzada, con mayor comorbilidad y un mayor contacto con el medio hospitalario.

En resumen, los resultados aportados en esta tesis doctoral muestran que la incidencia de la mortalidad intrahospitalaria se mantiene estable a pesar del envejecimiento de la población. Por tanto, este resultado se ha de entender como positivo y esperanzador, dado que, a mayor edad de nuestra población, mayor probabilidad de morir simplemente por el hecho de envejecer, de ahí la importancia de los estudios de mortalidad. De igual manera, lo esperable es que, en los próximos años, la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con EI aumente, al incidir cada vez más en pacientes con mayor edad, y sólo se conseguirá disminuir la mortalidad si se actúa sobre los factores tratables o prevenibles, que se asocian a la historia natural de nuestra vida, como el tipo de envejecimiento.

Respecto a evidencias publicadas sobre la **mortalidad en el seguimiento**, de los supervivientes al episodio en pacientes con EI izquierda y con un seguimiento largo atendidos en hospitales europeos, en el año 2020 se publicó un trabajo basado en el registro nacional de salud de Dinamarca, que incluyó 1767 pacientes intervenidos por EI. Se estimó una incidencia acumulada de mortalidad a 5 años del 36,4% en pacientes menores a 60 años, del 54,7% en pacientes entre 60 y 74 años y del 64,6% en pacientes mayores de 74 (≥ 75) años⁸⁹. En nuestra cohorte, las incidencias acumuladas de mortalidad a 5 años fueron del 22,3%, 27,0% y 55,2%, respectivamente. Si bien, en este estudio la mortalidad

intrahospitalaria fue inferior a la mortalidad intrahospitalaria de nuestro estudio (6,4%, 13,6%, 20,3% vs 25,8%, 27,6% y 39,6%), la mortalidad en el seguimiento de los supervivientes, es mucho superior a la mortalidad de nuestra cohorte, en todos los grupos de edad. Podríamos decir que, en esta población danesa, la cirugía no mejoró el pronóstico de los pacientes a largo plazo, en comparación con los pacientes de nuestra cohorte, lo que viene a confirmar que los pacientes con edad avanzada y comorbilidad, han de ser muy bien valorados antes de someterlos a una cirugía de estas dimensiones, que podría no cambiar su pronóstico. Otra publicación del año 2022, sobre un estudio realizado en diferentes centros de Dinamarca, sub cohorte del estudio POET, donde se incluyeron únicamente los pacientes no intervenidos y con tratamiento médico por EI izquierda, la incidencia acumulada de mortalidad global a 3 años fue del 25,1% ¹⁷³. En este estudio se incluyeron pacientes muy seleccionados además de incluir pacientes con EIDC, y tuvieron un seguimiento menor en 2 años respecto a nuestro estudio. Esto podría explicar esta menor incidencia estimada de mortalidad en el seguimiento.

Ahora bien, en ninguno de estos 2 estudios mencionados, los autores reportaron si la mortalidad en el seguimiento estaba asociada directamente con el proceso de endocarditis. Por tanto, la incidencia de mortalidad relacionada con EI izquierda en el seguimiento (objeto de estudio de esta tesis doctoral) solo se puede inferir. Esto también podría explicar en parte el porqué de las diferencias en la incidencia de mortalidad reportadas entre los diferentes trabajos.

En un trabajo publicado en el año 2017 en pacientes del registro nacional de California y Nueva York, se estimó una incidencia de **mortalidad global** a 5 años de 52,9% (IC95%: 52,5-53,3%)⁸⁷, una incidencia similar a la estimada en esta tesis doctoral, pero a diferencia de nuestra cohorte, en este estudio se incluyeron pacientes con EI derechas, por lo que se esperaba una menor mortalidad global. Que este porcentaje sea tan elevado se podría explicar porque el número de pacientes con EIAMH y con EI por *S. aureus* era mayor respecto a nuestra cohorte. En otra cohorte australiana de 163 pacientes publicada en 2020 la mortalidad global a 5 años fue del 56% (IC95%: 46,0-64,9%) y a 10 años de 44% (95% CI 36.4-59.7%)¹⁷⁴, un valor mucho más inferior a la de nuestra cohorte, por tratarse únicamente de pacientes con EI mitral. Otra publicación en 2018 de una cohorte brasileña de solo 88 pacientes donde se incluyeron pacientes con EI operados, se estimó una mortalidad global a 10 años del 20,5%¹⁷⁵. Este porcentaje tan bajo, probablemente pueda explicarse porque la edad media de estos pacientes fue de 50,9 años (DE:

16,5 años), mientras que la edad media de nuestra cohorte fue de 64,8 años (DE: 14), casi 15 años más.

7.2. Factores predictivos asociados a mortalidad por Endocarditis Infecciosa Izquierda

7.2.1. La edad

Cómo era de esperar la mortalidad estimada en este trabajo estuvo relacionada con la edad, a mayor edad más probabilidad de morir. Actualmente, está bien establecido que la edad es un factor de riesgo para morir si se padece una EI. Así lo reflejan la mayoría de los estudios de mortalidad revisados ^{96,97,104,109,111,119,176–179}, independientemente de si el paciente con EI ha sido operado ^{71,73,76,93,108,180}.

La tasa de mortalidad por cualquier causa entre el grupo de pacientes ≥ 75 años fue de 382,7 pacientes por 1000 pacientes-año [IC95%: 303,9; 473,0], triplicando casi la tasa de mortalidad del grupo de pacientes < 65 años y doblando la tasa del grupo de pacientes de 65 a 74 años. De igual manera, la tasa de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ≥ 75 años también fue mayor que en los estratos de edad.

La tasa de incidencia de **mortalidad intrahospitalaria** estimada en esta tesis doctoral en el estrato de pacientes ≥ 75 años (39,6%), está en línea con la reportada por otros autores. En el año 2010 se publicó un estudio con 770 episodios en 736 pacientes, recogidos en 3 hospitales del estado Español, episodios de EI izquierdas, reportándose una tasa de mortalidad entre los pacientes mayores de 72 años del 36%¹⁸¹, similar a la nuestra.

La mortalidad en pacientes con EI y edad avanzada (≥ 75 años) está asociada a una mayor comorbilidad ^{181–185}. Son pacientes con un mayor contacto con el medio hospitalario, por ello son el grupo de pacientes con mayor incidencia de EIAMH ^{143,150,182,184}. Estos pacientes son rechazados para la cirugía con mayor frecuencia ^{150,181–183,185}. En nuestra cohorte, los pacientes ≥ 75 años, presentaron mayor comorbilidad en relación con los otros dos estratos de pacientes más jóvenes (< 65 años y entre 65 y 74 años): i) mayor índice [media (DE)] de Charlson: 3,47 (2,37) vs 2,22 (2,44) y 2,55 (1,87), respectivamente; ii) mayor número de pacientes con EIAMH: 39,6% vs 28,2% y 36,6%, respectivamen-

te; y iii) fueron rechazados con más frecuencia para realizar un tratamiento quirúrgico: 32,4% vs 14,1% y 10,6%, respectivamente). Estos resultados ilustran la mayor mortalidad en este grupo (pacientes ≥ 75 años). Diferentes estudios concluyeron que entre los pacientes de edad avanzada con EI, el tratamiento quirúrgico es más beneficioso que el tratamiento médico^{68,93,115,143}, presentando una supervivencia similar a los pacientes jóvenes operados¹⁵⁰, aunque estos resultados han de ser interpretados con cautela.

En la actualidad, no se dispone de guías de práctica clínica que orienten de cómo manejar a un paciente anciano diagnosticado de EI. Las últimas guías publicadas sobre la Endocarditis incluyen un apartado sobre la EI en pacientes con edad avanzada donde se limita a dar recomendaciones sobre mejorar su situación funcional y nutricional, antes de la cirugía⁴. En esta línea, los diferentes cuestionarios que ayudan a calcular la probabilidad (riesgo) de morir tras la cirugía cardíaca tampoco ayudan a los médicos a cargo de este grupo de pacientes. Las puntuaciones de estos cuestionarios son útiles para el manejo del paciente anciano sano, pero no sirven para el paciente anciano frágil¹⁵⁴. Una posible solución para mejorar el manejo de esos pacientes y, en consecuencia, mejorar su supervivencia, sería incluir en los equipos hospitalarios de EI un especialista en geriatría. Esta recomendación: incluir un geriatra en el “Endocarditis Team”, ya ha sido propuesta por otros autores^{93,141,148,154,155,186}, incluso también en las últimas guías de la ESC⁴, El médico geriatra ayudaría durante el ingreso realizando una valoración geriátrica integral para prevenir y tratar las complicaciones relacionadas con la edad (delirium, deterioro funcional, situación nutricional, deterioro cognitivo...) que son causa de mortalidad, independientemente del motivo del ingreso. Esta actividad repercute directamente en la toma de decisiones en relación sobre cuál es el mejor tratamiento que ofrecer a estos pacientes ancianos.

Como en la mortalidad intrahospitalaria, la tasa de **mortalidad en el seguimiento** de los pacientes con edad avanzada (≥ 75 años) por cualquier causa también fue elevada: 178,1 por 1000 pacientes-año [IC95%: 124,8; 243,7]. Esta tasa de mortalidad duplica la del grupo de pacientes de 65 a 74 años y triplica la tasa del grupo de pacientes < 65 años. En un estudio publicado en el año 2021, en donde se incluyeron 258 pacientes del registro nacional de Dinamarca, con un primer episodio de EI aórtica e intervenidos, y con un seguimiento de hasta 10 años, el 18,6% (n=48) de los pacientes eran ≥ 75 años. De éstos, un 77,1% fallecieron durante el seguimiento (el doble que los pacientes < 61 años)¹⁸⁷. Dada la dificultad, desde un punto de vista clínico, de poder implicar factores acontecidos durante el ingreso como factores de riesgo de mortalidad a largo plazo, hace que la edad

por sí misma sea un factor determinante: a mayor edad, menor esperanza de vida. A ello, hemos de tener en cuenta que en nuestro estudio se observó un incremento de 5 años en la edad media para debut de una EI. Otros autores también han reportado esta tendencia ^{5,38,87,188-190}. Como hemos comentado en párrafos anteriores, esta tendencia no ha ido acompañada de un aumento de la mortalidad ^{38,87,100,169-171}. Ahora bien, como se ha comentado previamente, sería esperable observar un aumento de ésta en los próximos años, al tratarse de pacientes de edad cada vez más avanzada y con mayor comorbilidad,

7.2.2. Endocarditis infecciosa asociada al medio hospitalario (EIAMH)

La adquisición de la EI en nuestra cohorte fue mayoritariamente comunitaria (63%). Sólo en una tercera parte de nuestros pacientes (34%) se asoció al medio hospitalario, siendo un 13,9% nosocomial y un 20,2% nosohusial. Este porcentaje es algo superior al publicado por otros autores españoles, quienes estimaron un porcentaje de EIAMH entorno al 28,4% ¹⁹¹ y el 24,1% -no incluyó pacientes con EI protésica precoz- ¹⁹². En un estudio multicéntrico de la “International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study” (ICE-PCS), publicado en el año 2009, el porcentaje de EIAMH de los centros europeos se sitúa en torno al 30%, mientras que los centros americanos en torno al 50% ¹⁹³. Este resultado tan discordante entre centros europeos y americanos puede ser explicado por las condiciones epidemiológicas intrínsecas a cada país y por las diferentes definiciones usadas para diagnosticar una EIAMH.

Se ha definido una EIAMH como nosocomial aquella que inicia la clínica tras 48 a 72 horas después el ingreso hospitalario, y como nosohusial aquella que inicia la clínica tras 30 días o hasta 8 semanas o 6 meses después de realizado un tratamiento endovenoso ambulatorio o procedimiento invasivo. La extensión a 6 meses, se hace más evidente en las publicaciones tras el estudio publicado de Ben-Ami *et al* ¹⁶³ en el año 2004. Estos autores establecieron como EIAMH a aquella adquirida 72h tras el ingreso hospitalario o a un intervencionismo 8 semanas antes. El resto de los pacientes con antecedentes de un ingreso previo, se los estratificó de 6 meses en 6 meses, observando que, en el grupo de los primeros 6 meses tras el ingreso, la incidencia de pacientes con EI era muy elevada, y causada por microorganismos similares a los pacientes clasificados como EIAMH. Ante estos resultados, sugirió considerar el extender la definición de EIAMH a aquellos pacientes con relación hospitalaria hasta 6 meses antes del proceso de EI. En el protocolo de nuestro estudio aprobado por el Comité de Ética de la Investigación, se consideró como

EIAMH nosocomial a aquellos pacientes que iniciaron la clínica tras 48 horas del ingreso y como EIAMH nosohusial a aquellos pacientes que iniciaron la clínica desde 48 horas hasta 6 meses tras haber realizado un procedimiento invasivo (véase apartado 5.6.1 en Pacientes y Métodos).

La EIAMH se asoció a una mayor **mortalidad intrahospitalaria** (AOR 2,32; 95% CI: 1,45-3,72). De igual modo que en el apartado anterior, otros autores han reportado que la mortalidad en el grupo de pacientes con EIAMH se asoció a una edad avanzada ^{194,195}, a pacientes con comorbilidades (pacientes con una relación más estrecha con el ambiente hospitalario), y a pacientes que fueron rechazados más frecuentemente para la cirugía ^{191,192}. Entonces, no es de extrañar, que la mortalidad en este grupo de pacientes con EIAMH se sitúe entre el 25% y el 50%^{191,192}. Datos de nuestro grupo situaban este porcentaje en casi el 50% ¹⁹⁶. Por otro lado, llama la atención que de todos los artículos revisados por la doctoranda sobre factores que se asocian a mortalidad en la EI, la EIAMH se asoció a una mayor mortalidad en solo cuatro de ellos, publicaciones relativamente recientes: estudios unicéntricos publicados en el año 2011 [Férrandez-Hidalgo et al ⁸⁸] y el año 2018 [Chirio et al ¹¹⁹], y estudios multicéntricos publicados en el 2012 [Kiefer et al ⁹⁶] y 2016 [Park et al ⁸⁶].

La EIAMH es una entidad cuya incidencia ha aumentado en los últimos años y se espera que siga esta tendencia ^{197,198}. Dado el mal pronóstico de este tipo de EI, es necesario intensificar las estrategias de asepsia a la hora de realizar cualquier procedimiento intervencionista.

7.2.3. Agentes infecciosos

En nuestra cohorte, los estreptococos fue el grupo de bacterias más prevalente, siendo el agente causal en un 34,5% de las EI. Este porcentaje fue similar entre los tres grupos de edad estudiados (<65 años, entre 65 y 74 años, y ≥75 años). Después, los estafilococos son el otro grupo de bacterias prevalente, causante del 32,2% de las EI. El *S. aureus* fue la bacteria más prevalente dentro de este grupo, causante del 19,1% de las EI. Aunque en nuestro estudio, el grupo de bacterias estreptococos fue ligeramente más prevalente que el grupo de estafilococos, esto difiere con otras publicaciones, en donde los estafilococos fue el grupo de bacterias más prevalente. De hecho, en la cohorte del ICE-PCS, los grupos de bacterias más prevalentes fueron el de estafilococos causante del 42%, estreptococos del 29% y enterococos del 10% de EI ¹⁹⁹. En un trabajo publicado en el

año 2020, en pacientes con EI de un hospital del área metropolitana de Barcelona (Hospital Universitario Vall d'Hebron, HUVH) [Escolà-Vergé et al ²⁰⁰], también encontraron que los grupos de bacterias más prevalentes fueron el de estafilococos (41,2% causante de las EI), estreptococos (29,7% de las EI) y enterococos (18,4% de las EI). Una posible explicación a esta diferente distribución de los agentes causantes de las EI estaría en que el porcentaje de pacientes con una EIAMH es menor en nuestro estudio (65,8% en HUVH vs 34% en nuestro estudio). Aunque en la cohorte del ICE-PCS, los autores no muestran esta cifra, si comentan que en un 27% de los pacientes, había habido un procedimiento invasivo en los 60 días previos y que un 9% de los pacientes, tenía un acceso venoso crónico.

El *S. aureus* es uno de los microorganismos más comunes y agresivos causantes de la EI. En nuestro trabajo, tanto la **mortalidad global** relacionada con la EI izquierda (ASHR 1,44; 95% CI: 1,01-2,07), como la **mortalidad intrahospitalaria** (AOR 2,09; 95% CI: 1,23-3,56), se asoció a este agente infeccioso en concreto. Este resultado está en línea con otros autores del estado español, en donde *S. aureus* también se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria: [Fernández-Hidalgo et al ⁸⁸ y Gálvez-Acebal et al ³⁹] en 2012 con 438 pacientes y en 2010 con 705 pacientes. Asimismo, está en línea con resultados reportados por autores extranjeros. En una cohorte portuguesa de 134 pacientes de un hospital sin cirugía cardíaca, publicada en el año 2020, también asociaron la EI por *S. aureus* a una mayor mortalidad hospitalaria ¹¹⁴. En un estudio francés con 6235 pacientes publicado en 2019, basado en su registro nacional, la mortalidad se asoció a los pacientes con EI por *S. aureus*, por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Candida* ¹⁰⁹. El *S. aureus* también está asociado a una mayor mortalidad tanto en el grupo de EVP como en el grupo de EVN en un estudio publicado en 2013 sobre cohorte de 513 pacientes de un registro japonés ¹⁰⁴. Dado el mal pronóstico de la EI por *S. aureus*, estar infectado por *S. aureus* es uno de los parámetros incluidos en varias escalas de puntuación para calcular el riesgo quirúrgico en los pacientes con EI que tienen criterio quirúrgico ^{73,86}.

En nuestro estudio, la EI por *S. aureus* sensibles a meticilina fue más prevalente entre los pacientes más jóvenes (<65 años) respecto a los otros grupos de mayor edad (de 65 a 74 años y ≥75 años): 20,4%, 13,8% y 13,5%, respectivamente. En cambio, el número de pacientes con EI por *S. aureus* resistente a meticilina (2,5%) fue más frecuente entre los pacientes mayores de 65 años: 1,2%, 4% y 2,7%, respectivamente, probablemente porque son estos los que están más en contacto con el medio hospitalario. Resultados similares encontramos en otro estudio publicado ¹⁴³.

Los enterococos fueron el tercer grupo de bacterias causantes de EI. Un 14,9% de éstas fue causado por estos agentes infecciosos, resultados esperados de acuerdo con publicaciones previas ^{199–202}. No observamos diferencias entre los diferentes grupos de edad estudiados (<65 años, entre 65 y 74 años y ≥75 años): 14,4%, 13% y 16,2%, respectivamente. Se ha reportado que el número de EI por estreptococos está en aumento ^{200,202,203}, principalmente en pacientes de edad avanzada y con comorbilidad. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, no se ha observado una mayor mortalidad entre los pacientes con EI por enterococos ^{200,201,203}.

Diferentes publicaciones han asociado la EI por enterococos a neoplasia de colon como puerta de entrada de la infección ^{204–208}. En nuestra cohorte, de los 59 pacientes con EI por *Enterococcus spp*, se realizó un estudio endoscópico en 14 (23,7%) de ellos, y en 2 de ellos se diagnosticó una neoplasia. Ante esta posible asociación, desde una perspectiva clínica, se debería recomendar, o al menos valorar, la realización de un estudio endoscópico a todo paciente con EI por *Enterococcus spp* que no tengan una puerta de entrada clara. En cambio, en los pacientes con bacteriemia por *S. gallolyticus*, está bien establecida la indicación de realizar un estudio endoscópico ya que esta se asocia a neoplasia de colon²⁰⁹.

7.2.4. Complicaciones clínicas

Es de esperar que los pacientes con EI puedan presentar complicaciones clínicas a lo largo del ingreso, debidas a la EI o a su tratamiento, y que por ello vayan a presentar un peor pronóstico. En nuestro estudio, el shock (AOR 8,56; 95% CI: 5,02-14,98), la insuficiencia cardíaca (AOR 2,04; 95% CI: 1,31-3,18) y la insuficiencia renal (AOR 2,74; 95% CI: 1,73-4,33) desarrolladas durante el ingreso del proceso de EI se asociaron a una mayor **mortalidad intrahospitalaria**. Estas asociaciones también ha sido reportadas en otros estudios ^{109,112–114}.

Los pacientes que se complicaron durante el ingreso con shock séptico o cardiogénico y con insuficiencia cardíaca, presentaron una distribución similar entre los grupos de edad. Generalmente, estos pacientes se ven precipitados a una cirugía emergente, llegando a la mesa de quirófano en peores condiciones.

La insuficiencia renal fue más prevalente entre los pacientes con más de 74 años (25,2%, 32,5% y 39,6% respectivamente). Al igual que los pacientes con shock o con insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal aguda complica el manejo de los fármacos, así como el estado hemodinámico del paciente.

Es por ello que estas tres comorbilidades puntúan, de diferente manera, en escalas de valoración de riesgo de mortalidad temprana en pacientes intervenidos por EI ^{73,74,76,86}.

7.2.5. Tratamiento quirúrgico de la EI

Del total de 397 pacientes de nuestra cohorte, 306 (77,1%) pacientes presentaban indicación para cirugía, de los cuales fueron operados 218 (54,9%) y rechazados para ser intervenidos a 72 (18,1%) pacientes, pese a tener indicación quirúrgica. La causa principal para considerar rechazar a un paciente como candidato a cirugía fue el riesgo quirúrgico (30,6%): en pacientes de ≥ 75 años: 32,4% vs el 14,1% de los pacientes < 65 años y el 10,6% de los pacientes entre 65 y 74 años.

El ser **rechazado para cirugía** de la EI se asoció con una mayor **mortalidad global** (ASHR 2,62; 95% CI:1,81-3,81), **mortalidad intrahospitalaria** (AOR 3,33; 95% CI:1,86-6,03) y **mortalidad en el seguimiento por cualquier causa** (AHR 2,32; 95% CI: 1,23-4,36). Las guías recomiendan plantear la cirugía cardíaca en el paciente con EI e insuficiencia cardíaca, una infección no controlada o como prevención de embolismos⁴. Entonces es lógico que estos pacientes tengan un peor pronóstico, sobre todo si finalmente no son intervenidos y es así en la mayoría de estudios de mortalidad publicados.

Resultados similares fueron publicados en el año 2019 de la cohorte GAMES de 3120 pacientes, donde también se asoció que ser rechazado para la cirugía de EI aumentaba el riesgo de morir durante el ingreso (AHR 1,36; 95% CI:1,16-1,58)⁹³.

Los pacientes con indicación quirúrgica por EI en nuestro centro, fueron y son evaluados en un comité de expertos que utiliza el EuroSCORE ⁶⁹ para medir el riesgo quirúrgico. El valor de EuroSCORE logístico más elevado, se encontró entre los pacientes ≥ 75 años. La edad es uno de los ítems que se puntúa en esta escala. Aunque el EuroSCORE se creó para calcular el riesgo quirúrgico en la cirugía coronaria de bypass y la cirugía valvular, ayuda a predecir el riesgo quirúrgico en la cirugía valvular de la EI. De hecho, una pun-

tuación elevada del EuroSCORE se ha asociado a una mayor mortalidad relacionada con EI en diferentes estudios ^{71,121,177,210}.

Las guías Europeas previas²⁷ recomiendan utilizar el “De Feo-Cotrufo score” ⁷⁴ para evaluar el riesgo de muerte frente a EI nativas, recomendación que ha desaparecido en las guías vigentes. Es importante comentar que en la última década han aparecido diferentes escalas de evaluación diseñadas para medir el riesgo de muerte temprana tras una cirugía por EI. En el año 2017 se publicó un trabajo en donde se comparaba 4 escalas de valoración de riesgo de muerte entre pacientes con EI ⁷⁹. Este trabajo concluyó que las escalas de valoración STS-IE score ⁷⁶ y la escala PALUSE ⁷¹ tienen una óptima discriminación y adecuada calibración, recomendando que se debería considerar usar estas escalas para medir el riesgo quirúrgico en pacientes con EI que necesitan ser intervenidos.

Contrariamente y como era de esperar, el **ser operado por EI** se asoció a una **menor mortalidad global** (ASHR 0,58; 95% CI: 0,42-0,81), **intrahospitalaria** (AOR 0,53; 95% CI:0,33;0,83) y **mortalidad en el seguimiento por cualquier causa** (AHR 0,58; 95% CI:0,37;0,91). Este resultado es concordante con lo publicado por otros autores ^{67,94,96,109,114,120,121}.

En nuestro estudio, de los 218 pacientes intervenidos, al 13,8% (n=30) se les realizó una **cirugía emergente**, siendo mayoritariamente pacientes ≥ 75 años (20,5% vs 13,6% en pacientes < 65 años y 10,5% entre pacientes de 65 y 74 años). Al 61% (n=133) se les realizó una **cirugía urgente**, siendo mayoritariamente pacientes < 65 años (66% vs 57,9% pacientes entre 65 y 74 años, y 53,9% pacientes ≥ 75 años). Al 25,2% (n=55) de pacientes se les realizó una **cirugía electiva**, siendo mayoritariamente en pacientes entre 65 y 74 años (20,4% vs 31,6% pacientes < 65 años y 25,6% pacientes ≥ 75 años). La cirugía emergente no se asoció a una mayor mortalidad, aun siendo realizada principalmente entre los pacientes más ancianos. Este resultado requeriría de un análisis más específico para conocer qué causas empujaron a realizar la cirugía emergente y en qué condiciones se encontraban estos pacientes en el momento de la cirugía, antes de pensar que este resultado es debido al tamaño muestral.

En nuestro estudio, el tiempo a la cirugía actuó como un factor protector, ya que aquellos pacientes sometidos a una **cirugía urgente** (o temprana) (AOR 0,4; 95% IC: 0,17-0,98) presentaron una menor **mortalidad intrahospitalaria**. La mayoría de estudios publicados sobre mortalidad en el momento de la cirugía, concluyeron que presentan una mayor su-

pervivencia aquellos pacientes sometidos a una cirugía temprana en comparación con los sometidos a una cirugía tardía^{112,119}. Por el contrario, en un estudio publicado en el año 2018 sobre 502 pacientes del registro italiano, los autores no observaron este beneficio de realizar una cirugía temprana¹²². En este estudio, se incluyeron pacientes sometidos también a una cirugía emergente en el grupo de cirugía temprana. Teniendo en cuenta que las condiciones clínicas de estos pacientes en la mesa de quirófano son críticas, esto podría ayudar a explicar este resultado discrepante.

A diferencia con otros autores, llama la atención que los pacientes sometidos a una **cirugía electiva** también presentaran una menor **mortalidad global asociada a EI** (ASHR 0,41; 95% CI: 0,18-0,92) e **intra-hospitalaria** (AOR 0,25; 95% IC: 0,08-0,7). Esto podría deberse quizá a que estos pacientes, si sobreviven al proceso inicial de EI, es cuando son sometidos a cirugía en situaciones de mayor estabilidad. No obstante, este resultado merece ser estudiado en más profundidad.

7.2.6. Anemia

La concentración plasmática de Hb (a mayor concentración) fue un factor protector independiente asociado a menor **mortalidad global** relacionada con EI (ASHR 0,9; 95% CI: 0,82-0,99) e **intra-hospitalaria** (OR 0,87; 95% CI: 0,76-0,99). Los valores de la concentración plasmática de Hb por grupos de edad fueron similares en los tres grupos con una mediana de 10g/dL. Si se toma esta concentración (10g/dL) como referente, los pacientes con EI y una hemoglobina por encima de 10g/dL, presentaron un menor riesgo que fallecer que aquellos con unos niveles de hemoglobina menor. En la revisión realizada para la publicación de esta tesis doctoral, únicamente en el estudio sobre pacientes de la cohorte POET, donde se incluyeron pacientes no intervenidos, publicado en el año 2021, encontraron que la anemia moderada-severa (valores por debajo de 10g/dL) en la visita basal se asociaba a una mayor mortalidad a los 6 meses y a los 3 años del seguimiento tras el episodio de EI (tanto en el análisis bivariado como multivariado)¹⁷³. De hecho, no es de extrañar encontrar anemia en un paciente con EI, ya que se trata de un proceso infeccioso/inflamatorio.

De igual manera, la anemia se ha asociado a un peor pronóstico en pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, por lo que las guías para el manejo de la insuficiencia cardíaca recomiendan optimizar la hemoglobina¹⁶⁵. Por otro lado, los pacientes con anemia que van a ser sometidos a cirugía mayor presentan un peor pronós-

tico ²¹¹. Es por lo que actualmente existen consultas especializadas en anemia preoperatoria. Ante este escenario, no deja de llamar la atención que en EI no haya más estudios publicados que aporten evidencias sobre la implicación de la anemia en la evolución de estos pacientes. Desde una perspectiva clínica, está claro que mejorar los niveles de hemoglobina en estos pacientes, mejoraría su pronóstico.

7.3. Protocolo actual asistencial para el manejo de endocarditis infecciosa

En nuestro centro, el comité de Endocarditis Infecciosa, ha elaborado y revisa de manera periódica un documento (una guía de práctica clínica) de consenso entre los diferentes miembros del comité sobre el manejo de los pacientes con EI.

Los resultados presentados de esta tesis doctoral han llevado a la doctoranda, miembro de este comité de Endocarditis Infecciosa, a proponer la introducción de los siguientes cambios (resaltados en negrita) en forma de lista de verificación ('checklist'):

Evaluación inicial de un paciente con sospecha de EI:

- ✓ Estudio de factores predisponentes (cardiopatía valvular, UDVP, DIC o material protésico implantado) y maniobras invasivas o de riesgo realizadas en los **6 últimos meses**.
- ✓ Estudio de la presencia de signos y síntomas de EI (fiebre, síndrome constitucional, soplo nuevo, insuficiencia cardíaca, lesiones cutáneas o fenómenos embólicos).
- ✓ Analítica completa: Hemograma, coagulación, **estudio de anemia**, glucemia, función renal, ionograma, sedimento de orina y PCR.
- ✓ Estudio microbiológico completo y otra serie de hemocultivos en pacientes que han recibido antibioterapia previa.
- ✓ Realización de ECG al ingreso y cada 24-48 horas durante el ingreso.
- ✓ Realización de radiografía de tórax al ingreso.
- ✓ Realización de ecocardiografía transtorácica en las 48 horas tras la sospecha diagnóstica. Repetir estudio ecocardiográfico tras 5-7 días, si la sospecha clínica

ca es elevada y la ecocardiografía negativa. Plantear ecocardiografía transtorácica si ETT no presenta buena calidad o en caso de prótesis valvular.

- ✓ Realización de 18F-FDG PET-TC en los casos de sospecha clínica elevada, con estudio ecocardiográfico negativo y en pacientes portadores de prótesis valvular o dispositivo intracardíaco. Considerar si no es posible, realizar cardioTC o cardio RMN.
- ✓ Tratamiento antibiótico empírico o según resultado de hemocultivo. Valorar alergias medicamentosas y ajustar a la función renal y hepática.
- ✓ Tratamiento anticoagulante con heparina sódica en pacientes con indicación de anticoagulación. En casos de complicaciones neurológicas, parar anticoagulación temporalmente.
- ✓ **En los pacientes mayores de 65 años, solicitar valoración por especialista para realizar una valoración geriátrica integral.**

Si el paciente cumple criterios para el diagnóstico de EI según los criterios modificados de la Sociedad Europea de Cardiología 2023⁴ requería el siguiente **control clínico diario**:

- ✓ Evaluación clínica: signos de insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco, fenómenos embólicos, clínica neurológica o toxicidad a fármacos.
- ✓ **Control analítico semanal o según criterio médico (fiebre persistente, deterioro de la función renal al ingreso, fármacos nefrotóxicos).**
- ✓ **Mantener niveles de hemoglobina por encima de 10mg/dL. Valorar tratamiento según estudio de anemia al ingreso.**
- ✓ Criterios de respuesta al tratamiento: afebril y negativización de hemocultivos de control. Si persiste o reaparece la fiebre descartar: flebitis, infección nosocomial, embolismos sépticos o abscesos perivalvulares, fiebre medicamentosa. Realizar nuevos hemocultivos.
- ✓ Hemocultivos de control: tras 7 días de tratamiento o a las 48-72 horas si microorganismo causante es *S. aureus*. 48 horas tras finalizado el tratamiento y al mes.
- ✓ Ecocardiografía de control: tras 7-10 días de tratamiento y al finalizarlo. Si aparecen complicaciones (fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, trastorno del ritmo). ETE si la calidad de la imagen es mala o el riesgo de complicaciones es elevado (prótesis valvular, sepsis por estafilococo o aparición de BAV).
- ✓ Ecografía abdominal a todos los pacientes como despistaje. Realizar TC abdominal si presenta signos o síntomas abdominales.

- ✓ TC o RMN cerebral solo si aparece clínica neurológica.
- ✓ **Endoscopia digestiva si el microorganismo causante es *Enterococcus faecalis* sin clara puerta de entrada o *S. gallolyticus*** en todos los casos.
- ✓ Presentar en el comité de Cirugía Cardíaca si el paciente tiene criterios quirúrgicos.
- ✓ Plantear tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) si el paciente tiene criterios.
- ✓ Al alta control clínico, hemocultivo y ecocardiografía en un mes.

7.4. Limitaciones

Una de las limitaciones está en el diseño observacional del estudio: cohorte prospectiva. Esto podría sobreestimar o infraestimar los resultados obtenidos. Esta limitación se ve minimizada por el hecho que, aunque hace casi 20 años que se escribió el protocolo y se diseñó la base de datos, ésta estuvo disponible antes de incluir el primer paciente. Además, es importante comentar que la información introducida en la base de datos se llevó a cabo por la doctoranda a tiempo real a lo largo de todos estos años, garantizado así la calidad de la información recogida.

Otra limitación está en que se trata de un estudio unicéntrico, un estudio llevado a cabo en una sola área geográfica. Esto puede limitar la generalización de los resultados a otras áreas geográficas.

El Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, es un hospital terciario, y de referencia para la cirugía cardíaca. Esto puede significar haber incluido a un mayor número de pacientes más complejos (posible sesgo de selección). Ello puede limitar la extrapolación de los resultados a áreas de la población en donde no se disponga de un hospital de referencia para la cirugía cardíaca.

Si bien, un periodo largo de inclusión y de seguimiento podría relacionarse con una mayor variabilidad relacionada con la calidad del dato recogido. Asimismo, durante este periodo de casi 20 años diferentes guías de práctica clínica fueron publicadas, haciendo diferentes recomendaciones en cuanto a la profilaxis, el diagnóstico y el manejo de los pacientes con EI. Consideramos que esta posible limitación está minimizada por el hecho que la doctoranda ha sido la responsable de la base de datos, de su custodia y de la

adaptación a las guías. Asimismo, la doctoranda ha sido la responsable de seguir a los pacientes y la responsable de incluir la información en la base de datos analizada.

8. Conclusiones

1. La endocarditis infecciosa que afecta a las válvulas izquierdas del corazón presenta una incidencia acumulada de mortalidad aguda (intrahospitalaria) y a cinco años del diagnóstico elevada. Estas tasas de mortalidad son similares a la reportadas en otros hospitales del estado español y de países desarrollados.

2. La edad es un factor de riesgo determinante para la mortalidad aguda (intrahospitalaria) y a cinco años del diagnóstico de una endocarditis infecciosa que afecta a las válvulas izquierdas: a mayor edad, mayor riesgo de fallecer. El grupo de pacientes con endocarditis infecciosa que afecta a las válvulas izquierdas y edad avanzada presenta una incidencia acumulada de mortalidad que duplica la de los pacientes de edad media y triplica a la de los pacientes más jóvenes.

Es probable que factores asociados al paciente anciano ingresado (polifarmacia, fragilidad, deterioro funcional, delirium, ...) incidan sobre la mortalidad. Ello hace que el papel del geriatra dentro del equipo médico que controla a estos pacientes sea primordial. La valoración geriátrica de un paciente anciano debe ser llevada a cabo por un médico geriatra, siendo éste el médico con mayor conocimiento y experiencia para establecer las estrategias de prevención de las complicaciones asociadas al paciente anciano ingresado. La inclusión de un geriatra en el equipo médico de pacientes ancianos ingresados en hospitales terciarios debería ser un hecho.

3. Los pacientes con endocarditis infecciosa asociada al medio hospitalaria, así como los pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus*, presentaron la mayor incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria. Es prioritario intensificar las técnicas de asepsia en cualquier procedimiento intervencionista.

4. La insuficiencia cardíaca, el deterioro de la función renal y el shock son factores de riesgo asociados a un peor pronóstico durante el ingreso, es decir, a una mayor mortalidad de los pacientes con una endocarditis infecciosa. Dado que la insuficiencia cardíaca y el deterioro de la función suelen ser complicaciones intrínsecas al paciente anciano en el momento del ingreso; y al shock también es una complicación multifactorial intrínseca a estos pacientes, es difícil poder establecer estrategias para evitarlas. Su detección a tiempo e iniciar el tratamiento lo antes posible podría ayudar a disminuir la mortalidad. Por ello, se debería tenerlas presentes y tener una actitud médica proactiva ante pacientes ingresados por endocarditis infecciosa que afecta a las válvulas izquierdas.

5. El grupo de pacientes intervenidos por una endocarditis infecciosa presentó una menor incidencia acumulada de mortalidad aguda y a cinco años del diagnóstico. En cambio, el grupo de pacientes rechazados para cirugía, pese a tener la indicación, tuvo una incidencia acumulada de mortalidad aguda (intrahospitalaria) y a cinco años del diagnóstico elevada. Este resultado sugiere que se debería operar al mayor número de pacientes con indicación de intervención. *A priori*, se disminuiría la mortalidad. No se ha de olvidar que se debe realizar una evaluación meticulosa para indicar la cirugía, dado que no todos los pacientes ancianos están en condiciones fisiológicas de soportar una cirugía de esta envergadura. La comunidad médica tiene pendiente desarrollar nuevas herramientas (guías, algoritmos, índices de riesgo para una cirugía) que ayuden mejorar la selección de los pacientes operables por endocarditis infecciosa.

6. Una concentración plasmática de hemoglobina por encima de 10g/dL se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria. Ello sugiere que se debería intentar mantener a estos pacientes con concentraciones plasmáticas de hemoglobina por encima de 10g/dL durante su ingreso; y especialmente aquellos pacientes que van a ser operados, por presentar riesgo de sufrir pérdidas hemáticas importantes.

9. Líneas de futuro

El primer objetivo que se propone la doctoranda, una vez finalizada esta tesis, es su publicación en una revista científica.

Por otro lado, los resultados de este trabajo, han permitido tomar la decisión de continuar investigando en la línea de investigación de la doctoranda actualmente: la anemia en el paciente anciano y la anemia prequirúrgica. La transfusión sanguínea es un factor independiente y dosis dependiente de incrementar la estancia hospitalaria, la morbilidad, la mortalidad y el riesgo de infección durante el ingreso hospitalario para una intervención programada. Se ha puesto en marcha hace pocos años, la consulta externa de la anemia prequirúrgica por el servicio de Medicina Interna y el Hospital de Día Polivalente. El objetivo de esta consulta es optimizar los niveles de hemoglobina previo a la cirugía para evitar así transfusiones durante el ingreso. Nuevos retos y objetivos de estudios futuros:

- Crear un protocolo para el manejo del paciente con anemia que vaya a ser intervenido de una cirugía mayor.
- Planificar estudios para optimizar el tratamiento de estos pacientes y así poder optimizar los recursos de los que disponemos (sangre, eritropoyetina y hierro endovenoso).

10. Bibliografía

1. Osler W. The gulstonian lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1263):522-526. doi:10.1136/bmj.1.1263.522
2. Desimone DC, Lahr BD, Anavekar NS, et al. Open Forum Infectious Diseases Temporal Trends of Infective Endocarditis in Olmsted County, Minnesota, Between 1970 and 2018: A Population-Based Analysis. doi:10.1093/ofid/ofab038
3. Chen H, Zhan Y, Zhang K, et al. The Global, Regional, and National Burden and Trends of Infective Endocarditis From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med*. 2022;9(March). doi:10.3389/fmed.2022.774224
4. Delgado V, Ajmone Marsan N, De Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193
5. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/journal.pone.0082665
6. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1968-1976. doi:10.1016/J.JACC.2012.02.029
7. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-893. doi:10.1016/S0140-6736(15)00067-7
8. Scheggi V, Menale S, Tonietti B, et al. Infective endocarditis in octogenarians. A retrospective study in a single, high-volume surgical centre. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):1-6. doi:10.1186/s12877-023-04345-8
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. *Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association*. Vol 132.; 2015. doi:10.1161/CIR.0000000000000296
10. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*. 2018;320(1):72-83. doi:10.1001/JAMA.2018.7596
11. Østergaard L, Mogensen UM, Bundgaard JS, et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019;278:280-284. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.106
12. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):784-785. doi:10.1056/NEJMc1307282
13. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:1-23. doi:10.1038/nrdp.2016.59
14. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(1):35-50. doi:10.1038/NRCARDIO.2013.174
15. Ferro JM, Fonseca AC. Infective endocarditis. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:75-91. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00007-2
16. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective Endocarditis: The European Viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(5):175-222. doi:10.1016/j.cpcardiol.2011.03.004
17. Talha KM, Desimone DC, Sohail MR, Baddour LM. Pathogen influence on epidemiology, diagnostic evaluation and management of infective endocarditis. *Heart*. 2020;106(24):1878-1882. doi:10.1136/heartjnl-2020-317034
18. Cuervo G, Hernández-Meneses M, Falces C, et al. Infective Endocarditis: New Challenges in a Classic Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(1):150-172. doi:10.1055/s-0042-1742482
19. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463. doi:10.1001/archinternmed.2008.603

20. P Kouijzer JJ, Noordermeer DJ, van Leeuwen WJ, Verkaik NJ, Lattwein KR. Native valve, prosthetic valve, and cardiac device-related infective endocarditis: A review and update on current innovative diagnostic and therapeutic strategies. Published online 2022. doi:10.3389/fcell.2022.995508
21. Nishiguchi S, Nishino K, Kitagawa I, Tokuda Y. Factors associated with delayed diagnosis of infective endocarditis A retrospective cohort study in a teaching hospital in Japan. Published online 2020. doi:10.1097/MD.00000000000021418
22. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):775-780. doi:10.1016/S0735-1097(03)00829-5
23. Habib G, Erba PA, lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: A prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222-3232B. doi:10.1093/eurheartj/ehz620
24. Nadji G, Rusinaru D, Rémedi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):668-675. doi:10.1093/EURJHF/HFP077
25. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Luis Zamorano J. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. doi:10.1093/ejehocard/jeq004
26. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, et al. Síndrome coronario agudo en la endocarditis infecciosa. *Rev Española Cardiol.* 2007;60(1):24-31. doi:10.1157/13097922
27. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(1):69e1-69e49. doi:10.1016/j.recesp.2015.11.015
28. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Xu YJ, Bryan A. Prosthetic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):1151-1158. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2004.11.001
29. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography - A prospective multicenter study. *Circulation.* 2005;112(1):69-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155
30. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007;28(9):1155-1161. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHM005
31. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, et al. Influence of the Timing of Cardiac Surgery on the Outcome of Patients With Infective Endocarditis and Stroke. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):209-217. doi:10.1093/CID/CIS878
32. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis: A 17-Year Experience in a Teaching Hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781-2787. doi:10.1001/ARCHINTE.160.18.2781
33. Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1984;1(4):541-547. doi:10.1016/0741-5214(84)90040-5
34. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke.* 1990;21(5):695-700. doi:10.1161/01.STR.21.5.695
35. Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA. Narrative review Bloodstream infections e Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:142. doi:10.1016/j.cmi.2019.11.017
36. Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, et al. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical

- cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(3):332-342. doi:10.1007/s00392-020-01678-x
37. Anton-Vazquez V, Dworakowski R, Cannata A, et al. 16S rDNA PCR for the aetiological diagnosis of culture-negative infective endocarditis. *Infection.* 2022;50(1):243-249. doi:10.1007/S15010-021-01690-X
 38. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(9):728-733. doi:10.1016/J.REC.2013.05.002
 39. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: Results from the andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010;10. doi:10.1186/1471-2334-10-17
 40. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):e1-e14. doi:10.1016/S1473-3099(16)30141-4
 41. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(12). doi:10.1007/s11886-017-0928-9
 42. N'cho-Mottoh MPB, Erpelding ML, Roubaud C, et al. The impact of transoesophageal echocardiography in elderly patients with infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2023;116:258-264. doi:10.1016/j.acvd.2023.04.001
 43. Hughes D, Linchangco R, Reyaldeén R, Xu B. Expanding utility of cardiac computed tomography in infective endocarditis: A contemporary review. *World J Radiol.* 2022;14(7):180-193. doi:10.4329/wjr.v14.i7.180
 44. Sims JR, Anavekar NS, Chandrasekaran K, et al. Utility of cardiac computed tomography scanning in the diagnosis and pre-operative evaluation of patients with infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(7):1155-1163. doi:10.1007/s10554-018-1318-0
 45. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis Who and When? The Role of Surgery. Published online 2010. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598
 46. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, et al. Multimodality Imaging in Infective Endocarditis: An Imaging Team Within the Endocarditis Team. *Circulation.* 2019;140(21):1753-1765. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040228
 47. Gazzilli M, Albano D, Durmo R, et al. Improvement of diagnostic accuracy of 18fluorine-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in detection of infective endocarditis using a 72-h low carbs protocol. *Nucl Med Commun.* 2020;41(8):753-758. doi:10.1097/MNM.0000000000001208
 48. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. *Eur Heart J.* 2018;39(41):3739-3749. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX784
 49. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation.* 2015;132(12):1113-1126. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015316
 50. Hernández-Meneses M, Perissinotti A, Páez-Martínez S, et al. Reappraisal of [18F]FDG-PET/CT for diagnosis and management of cardiac implantable electronic device infections. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* Published online April 2023. doi:10.1016/J.REC.2023.04.001
 51. Philip M, Delcourt S, Mancini J, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of native valve infective endocarditis: A prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(3):211-220. doi:10.1016/J.ACVD.2020.10.005

52. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nucl Med Commun.* 2018;39(8):747-752. doi:10.1097/MNM.0000000000000864
53. Wang TKM, Sánchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, Cremer P, Griffin B, Xu B. Diagnosis of Infective Endocarditis by Subtype Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Contemporary Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):E010600. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.010600
54. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria¹. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke . *Clin Infect Dis.* Published online May 4, 2023. doi:10.1093/CID/CIAD271
55. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96(3):200-209. doi:10.1016/0002-9343(94)90143-0
56. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. *Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis.*
57. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: Challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379(9819):965-975. doi:10.1016/S0140-6736(11)60755-1
58. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:736-739. doi:10.1016/j.cmi.2017.03.007
59. Rajaratnam D, Rajaratnam R. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy for Infective Endocarditis-Model of Care. *Antibiot (Basel, Switzerland).* 2023;12(2). doi:10.3390/ANTIBIOTICS12020355
60. K I, N I, SU G, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380(5). doi:10.1056/NEJM0A1808312
61. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: Lessons from the Euro heart survey. *Heart.* Published online 2005. doi:10.1136/hrt.2003.032128
62. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):E72-E227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
63. Garcia Granja PE, Lopez J, Vilacosta I, et al. Prognostic impact of cardiac surgery in left-sided infective endocarditis according to risk profile. *Heart.* 2021;107(24):1987-1994. doi:10.1136/heartjnl-2021-319661
64. Chu VH, Park LP, Athan E, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 2015;131(2):131-140. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461
65. Camazon NV, Mateu L, Cediél G, et al. Long-term antibiotic therapy in patients with surgery-indicated not undergoing surgery infective endocarditis. *Cardiol J.* 2021;28(4):566-578. doi:10.5603/CJ.a2021.0054
66. Østergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: A nationwide population-based study. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;54(5):860-866. doi:10.1093/ejcts/ezy156
67. Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short-and long-

- term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32(16):2003-2015. doi:10.1093/eurheartj/ehp008
68. Ragnarsson S, Salto-Alejandre S, Ström A, Olaison L, Rasmussen M. Surgery is underused in elderly patients with left-sided infective endocarditis: A nationwide registry study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19). doi:10.1161/JAHA.120.020221
69. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/S1010-7940(99)00134-7
70. Wang TKM, Oh T, Voss J, Gamble G, Kang N, Pemberton J. Comparison of contemporary risk scores for predicting outcomes after surgery for active infective endocarditis. *Heart Vessels*. 2015;30(2):227-234. doi:10.1007/s00380-014-0472-0
71. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):133-137. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.266
72. Varela Barca L, Fernández-Felix BM, Navas Elorza E, et al. Prognostic assessment of valvular surgery in active infective endocarditis: multicentric nationwide validation of a new score developed from a meta-analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2020;57:724-731. doi:10.1093/ejcts/ezz328
73. Di Mauro M, Dato GMA, Barili F, et al. A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. The EndoSCORE. *Int J Cardiol*. 2017;241:97-102. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.148
74. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, et al. The scientificWorldJOURNAL Clinical Study The Need for a Specific Risk Prediction System in Native Valve Infective Endocarditis Surgery. *Sci World J*. 2012;2012. doi:10.1100/2012/307571
75. Gatti G, Perrotti A, Obadia JF, et al. Simple scoring system to predict in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.116.004806
76. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: A simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):98-106.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.09.016
77. Urso S, Tena MÁ, Horcajada I, Paredes F, González-Barbeito M, Portela F. Prediction of surgical risk in patients with endocarditis: Comparison of logistic EuroSCORE, EuroSCORE II and APORTEI score. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39(5):244-247. doi:10.1016/J.EIMC.2020.05.012
78. Gatti G, Sponga S, Peghin M, et al. Risk scores and surgery for infective endocarditis: in search of a good predictive score. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(3):117-124. doi:10.1080/14017431.2019.1610188
79. Varela L, López-Menéndez J, Redondo A, et al. Mortality risk prediction in infective endocarditis surgery: Reliability analysis of specific scores. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2018;53(5):1049-1054. doi:10.1093/ejcts/ezx428
80. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*. 2005;91(6):715-718. doi:10.1136/hrt.2003.033183
81. National Institute for Health and Care Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. *NICE Guidel CG64*. Published online 2018.
82. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011;342(7807). doi:10.1136/BMJ.D2392
83. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385(9974):1219-1228. doi:10.1016/S0140-

- 6736(14)62007-9
84. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa De Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012;126(1):60-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281
 85. Habib G, Hoen B, Tornos P, Jose Luis Zamorano (Spain) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Alec Vahanian (Chairperson) (France). *Petar Seferovic (Serbia)*. doi:10.1093/eurheartj/ehp285
 86. Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4). doi:10.1161/JAHA.115.003016
 87. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York state, 1998-2013. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(16):1652-1660. doi:10.1001/jama.2017.4287
 88. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522-E530. doi:10.1111/1469-0691.12033
 89. Østergaard L, Smerup MH, Iversen K, et al. Differences in mortality in patients undergoing surgery for infective endocarditis according to age and valvular surgery. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1). doi:10.1186/S12879-020-05422-8
 90. Varela Barca L, Navas Elorza E, Fernández-Hidalgo N, et al. Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2019;47(6):879-895. doi:10.1007/s15010-019-01338-x
 91. Sambola A, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Sex Differences in Native-Valve Infective Endocarditis in a Single Tertiary-Care Hospital. *Am J Cardiol*. 2010;106(1):92-98. doi:10.1016/j.amjcard.2010.02.019
 92. Bohbot Y, Habib G, Laroche C, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the <scp>ESC-EORP EURO-ENDO</scp> (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1253-1265. doi:10.1002/ejhf.2525
 93. Armiñanzas C, Fariñas-Alvarez C, Zarauza J, et al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Intern Med*. 2019;64:63-71. doi:10.1016/j.ejim.2019.03.006
 94. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg*. 2020;35(8):1905-1911. doi:10.1111/JOCS.14787
 95. Wilbring M, Tugtekin SM, Alexiou K, Matschke K, Kappert U. Composite aortic root replacement for complex prosthetic valve endocarditis: Initial clinical results and long-term follow-up of high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1967-1974. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.06.027
 96. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306(20):2239-2247. doi:10.1001/JAMA.2011.1701
 97. Durante-Mangoni E, Giuffrè G, Ursi MP, et al. Predictors of long-term mortality in left-sided infective endocarditis: an historical cohort study in 414 patients. *Eur J Intern Med*. 2021;94:27-33. doi:10.1016/j.ejim.2021.08.011
 98. Wu Z, Wu Z, Chen Y, et al. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1-10. doi:10.1186/s12879-020-05153-w
 99. Kamaledeen A, Young C, Attia RQ. What are the differences in outcomes between right-sided active infective endocarditis with and without left-sided infection?

- Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(2):205-208. doi:10.1093/icvts/ivr012
100. Ren Z, Mo X, Chen H, Peng J. A changing profile of infective endocarditis at a tertiary hospital in China: a retrospective study from 2001 to 2018. *2019;19(1):945.*
 101. Heredia Campos G, Resúa Collazo A, Fernández-Avilés Irache C, Anguita Gámez P, Castillo Domínguez JC, Anguita Sánchez M. Healthcare-associated nosocomial and nosohusial infective endocarditis: are there any differences? *Rev Española Cardiol (English Ed.* Published online June 2022. doi:10.1016/j.rec.2022.06.001
 102. Latib A, Naim C, De Bonis M, et al. TAVR-associated prosthetic valve infective endocarditis: Results of a large, multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2176-2178. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.021
 103. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. doi:10.1093/eurheartj/ehz734
 104. Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, Yamamoto H, Mitsutake K, Hanai S. Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: Results of CARDiac Disease REGistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2688-2694. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.117
 105. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. *Circulation.* 2004;109:1745-1749. doi:10.1161/01.CIR.0000124719.61827.7F
 106. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Clinical and echocardiographic risk factors for embolism and mortality in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(12):1159-1164. doi:10.1007/s10096-008-0572-9
 107. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, et al. Impact of early valve surgery on outcome of staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: Analysis in the international collaboration of endocarditis-prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(5):741-749. doi:10.1093/cid/ciu871
 108. Jakuska P, Ereminiene E, Muliulyte E, et al. Predictors of early mortality after surgical treatment of infective endocarditis: a single-center experience. *Perfus (United Kingdom).* 2020;35(4):290-296. doi:10.1177/0267659119872345
 109. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223857. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0223857
 110. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Analysis of the Impact of Early Surgery on In-hospital Mortality of Native Valve Endocarditis: Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment Selection Bias. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488
 111. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis.* 2018;68:102-107. doi:10.1016/J.IJID.2018.01.016
 112. Pazdernik M, Wohlfahrt P, Kautzner J, et al. Clinical predictors of complications in patients with left-sided infective endocarditis: A retrospective study of 206 episodes. *Bratislava Med J.* 2019;120(8):510-515. doi:10.4149/BLL_2019_082
 113. Babeş EE, Lucaţa DA, Petchesi CD, et al. Clinical Features and Outcome of Infective Endocarditis in a University Hospital in Romania. *Medicina (B Aires).* 2021;57(2):1-16. doi:10.3390/MEDICINA57020158
 114. Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):1. doi:10.36660/ABC.20180194
 115. Pazdernik M, lung B, Mutlu B, et al. Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Infection.* 2022;(0123456789). doi:10.1007/s15010-022-01792-0
 116. Grubitzsch H, Schaefer A, Melzer C, Wernecke KD, Gabbieri D, Konertz W.

- Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2052-2059. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.025
117. Fosbøl EL, Park LP, Chu VH, et al. The association between vegetation size and surgical treatment on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2019;40(27):2243-2251. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ204
 118. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis Construction and Validation of a Risk Calculator in a Multicenter Cohort. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.029
 119. Chirio D, Le Marechal M, Moceri P, et al. Factors associated with unfavorable outcome in a multicenter audit of 100 infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018 381. 2018;38(1):109-115. doi:10.1007/S10096-018-3401-9
 120. Alvarado-Alvarado JA, Vidal-Morales G, Velázquez-Silva RI, et al. Surgical procedure versus medical treatment for infective endocarditis associated to mortality in Mexican population. *Arch Cardiol Mex.* 2021;91(4):458-464. doi:10.24875/ACM.200004011
 121. Rasmussen R V., Bruun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: Can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol.* 2011;149(3):304-309. doi:10.1016/j.ijcard.2010.02.007
 122. Cecchi E, Ciccone G, Chirillo F, et al. Mortality and timing of surgery in the left-sided infective endocarditis: an Italian multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(4):602-609. doi:10.1093/ICVTS/IVX394
 123. Castiglione V, Aimò A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-643. doi:10.1007/S10741-021-10105-W
 124. Siciliano RF, Gualandro DM, Sommer Bittencourt M, et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:25-30. doi:10.1016/J.IJID.2020.03.009
 125. Lorson W, Veve MP, Heidele E, Shorman MA. Elevated troponin level as a predictor of inpatient mortality in patients with infective endocarditis in the Southeast United States. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1). doi:10.1186/S12879-019-4755-Z
 126. Baykiz D, Govdeli EA, Demirtakan ZG, Elitok A, Umman B, Bugra Z. Prognostic value of the C-reactive protein-to-albumin ratio in patients with infective endocarditis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(23):8728-8737. doi:10.26355/EURREV_202212_30545
 127. Zampino R, Iossa D, Ursi MP, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin and copeptin in acute infective endocarditis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1). doi:10.1186/S12879-020-05655-7
 128. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1171-1176. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.060
 129. Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espín G, Ruiz-Morales J, et al. Influence of a Multidisciplinary Alert Strategy on Mortality Due to Left-sided Infective Endocarditis. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2014;67(5):380-386. doi:10.1016/j.rec.2013.09.010
 130. Kaura A, Byrne J, Fife A, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Hear.* 2017;4(2):e000699. doi:10.1136/openhrt-2017-000699
 131. El-Dalati S, Cronin D, Riddell J, et al. The Clinical Impact of Implementation of a Multidisciplinary Endocarditis Team. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(1):118-124. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.02.027
 132. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team:

- recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100(7):524-527. doi:10.1136/HEARTJNL-2013-304354
133. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an "Endocarditis Team." *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(6):621-629. doi:10.21037/acs.2019.09.03
 134. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. Endocarditis in the elderly: Clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24(17):1576-1583. doi:10.1016/S0195-668X(03)00309-9
 135. Dhawan VK. Infective Endocarditis in Elderly Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2003;5(4):285-292.
 136. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype*. Vol 56.; 2001:146-156.
 137. Lemos LHB, da Silva LR, Correa MG, et al. Infective endocarditis in the elderly: Distinct characteristics. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):775-781. doi:10.36660/ABC.20201134
 138. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009;22(11):1041-1050. doi:10.1111/J.1432-2277.2009.00927.X
 139. Pera A, Campos C, López N, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015;82(1):50-55. doi:10.1016/J.MATURITAS.2015.05.004
 140. Pinti M, Appay V, Campisi J, et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. 2016;46(10):2286-2301. doi:10.1002/EJI.201546178
 141. Forestier E, Selton-Suty C, Roubaud-Baudron C. Managing infective endocarditis in older patients: do we need a geriatrician? *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):719-722. doi:10.1007/S40520-019-01400-6
 142. Selton-Suty C, Cé M, Le Moing V, et al. Franc xois Vandenesch, 2 Anne Bouvet, 11 Franc xois Delahaye, 12,13 Franc xois Alla, 14 Xavier Duval, 8,15,16 Bruno Hoen. 6:17. doi:10.1093/cid/cis199
 143. Durante-Mangoni E. Current Features of Infective Endocarditis in Elderly Patients. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095. doi:10.1001/archinte.168.19.2095
 144. Coll PP, Lindsay A, Meng J, et al. The Prevention of Infections in Older Adults: Oral Health. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(2):411-416. doi:10.1111/JGS.16154
 145. Menchi-Elanzi M, Ramos-Rincón JM, Merino-Lucas E, et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1383-1388. doi:10.1007/s40520-019-01314-3
 146. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in the ageing society: A nationwide retrospective study in Japan. *Open Hear*. 2021;8(1):1-9. doi:10.1136/openhrt-2021-001627
 147. Lin CY, Lu CH, Lee HA, et al. Elderly versus non-elderly patients undergoing surgery for left-sided native valve infective endocarditis: A 10-year institutional experience. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9. doi:10.1038/s41598-020-59657-1
 148. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: New issues for an old disease. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1199-1206. doi:10.2147/CIA.S101902
 149. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of Frailty and Disability to Cardiac Surgery Risk Scores Identifies Elderly Patients at High Risk of Mortality or Major Morbidity. Published online 2012. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963157/-/DC1
 150. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart*. 2017;103(20):1602-1609. doi:10.1136/heartjnl-2016-310853
 151. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román J a., et al. Infective Endocarditis in Octogenarian Patients. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2011;64(4):329-333.

- doi:10.1016/j.recesp.2010.05.005
152. Ghanta RK, Pettersson GB. Surgical treatment of infective endocarditis in elderly patients: The importance of shared decision making. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(19):1-3. doi:10.1161/JAHA.121.022186
 153. Verhagen DWM, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):1559-1565. doi:10.1086/598930
 154. Chirillo F. It is not how old you are, it is how you are old: need for changes in the management of infective endocarditis in the elderly. *Heart.* 2017;103(20):1562-1564. doi:10.1136/HEARTJNL-2017-311411
 155. Prendki V. Management of elderly patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1169-1170. doi:10.1016/j.cmi.2019.06.023
 156. Zisberg A, Shadmi E, Gur-Yaish N, Tonkikh O, Sinoff G. Hospital-Associated Functional Decline: The Role of Hospitalization Processes Beyond Individual Risk Factors. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):55-62. doi:10.1111/jgs.13193
 157. Forestier E, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1246-1252. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.021
 158. Kahraman S, Agus HZ, Kalkan AK, et al. Prognostic nutritional index predicts mortality in infective endocarditis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48(4):392-402. doi:10.5543/tkda.2020.25899
 159. Gagliardi JP, Nettles RE, Mccarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. *Native Valve Infective Endocarditis in Elderly and Younger Adult Patients: Comparison of Clinical Features and Outcomes with Use of the Duke Criteria and the Duke Endocarditis Database.*
 160. Instituto Nacional de Estadística. Salud Salud. Published online 2019:1-12.
 161. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY IN LONGITUDINAL STUDIES: DEVELOPMENT AND VALIDATION. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-383.
 162. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. *Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections.*; 2001.
 163. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-Acquired Infective Endocarditis: Should the Definition be Broadened?
 164. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 SUPPL. 1):A6-A13. doi:10.1016/0735-1097(93)90455-A
 165. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
 166. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
 167. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2007.11.008
 168. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(11):1213-1217. doi:10.4065/83.11.1213
 169. Nouredine-López M, de la Torre-Lima J, Ruiz-Morales J, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón González CA. Left endocarditis, changes in the new millennium. *Med Clin (Barc).* 2019;153(2):63-66. doi:10.1016/j.medcli.2018.04.018
 170. Ahtela E, Oksi J, Porela P, Ekström T, Rautava P, Kytö V. Trends in occurrence

- and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-based registry study in Finland. *BMJ Open*. 2019;9(4). doi:10.1136/BMJOPEN-2018-026811
171. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-48
 172. Salud D. Indicadores de Calidad de Vida Una medida objetiva de resultado global del estado de salud de una determinada población la vigentes en los diferentes momentos del cálculo se mantienen a lo largo del horizonte de años de individuales salvo por sexo y edad . :1-6.
 173. Pries-Heje MM, Hasselbalch RB, Wiingaard C, et al. Severity of anaemia and association with all-cause mortality in patients with medically managed left-sided endocarditis. *Heart*. Published online 2021:heartjnl-2021-319637. doi:10.1136/heartjnl-2021-319637
 174. Yaftian N, Buratto E, Ye XT, Wilson A, Darby J, Newcomb A. Long-term outcomes of mitral valve endocarditis: improved survival through collaborative management. *ANZ J Surg*. 2020;90(5):757-761. doi:10.1111/ans.15814
 175. de Oliveira JLR, dos Santos MA, Arnoni RT, et al. Mortality predictors in the surgical treatment of active infective endocarditis. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):32-39. doi:10.21470/1678-9741-2017-0132
 176. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: A prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6213-6222. doi:10.1128/AAC.01563-13
 177. Scheggi V, Merilli I, Marcucci R, et al. Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical centre. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1). doi:10.1186/S12872-021-01853-6
 178. Doig F, Loewenthal M, Lai K, Mejia R, Iyengar A. Infective endocarditis: a Hunter New England perspective. *Intern Med J*. 2018;48(9):1109-1116. doi:10.1111/IMJ.13797
 179. Korem M, Israel S, Gilon D, et al. Epidemiology of infective endocarditis in a tertiary-center in Jerusalem: A 3-year prospective survey. *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):550-555. doi:10.1016/j.ejim.2014.05.011
 180. Dunne B, Marr T, Kim D, et al. Infective Endocarditis. *Hear Lung Circ*. 2014;23(7):628-635. doi:10.1016/j.hlc.2014.02.010
 181. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation*. 2010;121(7):892-897. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365
 182. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect*. 2011;63(2):131-138. doi:10.1016/j.jinf.2011.05.021
 183. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, Zomvuama NA, Sorel C, Tribouilloy C. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(1):123-129. doi:10.1016/J.EJCTS.2008.08.033
 184. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. The clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly from 2007 to 2016 in a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):937. doi:10.1186/s12879-019-4546-6
 185. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, et al. Infective endocarditis in elderly: An Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):636-638. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.184
 186. Ursi MP, Durante Mangoni E, Rajani R, Hancock J, Chambers JB, Prendergast B. Infective Endocarditis in the Elderly: Diagnostic and Treatment Options. *Drugs Aging*. 2019;36(2):115-124. doi:10.1007/S40266-018-0614-7
 187. Nikolaj Kyhl F. Long-Term Mortality in Different Age Groups of Patients with Infective Endocarditis Who Undergo Aortic Root Replacement: A Nationwide Study.

- Published online 2021. doi:10.1532/hsf.4555
188. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2795-2804. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.005
 189. Shah ASV, Shah ASV, McAllister DA, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized with Infective Endocarditis. *Circulation.* Published online 2020:2067-2077. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913
 190. Sousa C, Nogueira P, Pinto FJ. Insight into the epidemiology of infective endocarditis in Portugal: a contemporary nationwide study from 2010 to 2018. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):1-12. doi:10.1186/s12872-021-01937-3
 191. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care–Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1287-1297. doi:10.1086/592576
 192. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: An undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(11):1683-1690. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03043.x
 193. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):586-594.
 194. Kiriya H, Daimon M, Nakanishi K, et al. Comparison between healthcare-associated and community-acquired infective endocarditis at tertiary care hospitals in Japan. *Circ J.* 2020;84(4):670-676. doi:10.1253/circj.CJ-19-0887
 195. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1890-1897. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHQ110
 196. Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, et al. [Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(1):15-22. doi:10.1016/J.EIMC.2012.03.014
 197. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: An increasing trend in native valve cases. *Chest.* 2005;128(2):772-779. doi:10.1378/chest.128.2.772
 198. Rivas P, Alonso J, Moya J, De Górgolas M, Martinell J, Fernández Guerrero ML. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest.* 2005;128(2):764-771. doi:10.1378/CHEST.128.2.764
 199. Murdoch DR, Ralph Corey G, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21 st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. doi:10.1001/archinternmed.2008.603
 200. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Larrosa MN, Fernandez-Galera R, Almirante B. Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of Enterococcus faecalis infective endocarditis at a referral center (2007-2018). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1137-1148. doi:10.1007/S10096-020-04117-X
 201. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):482-494. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.047
 202. Anguita P, Castillo JC, López-Aguilera J, Herrera M, Pan M, Anguita M. Changes in the microbiological etiology of infective endocarditis in our region in the last 3 decades (1987-2019). *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2021;74(3):272-275. doi:10.1016/J.REC.2020.06.037
 203. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L, Pericàs JM. Enterococcus faecalis endocarditis: What's next? *Future Microbiol.* 2020;15(5):349-364. doi:10.2217/fmb-2019-0247

204. Escolà-Vergé L, Peghin M, Givone F, et al. Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):711-717. doi:10.1016/j.recesp.2019.07.016
205. Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, et al. Prevalence of Colorectal Neoplasms Among Patients With *Enterococcus faecalis* Endocarditis in the GAMES Cohort (2008-2017). *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):132-146. doi:10.1016/J.MAYOCP.2020.06.056
206. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, et al. Relationship Between *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2017;70(6):451-458. doi:10.1016/J.REC.2016.10.013
207. Ursi MP, Bertolino L, Andini R, et al. Enterococcal infective endocarditis is a marker of current occult or future incident colorectal neoplasia. *Eur J Intern Med.* 2021;83(September):68-73. doi:10.1016/j.ejim.2020.10.006
208. Romay E, Pericàs JM, García-País MJ, et al. Relationship among *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *gallolyticus*, *Enterococcus faecalis* and Colorectal Neoplasms in Recurrent Endocarditis: A Historical Case Series. *J Clin Med.* 2022;11(8). doi:10.3390/jcm11082181
209. Pasquereau-Kotula E, Martins M, Aymeric L, Dramsi S. Significance of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* association with colorectal cancer. *Front Microbiol.* 2018;9(APR):1-8. doi:10.3389/fmicb.2018.00614
210. Nagai T, Takase Y, Hamabe A, Tabata H. Observational study of infective endocarditis at a community-based hospital: Dominance of elderly patients with comorbidity. *Intern Med.* 2018;57(3):301-310. doi:10.2169/internalmedicine.9274-17
211. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia.* 2016;71(6):627-635. doi:10.1111/ANA.13423

11. Anexos

11.1. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia

Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, et al. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia [Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(1):15-22. doi:10.1016/j.eimc.2012.03.014



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia

Raquel Núñez Aragón^a, Maria Luisa Pedro-Botet Montoya^{a,*}, Lourdes Mateu Pruñonosa^a, Nuria Vallejo Camazón^b, Nieves Sopena Galindo^c, Irma Casas García^d, Sonia Molinos Arbós^e y Miquel Sabrià Leal^a

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de diciembre de 2011

Aceptado el 21 de marzo de 2012

On-line el 30 de mayo de 2012

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Infección adquirida en la comunidad

Infección nosocomial

Infección adquirida en el entorno hospitalario

RESUMEN

Introducción y objetivos: Nuestro objetivo primario es evaluar los factores asociados, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario comparándola con la adquirida en la comunidad y en usuarios de drogas por vía parenteral. Como objetivo secundario se analizan cambios ocurridos en el tiempo en la distribución de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo observacional y comparativo que incluyó los casos de endocarditis desde enero de 2003 a junio de 2010 y se clasificaron en 2 grupos; grupo 1: comunidad y usuarios de drogas por vía parenteral, y grupo 2: adquirida en el entorno hospitalario (nosocomial y nosohospital). Los episodios fueron clasificados en 2 periodos (periodo I: enero de 2003-junio de 2006, y periodo II: julio de 2006-junio de 2010). Se efectuó un análisis univariado y multivariado.

Resultados: Se incluyeron 212 episodios (grupo 1: 138; grupo 2: 74). La edad (OR, 1,026; IC del 95%, 1,003-1,049), el índice de Charlson (OR, 1,242; IC del 95%, 1,067-1,445) y la cirugía cardíaca previa (OR, 2,522; IC del 95%, 1,353-4,701) fueron variables asociadas a la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario en el estudio multivariado. Se observó un incremento no significativo de casos de endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario en el periodo II (40/104; 38,4% vs. 34/108; 31,4%).

Conclusiones: El incremento reciente de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario se asocia sin duda al intervencionismo sobre pacientes mayores, portadores de prótesis valvular cardíaca y que además tienen un mayor número de enfermedades de base, entre las que destaca la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital

ABSTRACT

Introduction and objectives: The primary aim of this study was to evaluate associated factors, clinical features and prognosis of healthcare-related infective endocarditis cases compared with community-acquired and intravenous drug user-related episodes. Changes in the distribution of healthcare-related infective endocarditis were also analysed over time in our setting.

Methods: A prospective, observational, comparative study was performed. We included all the cases of infective endocarditis from January 2003 to June 2010, which were then classified into 2 groups: group 1: community-acquired and intravenous drug user origin, and group 2: nosocomial and non-nosocomial healthcare-related cases. The episodes were classified into 2 periods: period I: January/2003-June/2006 and period II: July/2006-June 2010. Univariate and multivariate analyses were performed.

Keywords:

Infective endocarditis

Community-acquired infection

Healthcare-related infection

Hospital-acquired infection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlpbotet.germanstrias@gencat.cat (M.L. Pedro-Botet Montoya).

Results: A total of 212 cases were included (group 1: 138, group 2: 74). The variables of age (risk ratio 1.026; 95% CI, 1.003 to 1.049), Charlson index (risk ratio 1.242; 95% CI, 1.067 to 1.445), and previous heart surgery (risk ratio 2.522; 95% CI, 1.353 to 4.701) were independently associated with healthcare-related infective endocarditis on multivariate analysis. A non-significant increase was observed in healthcare-related cases of infective endocarditis in period II (40/104; 38.4% vs. 34/108; 31.4%).

Conclusions: The recent increase in healthcare-related infective endocarditis seems to be associated with the use of invasive procedures in elderly patients with prosthetic cardiac valve, and those with a greater number of underlying diseases, especially patients with chronic renal failure on haemodialysis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la endocarditis infecciosa (EI), su incidencia alcanza cifras de 20 por 100.000 personas y año en hombres mayores de 65 años¹. Esto se debe a un cambio ocurrido en los últimos años en la epidemiología de esta enfermedad como resultado de los avances experimentados en la práctica médica. En efecto, se ha producido una disminución en la prevalencia de la enfermedad cardíaca reumática, un aumento de la longevidad y un incremento notable de pacientes sometidos a procedimientos invasivos^{2,3}. Estos factores han condicionado la aparición reciente de una población emergente para la EI que incluye a ancianos con esclerosis valvular, pacientes portadores de prótesis valvular o sometidos a hemodiálisis (HD) que ha comportado un incremento en el número de episodios de EI adquirida en el entorno hospitalario (EIAEH) causados fundamentalmente por *Staphylococcus aureus*⁴. La EIAEH comprende la EI nosocomial que transcurre durante el ingreso hospitalario y la EI nosohusial, que desarrollan pacientes que a pesar de no estar hospitalizados mantienen un contacto estrecho con el medio hospitalario, como son pacientes en HD o sometidos a tratamientos por vía intravenosa de diversa índole en hospitales de día o en unidades de hospitalización a domicilio o residentes en centros sociosanitarios⁵. La EIAEH representa entre el 7 y el 53%⁵⁻¹⁸ de los casos de EI y se observa un incremento de la misma en los últimos años. En nuestra experiencia y en la de otros autores la EIAEH es factor predictivo independiente de mortalidad por EI^{19,20}. El objetivo primario de este estudio es conocer los factores asociados, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la EIAEH. El objetivo secundario es evaluar si se han producido cambios temporales en la distribución de la misma en nuestro medio.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y comparativo en un hospital universitario de 650 camas y un área de influencia de 671.984 habitantes con análisis retrospectivo de los datos. Se trata de un hospital terciario de referencia para la EI desde la creación en 2003 de un servicio de cirugía cardíaca.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EI, seguro o probable, según los criterios de Duke modificados²¹ registrados en la base de datos a partir de los datos proporcionados semanalmente por el gabinete de ecocardiografía desde enero de 2003 hasta junio de 2010. Se excluyeron del estudio los pacientes en los que no se pudo realizar un seguimiento clínico durante la fase aguda de la enfermedad.

Los pacientes a estudio fueron clasificados en 2 grupos según el origen de la EI. Así, el grupo 1 incluyó los episodios de EI de origen comunitario (EIC) y de EI que acontecieron en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), y el grupo 2, los episodios de EIAEH, es decir los de origen nosocomial propiamente dicho y nosohusial. Se definió EI en UDVP como la que ocurrió en paciente adicto en el momento del inicio de la clínica. Se interpretó que el origen era nosocomial cuando el paciente hospitalizado presentó las

manifestaciones clínicas correspondientes a la EI, fundamentalmente la fiebre, transcurridas al menos 48 h desde el ingreso hospitalario, y siempre durante el mismo. Se interpretó que el origen era nosohusial cuando los signos y síntomas de la EI se iniciaron tras 48 h de haberse realizado un procedimiento invasivo intravascular o un procedimiento dental, gastrointestinal o urológico y hasta 6 meses después del mismo⁵; cuando la EI se desarrolló en pacientes con un contacto hospitalario muy estrecho (sometidos a tratamiento por vía intravenosa en régimen de hospitalización a domicilio o en hospital de día, sometidos a HD, o que reciben quimioterapia); cuando el paciente había estado ingresado durante el último mes; en el caso de residir en un centro sociosanitario, o, finalmente, ante una endocarditis sobre válvula protésica por estafilococo coagulasa negativo (ECN) o *S. aureus*, descartado el origen cutáneo y con independencia de la cronología de la implantación de la prótesis valvular^{5,6}.

Variables a estudio

Se revisaron los datos epidemiológicos y demográficos; las enfermedades subyacentes; el índice de Charlson²²; los procedimientos de riesgo (dental, gastrointestinal y urológico); el antecedente de infección del catéter²³ asociada o no a sepsis en un intervalo de 6 meses previos al diagnóstico de EI; los factores pre-disponentes cardíacos, como el antecedente de endocarditis previa, cardiopatía congénita, valvulopatía o cirugía cardíaca previa; los datos relativos al tipo, la localización y la presentación clínica de la EI; los parámetros analíticos al ingreso; los datos microbiológicos del episodio; los datos ecocardiográficos iniciales y evolutivos; las complicaciones durante la fase aguda del episodio (insuficiencia valvular, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, shock séptico, embolias pulmonares, embolias sistémicas, complicaciones neurológicas y la insuficiencia renal aguda definida según la Acute Kidney Injury Network [AKIN]²⁴ como un incremento de 1,5 veces o más de la creatinina basal, con exclusión de los pacientes con insuficiencia renal crónica que requieren tratamiento sustitutivo con HD); el EuroSCORE²⁵, y los datos relativos al tratamiento médico y quirúrgico y a la evolución final del episodio de EI durante la fase aguda de la enfermedad.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico comparativo de las variables señaladas entre ambos grupos. Para las variables cualitativas se utilizó el Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas, la t de Student. Las variables cuantitativas presentes en las tablas están expresadas en forma de media y desviación estándar. Se consideró que existían diferencias significativas si el valor de $p < 0,05$. Se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística y se incluyeron las variables que podían ser consideradas como factor de riesgo para presentar una EIAEH, ajustadas por el sexo, y que tuvieron significación estadística en el análisis univariado.

Para evaluar si se habían producido cambios en el tiempo en la distribución de la EIC y de la EIAEH en nuestra área de influencia, los episodios fueron clasificados en 2 periodos: el periodo I, que incluyó los casos acontecidos entre enero de 2003 y junio de 2006, y el periodo II, que incluyó los casos acontecidos entre julio de 2006 y junio de 2010. Se comparó la distribución de la EI en ambos periodos y se evaluó si existían diferencias significativas. Los periodos se clasificaron de este modo para obtener el mismo número de años en cada uno de ellos. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Conocer las diferencias en la epidemiología, las manifestaciones clínicas y la evolución de la endocarditis infecciosa de origen comunitario y la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario

Se incluyeron en el estudio 222 episodios de EI, de los que 212 fueron evaluables; 138 (65%) pertenecieron al grupo 1 (122 [92,4%] con EIC y 16 [12,1%] en UDVP) y 74 (34,9%) al grupo 2 (36 [48,6%] de origen nosocomial y 38 [51,3%] nosohospitalario). Se excluyeron 10 enfermos por traslado a sus centros de procedencia durante la fase aguda de la enfermedad, 6 de los cuales pertenecieron al grupo 1 y 4 al grupo 2.

En concreto, los motivos por los que 38 de los 74 pacientes fueron incluidos en el grupo 2 por ser de origen nosohospitalario fueron: un ingreso previo en 13, estar sujeto a un programa de HD en 12, infección de válvula protésica por *S. aureus* o por ECN en 11 (9 correspondieron a endocarditis protésicas precoces) y haber recibido tratamiento por vía parenteral en hospital de día en los últimos 30 días en 2.

Estudio univariado

Características epidemiológicas y cambios evolutivos en la distribución de la endocarditis infecciosa de origen comunitario y de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario Tal y como refleja la tabla 1, el número de casos de EIC fue significativamente superior al de EIAEH durante el periodo de estudio. El número global de episodios de EI fue similar en ambos periodos (108 episodios durante el periodo 1 y 104 durante el periodo 2); sin embargo, se detectó un incremento no significativo de episodios de EIAEH (34/108; 31,4% vs. 40/104; 38,4%) y un descenso de episodios de EIC (74/108; 68,5% vs. 64/104; 61,5%) durante el segundo periodo a estudio, es decir, entre 2006 y 2010.

En ambos grupos esta enfermedad incidió mayoritariamente en hombres. Sin embargo, fue en el grupo 2 en el que los pacientes tuvieron una edad significativamente más avanzada y una mayor comorbilidad en relación a un valor medio mayor del índice de Charlson. La prevalencia de las enfermedades subyacentes analizada de forma global fue similar en ambos grupos, aunque el sida fue significativamente más prevalente en el grupo 1 y a su vez la insuficiencia renal crónica en programa de HD significativamente más prevalente en los episodios del grupo 2. Hay que destacar que la infección de catéter fue significativamente más frecuente entre los pacientes del grupo 2 y que, por el contrario, la manipulación dental fue más frecuente entre los pacientes con EIC.

Factores predisponentes cardiacos

Tal y como se observa en la tabla 2, el antecedente de cirugía valvular cardiaca fue significativamente más prevalente y la valvulopatía no congénita tendió a ser más frecuente entre los pacientes del grupo 2.

Características del episodio infeccioso

En cuanto a la localización valvular, no se observaron diferencias significativas, siendo la aórtica la más prevalente en ambos grupos

(73/138; 52,9% vs. 38/74; 51,4%). La EI nativa (95/138; 68,8% vs. 39/74; 52,7%) ($p=0,02$) y la EI del corazón derecho (12/138; 8,7% vs. 1/74; 1,4%) ($p=0,009$) fueron significativamente más frecuentes en el grupo 1. Por el contrario, la EI izquierda protésica predominó significativamente en el grupo 2 (34/138; 24,6% vs. 36/74; 48,6%) ($p<0,001$). Asimismo, la EI protésica precoz fue significativamente más frecuente en el grupo 2 (8/34; 23,5% vs. 25/36; 69,4%) ($p<0,001$). En lo referente a los motivos de consulta al servicio de urgencias de nuestro hospital, el infarto agudo de miocardio fue significativamente más prevalente en los episodios incluidos en el grupo 2 (4/138; 2,9% vs. 8/74; 10,8%) ($p=0,02$), y no hubo diferencias notables entre ambos grupos en lo referente a otros motivos de consulta como la fiebre, el síndrome constitucional, los síntomas neurológicos, la insuficiencia cardiaca, la afectación articular o la positividad de los hemocultivos sin otros síntomas que sugiriesen el diagnóstico de EI. Sin embargo, la media en semanas al diagnóstico tendió a ser mayor para los pacientes del grupo 2 ($2,9\pm 4,1$ vs. $3,9\pm 4,7$).

En lo referente a los datos analíticos, los pacientes del grupo 2 tuvieron de forma significativa una determinación media mayor de la PCR y un peor aclaramiento de creatinina ($83,1\pm 76,4$ mg/l vs. $133,3\pm 102,1$ mg/l) ($p=0,016$) y ($62,8\pm 26,8$ ml/min/1,73m² vs. $47,8\pm 31,3$ ml/min/1,73m²) ($p=0,004$), respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a otros parámetros analíticos analizados (cifra media de leucocitos, hemoglobina, VSG y albúmina).

Tal y como se observa en la tabla 3, los estreptococos del grupo *viridans* —y entre ellos *Streptococcus mitis*— fueron el agente causal principal de los episodios de EIC, mientras que *S. aureus*, seguido de los ECN, y muy especialmente *S. epidermidis*, fueron los principalmente implicados en los episodios de EIAEH.

Destacaron 3 episodios de EI causados por estreptococos del grupo *viridans* en el grupo 2: uno de los casos fue de origen hospitalario y no existieron procedimientos de riesgo previos, y 2 se catalogaron de nosohospitales: uno de ellos por estar en HD y el otro por figurar durante el mes previo un ingreso hospitalario en nuestro centro. En ninguno de ellos constó procedimiento de riesgo previo al episodio de la EI. Asimismo se incluyeron 3 casos de EI causada por *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) en el grupo de EIC (grupo 1): un caso correspondió a un paciente con osteomielitis crónica por SARM en el pie derecho en relación a trastornos tróficos graves en la extremidad ocasionados por una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth que presentó sepsis por este microorganismo y EI, y los 2 casos restantes correspondieron a pacientes UDVP activos.

La endocarditis con hemocultivo negativo tendió a ser más frecuente en los episodios de EIC.

Hallazgos ecocardiográficos

El ecocardiograma transesofágico se indicó de forma significativamente más frecuente en los pacientes del grupo 2 por ser con mayor frecuencia portadores de prótesis valvular (8/74; 10,8% vs. 14/48; 29,1%) ($p=0,001$) o bien por difícil interpretación del ecocardiograma transtorácico por calcificación valvular o del anillo (2/74; 2,7% vs. 5/48; 10,4%) ($p=0,04$).

El absceso o la presencia de un aneurisma micótico (30/73; 41,1% vs. 22/40; 55%) fue la complicación ecocardiográfica más frecuente en ambos grupos. Sin embargo, la rotura valvular (29/73; 39,7% vs. 8/40; 20%) ($p=0,002$) fue significativamente más prevalente en el grupo 1 y la dehiscencia protésica fue significativamente más prevalente en el grupo 2 (3/73; 4,1% vs. 5/40; 12,5%) ($p=0,03$).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente al tamaño de la vegetación, o a los valores medios de la fracción de eyección y de la presión de la arteria pulmonar.

Tabla 1
Características epidemiológicas

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 n/n (%)	p	p*
<i>Total</i>	212	138/212 (65,1)	74/212 (34,9)	<0,001	
<i>Sexo masculino</i>	142/212 (67)	97/138 (70,3)	45/74 (60,8)	0,162	0,382
<i>Edad, media ± DE</i>	62,6 ± 14,6	60,7 ± 15,2	66,1 ± 12,7	0,01	0,025
<i>Diagnóstico seguro</i>	183/212 (86,3)	119/138 (86,2)	64/74 (86,5)	0,959	
<i>Enfermedades subyacentes</i>	134/212 (63,2)	83/138 (60,1)	51/74 (68,9)	0,207	
EPOC	47/212 (22,2)	33/138 (23,9)	14/74 (18,9)	0,404	
Diabetes mellitus	51/212 (24,1)	33/138 (23,9)	15/74 (24,3)	0,947	
Hepatopatía crónica	29/212 (13,7)	21/138 (15,2)	8/74 (10,8)	0,373	
Sida	10/212 (4,7)	10/138 (7,2)	0/74 (0)	0,016	
IRC	23/212 (10,8)	15/138 (10,9)	8/74 (10,8)	0,99	
IRC en HD	14/212 (6,6)	0/138 (0)	14/74 (18,9)	<0,001	
Neoplasia	25/212 (11,8)	15/138 (10,9)	10/74 (13,7)	0,545	
<i>Índice de Charlson, media ± DE</i>	2 ± 2	1,7 ± 1,9	2,6 ± 2,7	0,003	0,005
<i>Índice de Charlson >2</i>	69/212 (32,5)	31/138 (22,5)	38/74 (51,1)	<0,001	<0,001
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>	18/212 (8,5)	11/138 (8)	7/74 (9,5)	0,711	
<i>Infección de catéter asociada</i>	23/212 (10,8)	0/138 (0)	23/74 (31)	<0,001	
<i>Procedimiento de riesgo</i>	32/212 (16,5)	23/138 (16,7)	12/74 (16,2)	0,933	
Dental	15/212 (7,1)	13/138 (9,4)	2/74 (2,7)	0,06	
Gastrointestinal	13/212 (6,1)	6/138 (4,3)	7/74 (9,5)	0,139	
Urológico	6/212 (2,8)	4/138 (2,9)	2/74 (2,7)	1	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; HD: hemodiálisis; p: estudio univariado; p*: estudio multivariado; DE: desviación estándar.

Complicaciones y mortalidad

El índice de complicaciones clínicas fue similar en ambos grupos de estudio y alcanzó el 79 y el 83,8% en los grupos 1 y 2, respectivamente (tabla 4). Destacó por el contrario el hecho de que los pacientes del grupo 2 presentaron, durante la evolución hospitalaria y de forma significativamente más frecuente, shock séptico.

La indicación quirúrgica alcanzó tasas muy similares en ambos grupos. No obstante, los pacientes del grupo 2 no fueron finalmente operados de forma significativamente más frecuente debido sobre todo al riesgo quirúrgico del paciente, lo que se correspondió con un EuroSCORE logístico significativamente más elevado en este grupo de pacientes y al fallecimiento en etapas tempranas de la enfermedad aguda. La implantación de una válvula protésica biológica fue la cirugía más empleada en ambos grupos.

La mortalidad directamente relacionada con el episodio infeccioso de la EI fue significativamente mayor en los pacientes con EIAEH (27/138; 19,6% vs. 33/74; 44,6%) (p < 0,001).

Estudio multivariado de las características epidemiológicas y de los factores predisponentes cardíacos

En el análisis multivariado ajustado por el sexo hallamos que los pacientes con EIAEH tuvieron mayor edad (odds ratio [OR], 1,026; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,003-1,049), mayor comorbilidad expresada por un índice de Charlson más elevado (OR, 1,242; IC del 95%, 1,067-1,445) y habían sido sometidos más frecuentemente a algún tipo de cirugía cardíaca previa (OR, 2,522; IC del 95%, 1,353-4,701).

Tabla 2
Factores predisponentes cardíacos

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 n/n (%)	p	p*
<i>Endocarditis previa</i>	25/212 (11,8)	14/138 (10,1)	11/74 (14,9)	0,31	
<i>Cardiopatía congénita</i>	27/212 (13,2)	20/138 (14,5)	7/74 (10,8)	0,45	
CIV	3/27 (11,1)	2/20 (10)	1/7 (14,3)	1	
CIA	1/27 (3,1)	1/20 (5)	0/7 (0)	1	
MHO	1/27 (3,7)	0/20 (0)	1/7 (14,3)	0,259	
Estenosis subaórtica	3/27 (11,1)	1/20 (5)	2/7 (28,6)	0,155	
Válvula bicúspide	17/27 (63)	14/20 (70)	3/7 (42,9)	0,364	
Cardiopatía reparada	1/27 (3,7)	1/20 (5)	0/7 (0)	1	
<i>Valvulopatía previa</i>	85/212 (40,1)	49/138 (35,5)	36/74 (48,6)	0,063	
Reumática	11/85 (12,9)	5/49 (10,2)	6/36 (16,7)	0,515	
Degenerativa	53/85 (65,4)	33/49 (67,3)	20/36 (55,6)	0,267	
Prolapso mitral	5/85 (5,9)	3/49 (6,1)	2/36 (5,6)	1	
CAM	15/85 (17,6)	8/49 (16,3)	7/36 (19,4)	0,709	
<i>Cirugía previa</i>	72/212 (34)	35/138 (25,4)	37/74 (50)	<0,001	0,004
Válvula aórtica protésica	45/72 (62,5)	24/35 (68,6)	21/37 (56,8)	0,44	
Válvula mitral protésica	22/72 (30,6)	9/35 (25,7)	13/37 (35,1)	0,385	
Intervención de Ross	2/72 (2,8)	1/35 (2,9)	1/37 (2,7)	1	
Plastia mitral	3/72 (4,2)	1/35 (2,9)	2/37 (5,4)	1	

CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva; CAM: calcificación del anillo mitral; p: estudio univariado; p*: estudio multivariado.

Tabla 3
Datos microbiológicos

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2p n/n (%)	p
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	40/212 (18,8)	37/138 (26,8)	3/74 (4)	<0,001
<i>S. viridans</i>	9/212 (4,2)	8/138 (5,8)	1/74 (1,4)	0,05
<i>S. constellatus</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>S. mutans</i>	3/212 (1,4)	2/138 (1,4)	1/74 (1,4)	1
<i>S. mitis</i>	17/212 (8)	17/138 (12,3)	0/74 (0)	<0,001
<i>S. oralis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>S. sanguis</i>	6/212 (2,8)	5/138 (3,6)	1/74 (1,4)	0,67
<i>S. milleri</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>S. salivarius</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>S. dysgalactiae</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>S. parasanguinis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	46/212 (21,7)	18/138 (13)	28/74 (37,8)	<0,001
SARM	9/46 (19,6)	3/18 (16,7)	6/28 (21,4)	1
<i>Staphylococcus</i> CN	28/212 (13,2)	4/138 (2,9)	24/74 (32,4)	<0,001
<i>S. epidermidis</i>	21/212 (11,3)	3/138 (2,2)	21/74 (28,4)	<0,001
<i>S. lugdunensis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>S. schleiferi</i>	2/212 (0,9)	1/138 (0,7)	1/74 (1,4)	1
<i>S. capitis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>Enterococcus</i> sp.	22/212 (10,4)	12/138 (8,7)	10/74 (13,5)	0,272
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/212 (2,8)	6/138 (4,3)	0/74 (0)	0,06
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	21/212 (9,9)	21/138 (15,2)	0/74 (0)	<0,001
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4/212 (1,9)	4/138 (2,9)	0/74 (0)	0,3
<i>Escherichia coli</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	2/212 (0,9)	2/138 (1,4)	0/74 (0)	0,543
<i>Corynebacterium</i> sp.	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>Salmonella enteritidis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Candida</i>				
<i>C. parapsilosis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>C. tropicalis</i>	1/212 (0,5)	0/138 (0)	1/74 (1,4)	0,349
<i>C. albicans</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
<i>Cardiobacterium hominis</i>	1/212 (0,5)	1/138 (0,7)	0/74 (0)	1
Cultivos estériles	29/212 (13,7)	23/138 (16,7)	6/74 (8,1)	0,083

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; CN: coagulasa negativa.

Discusión

Para la realización de este trabajo se han revisado 14 estudios publicados entre 1992 y 2011 que comparan distintos aspectos de la EIC y de la EIAEH⁵⁻¹⁸. Para este estudio, la EIAEH ha incluido los episodios de EI de origen nosocomial propiamente dicho y nosohusial, entre los que no hubo diferencias significativas en lo que respecta a las enfermedades subyacentes y a la microbiología. De los resultados de este estudio prospectivo realizado entre 2003 y 2010 se deduce un leve incremento de casos de EIAEH, que en los últimos 4 años alcanza algo más de una tercera parte de los episodios de EI. En comparación con la EIC, la EIAEH incide en pacientes de edad más avanzada y con mayor carga de enfermedad, cursa con mayor frecuencia con shock séptico y complicaciones perivalvulares no siempre reparables por contraindicación a la cirugía, y tiene un peor pronóstico durante la fase aguda de la enfermedad.

Durante el periodo de estudio (2003-2010) se han evaluado 212 episodios de EI. Los episodios han sido clasificados arbitrariamente en 2 grupos según hubieran ocurrido de 2003 a 2006 o de 2006 a 2010. Se observa un discreto aumento de la prevalencia de la EIAEH, que ha pasado de aproximadamente el 30% en el primer periodo a casi el 40% en el segundo periodo. La incidencia de la EIAEH oscila, según diferentes series, entre el 7 y el 53%⁵⁻¹⁸ de los episodios de EI, y se observa un incremento de la misma en los últimos años. Este hecho ha sido también destacado por otros autores, como Lomas et al.¹² en un estudio multicéntrico que incluyó 793 episodios de EI y en el que destacó un aumento en la incidencia de

la EIAEH, que pasó del 13,3% durante el periodo 1984-1995 al 17,7% durante el periodo 2001-2007.

Los pacientes afectados de EI son predominantemente varones con una edad media de 62 años, que es claramente superior entre los pacientes con EIAEH. A principios de la década de los cuarenta la edad media de los pacientes con EI era de 35 años, y solo el 10% tenían una edad superior a 60 años⁴; sin embargo, estudios más recientes indican que la edad media de los pacientes es de 55 años, y que aproximadamente la mitad son mayores de 60 años²⁶. El aumento creciente de la prevalencia de la EI en mayores de 65 años, el retraso en el diagnóstico dada la inespecificidad de los síntomas de la EIC en el anciano y una proporción significativa de casos adquiridos en el entorno hospitalario en esta franja de edad son datos destacables en la literatura⁴. Además se asiste en la actualidad a un descenso significativo en la prevalencia de la cardiopatía congénita y reumática, principales factores predisponentes cardiacos de la EI en pacientes jóvenes^{3,27}. La EIAEH acontece con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades subyacentes, y muy especialmente en afectados de insuficiencia renal crónica en HD, y es por ello que el índice de Charlson alcanza un valor significativamente más elevado en este grupo de pacientes. Además, la infección de catéter en relación al episodio estuvo presente en algo más del 30% de los pacientes con EIAEH de esta serie, y este porcentaje supera ampliamente al correspondiente a los episodios incluidos con EIC. Esta tasa va en aumento si tenemos en cuenta trabajos como el publicado en 1998 por Lamas y Eykyn¹⁵, en el que la infección de catéter alcanzó tan solo el 10% de los pacientes con EIAEH. Por el contrario,

Tabla 4
Complicaciones y evolución

	Serie global n/n (%)	Grupo 1 n/n (%)	Grupo 2 n/n (%)	p
<i>Complicaciones clínicas</i>	171/212 (80,7)	109/138 (79)	62/74 (83,8)	0,399
Insuficiencia valvular	138/212 (65,1)	89/138 (64,5)	49/74 (66,2)	0,802
Insuficiencia cardiaca	90/212 (42,5)	57/138 (41,3)	33/74 (44,6)	0,644
BAV	13/212 (6,1)	6/138 (4,3)	7/74 (9,5)	0,139
Shock séptico	44/212 (20,8)	20/138 (14,5)	24/74 (32,4)	0,002
Embolias pulmonares	13/212 (6,1)	11/138 (8)	2/74 (2,7)	0,228
Embolias sistémicas	47/212 (22,2)	34/138 (24,6)	13/74 (17,6)	0,237
Complicaciones neurológicas	37/212 (17,5)	26/138 (18,8)	11/74 (14,9)	0,467
Insuficiencia renal aguda*	34/146 (23,3)	21/87 (24,1)	13/59 (22)	0,768
<i>Motivos de indicación quirúrgica</i>	155/212 (73,1)	100/138 (72,5)	55/74 (74,3)	0,771
Insuficiencia valvular	96/158 (62,3)	69/99 (69,7)	27/55 (49,1)	0,002
Embolismos sistémicos	6/158 (3,9)	5/99 (5,1)	1/55 (1,8)	0,421
Complicaciones locales	40/158 (26)	18/99 (18,2)	22/55 (40)	<0,001
Vegetación grande	3/158 (1,9)	2/99 (2)	1/55 (1,8)	1
Insuficiencia cardiaca	3/158 (1,9)	1/99 (1)	2/55 (3,6)	0,29
Valvulopatía previa	5/158 (3,2)	4/99 (4)	1/55 (1,8)	0,655
Protésica precoz	1/158 (0,6)	0/99 (0)	1/55 (1,8)	0,357
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	111/155 (71,5)	78/100 (78)	34/55 (61,8)	0,03
EuroSCORE (%), media ± DE	25,17 ± 20	21,1 ± 18	31,4 ± 21,5	0,006
<i>Rechazo quirúrgico</i>	44/155 (28,3)	22/100 (22)	21/55 (38,1)	0,03
Fallecimiento previo	8/44 (18,2)	0/22 (0)	4/21 (19)	0,04
Riesgo quirúrgico	27/44 (61,4)	14/22 (63,6)	16/21 (76,1)	0,37
Rechazo del paciente	4/44 (9,1)	3/22 (13,6)	1/21 (4,7)	0,606
Complicaciones neurológicas	5/44 (11,4)	5/22 (22,7)	0/21 (0)	0,02
<i>Tipo de cirugía</i>				
Prótesis mecánica	35/111 (31,5)	23/78 (29,5)	12/33 (36,4)	0,476
Prótesis biológica	55/111 (49,5)	38/78 (48,7)	17/33 (51,5)	0,787
Plastia mitral	7/111 (6,3)	6/78 (7,7)	1/33 (3)	0,671
Homoinjerto	1/111 (0,9)	1/78 (1,3)	0/33 (0)	1
Intervención de Ross	11/111 (9,9)	10/78 (12,8)	1/33 (3)	0,168
Limpieza de la zona	2/111 (1,8)	0/78 (0)	2/33 (6,1)	0,086
<i>UHAD al alta</i>	18/141 (12,8)	15/103 (14,6)	3/38 (7,9)	0,216
<i>Exttus</i>	71/212 (33,5)	35/138 (25,4)	36/74 (48,6)	0,001
Muerte relacionada	60/212 (28,3)	27/138 (19,6)	33/74 (44,6)	<0,001
Muerte no relacionada	9/212 (4,2)	7/138 (5,1)	2/74 (2,7)	0,5
<i>Estancia, media ± DE</i>	43,2 ± 37,7	42,6 ± 39,9	45,4 ± 31,2	0,565

BAV: bloqueo aurículoventricular; UHAD: unidad de hospitalización a domicilio; DE: desviación estándar.

* Esta variable excluye a los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

en la actualidad la infección de catéter relacionada con el episodio de EIAEH oscila entre el 24 y el 56% de los pacientes en distintas series^{6,7,12,14,16,18}. Nucifora et al.²⁸ destacan que el 50% de los pacientes en HD están colonizados por *S. aureus*, y que este es el principal causante de bacteriemia secundaria a infección de catéter en estos pacientes, con el consiguiente riesgo de desarrollar EI. Además, estos autores afirman que la mortalidad en este subgrupo de pacientes es muy superior tanto en la fase aguda de la enfermedad como a los 2 años del diagnóstico de la EI.

Los factores predisponentes cardiacos —y entre ellos la valvulopatía degenerativa y la prótesis valvular— son especialmente importantes en la EIAEH, como así lo indican otros autores. En este sentido, López-Dupla et al.¹⁸ destacan, en un estudio que incluyó 120 casos de EI, que el 37,2% de los pacientes con EIAEH tuvieron una valvulopatía degenerativa. La endocarditis protésica prevaleció en el grupo de pacientes con EIAEH tanto en este estudio como en otras series, en las que alcanzó globalmente el 23,8%, en comparación con el 16,7% en la EIC^{5,8,9,11-13,17,18}.

Como ya es sabido, la EI asienta fundamentalmente en las válvulas izquierdas, y en concreto en la mitral, que supera en un 10% a la localización aórtica^{5,6,11,13,15,16,18,29}. Sin embargo, y al igual que en el trabajo publicado por Lomas et al.¹², en nuestro estudio la EI afectó principalmente la válvula aórtica. Dado que las

complicaciones derivadas de la afectación aórtica o mitral no son las mismas, en detrimento de un mayor número de complicaciones en la primera, debería realizarse un estudio más profundo del porqué de las diferencias entre estos estudios, aunque un número importante en esta serie de episodios de EI protésica precoz sobre válvula aórtica y relacionada de forma significativa a la EIAEH podría justificar estas diferencias. El diagnóstico ecocardiográfico en los pacientes con EIAEH es más difícil por tratarse con mayor frecuencia de pacientes con EI protésica, sobre válvula degenerativa o calcificada, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico de la EI en este escenario.

Los estreptococos del grupo *viridans* fueron los principales agentes causales de la EIC, mientras que los estafilococos fueron los principalmente implicados en la EIAEH. Este es un microorganismo agresivo cuya evolución comporta con mayor frecuencia shock séptico^{12,13,18}, así como una mayor destrucción de la válvula y un mayor índice de complicaciones perivalvulares en la EI^{29,30}. SARM representó alrededor del 20% de los episodios causados por *S. aureus* y originó 3 casos de los episodios de EIC. En Europa la incidencia de EI por SARM es muy inferior a las tasas registradas en series norteamericanas, pero sin embargo se asiste a un incremento gradual y peligroso tanto en el ámbito hospitalario³⁰ como en el comunitario³¹. Los microorganismos del género *Enterococcus*

causaron un 10% de los casos de nuestra serie, predominaron de forma discreta en el grupo de pacientes con EIAEH y acontecieron en pacientes sometidos a procedimientos de riesgo urológico o gastrointestinal en 6 pacientes de un total de 22 (27,2%), a pesar de haber recibido profilaxis en tres. Giannitsioti et al.¹¹ y Fernández-Guerrero et al.³² destacan un incremento reciente de la endocarditis enterocócica debido a un aumento en la realización de procedimientos de riesgo urológico y gastrointestinal, en población anciana con valvulopatía de base, aunque con una mortalidad similar a la de la EI causada por otros microorganismos.

La insuficiencia valvular grave y la insuficiencia cardíaca fueron las complicaciones clínicas fundamentales en ambos grupos. Sin embargo, el shock séptico, como en otros estudios^{12,13,18}, predominó en el grupo de pacientes con EIAEH, probablemente debido a que fueron mayormente causadas por *S. aureus*. Además, esta complicación se ha asociado en distintas publicaciones¹² a un peor pronóstico. No obstante, estas complicaciones no se han ajustado por otros posibles factores de confusión. La insuficiencia valvular fue el principal motivo de cirugía en ambos grupos, aunque las complicaciones perivalvulares predominaron en pacientes con EIAEH. El valor del EuroSCORE —instrumento útil para calcular el riesgo quirúrgico de los pacientes con EI que reúnen indicación quirúrgica— fue mucho mayor en los pacientes con EIAEH, por lo que estos son, al igual que en otras series^{8,12,16}, rechazados con mayor frecuencia para cirugía que los pacientes con EIC. Finalmente, y como en otras series revisadas^{5,7,18}, la mortalidad de la EIAEH es muy superior a la de la EIC y alcanza casi el 50%.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio prospectivo y no tiene un grupo control que permita evaluar los factores de riesgo para desarrollar la EIAEH. Este estudio se ha realizado en un hospital de referencia para cirugía cardíaca, por lo que sin duda se han incluido casos con mayor complejidad. El trabajo no ha incluido un seguimiento homogéneo de los pacientes tras el alta hospitalaria, por lo que las complicaciones y la mortalidad se limitan a la fase aguda de la enfermedad. No se ha realizado un estudio multivariado de las complicaciones.

Conclusiones

En conclusión, la EIAEH es una entidad que está experimentando un discreto aumento en nuestro medio y tiene una mortalidad que roza el 50%. El incremento reciente de esta problemática se asocia sin duda al intervencionismo sobre pacientes mayores, portadores de prótesis valvular cardíaca y que además presentan un mayor número de enfermedades subyacentes, entre las que destaca la insuficiencia renal crónica en HD. La implantación creciente de catéteres por vía venosa periférica o central, de inserción o no quirúrgica, provisionales o definitivos, para la administración de quimioterapia, realización de HD o nutrición por vía parenteral en el seno de una población cada vez más envejecida, favorece sin duda la posibilidad de bacteriemia y el desarrollo de una endocarditis si el microorganismo encuentra un terreno valvular abonado. A la luz de estos resultados consideramos necesarios estudios de intervención que evalúen la eficacia de medidas preventivas de la EIAEH como son la vigilancia estricta de la implantación y del mantenimiento de los catéteres intravenosos en pacientes de riesgo o la realización precoz de la fistula arteriovenosa en pacientes a los que se realiza HD por un catéter tunelizado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:48.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler Jr. VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-73.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
- Durante-Mangoni E, Bradly S, Selton-Suty Ch, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095-103.
- Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis*. 2004;38:843-50.
- Benito N, Miro JM, Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009;150:586-94.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MCH, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
- Siegman-Igra Y, Koifman B, Porat R, Porat D, Giladi M. Healthcare associated infective endocarditis: a distinct entity. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:474-80.
- Martín-Davila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. An increasing trend in native valve cases. *Chest*. 2005;125:772-9.
- Rivas P, Alonso J, Moya J, de Górgolas M, Martinelli J, Fernandez Guerrero ML. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 2005;128:764-71.
- Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsioutras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:763-9.
- Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Health care-associated infective endocarditis: An undesirable effect of health care universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1683-90.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;1287-97.
- Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infective endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 1995;20:16-23.
- Lamas CC, Elyck SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart*. 1998;79:442-7.
- Gouello JP, Asfar P, Brenet O, Achille K, Gwennola B. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med*. 2000;28:377-82.
- Chen SC, Dwyer DE, Sorrell TC. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1992;70:1449-52.
- López-Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercé J, Lorenzo A, Tapiol J, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases. *Rev Esp Cardiol*. 2006;56:1131-9.
- Núñez Aragón R, Mateu L, Pedro-Botet ML, Casas I, Vallejo N, Molinos S, et al. Prognostic factors in infective endocarditis (IE). En: 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011, k-1900.
- Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354-61.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr. VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2002;30:476-89.
- Metha R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. The Euroscore Group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
- Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:806-12.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139-49.
- Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007;28:2307-12.

29. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods MCh, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteriemia. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1165–9.
30. Fernández-Guerrero ML, González-López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Medicine*. 2009;88:1–22.
31. Fowler VG, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA*. 2011;293:3012–21.
32. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteriemia. *J Intern Med*. 2002;252:510–5.

11.2. Protocolo de estudio enviado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica

TÍTOL DEL PROJECTE: ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA.

CODI: ELD-IE1

VERSIÓ I DATA: 2.1 Juny 2020

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Raquel Núñez Aragón

INVESTIGADORS COL·LABORADORS:

Maria Luisa Pedro-Botet

Lourdes Mateu

Núria Vallejo

Maria Dolores Quesada

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

ÍNDIX:

ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA 3.

HIPOTESI, PREGUNTA CIENTÍFICA I OBJECTIUS 6.

MATERIAL I MÈTODES:

Disseny de l'estudi 6.

Període i Àmbit d'estudi 6.

Població de l'estudi:

Criteris d'inclusió 6.

Criteris d'exclusió 6.

Variables 6.

Aspectes ètics 10.

Recollida de dades 10.

Anàlisi de les dades 10.

Limitacions de l'estudi 11.

PLA DE TREBALL 12.

EXPERIÈNCIA DE L'EQUIP INVESTIGADOR 12.

PLA DE DIFUSIÓ 12.

MITJANS DISPONIBLES PER A LA REALITZACIÓ DEL PROJECTE 12.

BIBLIOGRAFIA 14.

ANNEXES 16.

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA:

La endocarditis infecciosa (EI) es coneix com un conjunt de síndromes, resultat d'un procés inflamatori al endocardi, causat per microorganismes, majoritàriament bacteris. Es una malaltia greu amb una incidència del 3-10 casos per 100000 persones/any(1)(2)(3) als països desenvolupats i té una mortalitat intrahospitalaria que varia entre el 15 i el 30%(2)(4)(5)(6). Els avenços a la medicina en relació al diagnòstic i al tractament de la EI no han fet que es modifiqui aquesta mortalitat en els darrers 30 anys(5).

La demografia de la EI, ha canviat en els últims 50 anys(5). Si bé era una entitat que afectava a malalts relativament joves amb valvulopaties reumàtiques, en les últimes dos dècades s'ha observat un augment en l'edat mitja dels pacients afectes(1). La EI continua incidint majoritàriament en homes amb una relació de 2:1 (1)(2). La valvulopatia degenerativa(1)(6)(7)(8) es el factor de risc més prevalent junt amb la valvulopatia protèsica(1)(5)(6), tot i que en més del 50% dels casos no hi ha valvulopatia coneguda(1)(2). La realització de probes invasives i l'ús de tractaments intravenosos cada vegada més freqüents a la població de qualsevol edat, ha fet que hagin augmentat els casos relacionats amb l'ambient hospitalari, s'hagi modificat la microbiologia d'aquesta entitat i es mantingui una elevada mortalitat(6)(9)(10)(11).

Més d'una tercera part dels pacients amb EI tenen més de 70 anys, als països desenvolupats(5). Aquesta població es especialment susceptible a un retard al diagnòstic i té un pitjor pronòstic. La immunosenescència, la malnutrició, les comorbiditats i els ingressos freqüents, fan que siguin més sensibles a patir infeccions per gèrmens més agressius, la presentació clínica sigui inespecífica (delirium, anorèxia, caigudes,...), amb un retard al diagnòstic, i la seva resposta als antibiòtics no sigui l'esperada(12). El procés diagnòstic tampoc es una tasca fàcil: les valvulopaties degeneratives prevalents en aquest grup d'edat dificulten una correcta visualització de les vegetacions. A més el delirium o el deteriorament de la funció renal, fan que les complicacions clíniques estiguin sovint a sobre de la taula(13). El tractament amb antibiòtics tampoc es fàcil pels canvis associats a l'edat, que indueixen modificacions farmacocinètiques com l'augment del greix corporal, la disminució de l'aclariment de

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

creatinina o els baixos nivells d'albumina(13). Aquesta patologia causa sovint complicacions cardíaques i sistèmiques que requereixen a més de tractament antibiòtic, tractament quirúrgic però en aquest grup de població la cirurgia es veu limitada per les comorbiditat(1)(8)(9) i l'elevat risc de patir complicacions postoperatories(14) amb el consegüent augment de morbi-mortalitat en aquest grup de població(6)(9). En definitiva, la EI a la població anciana es una malaltia amb que estem habituats a treballar, però amb uns resultats sovint decepcionants. Per això es important la tasca de la prevenció d'aquesta infecció en aquest grup poblacional.

Per altra banda, i seguint en la mateixa línia, diferents estudis han observat un increment dels casos de EI per enterococs que afecten sobretot a la població més envellida amb valvulopaties(1)(5)(8)(9)(10)(11). Els enterococs són el tercer grup de bacteries que originen EI, després dels estreptococs i els estafilococs. Les sèries publicades indiquen que aquest tipus d'infecció afecta més freqüentment a una població envellida amb vàlvules protèsiques, són d'adquisició nosocomial i tenen un pitjor pronòstic(15). L'elevada incidència de lesions colòniques a la població anciana, actuant com a porta d'entrada per patir bacterièmies, explicaria aquest fet(13).

Desde fa més de 10 anys, vinc col·laborant amb la Dra. Pedro-Botet i la Unitat de Malalties Infeccioses, ara servei, en estudis relacionats amb l' endocarditis infecciosa. El resultat ha estat la presentació a diferents congressos nacionals i internacionals i la publicació d'un article amb el títol de "Endocarditis Infecciosa en un Hospital Terciario; Aumento del número de casos asociado al medio hospitalario" com a resultat del treball de suficiència investigadora presentat al 2010. El últims 5 anys també he format part del comitè de l' endocarditis infecciosa, que si bé el comitè funciona desde fa gairebé 20 anys, el treball amb l'equip actual es realitza desde fa 4 anys.

Al 2012 em vaig incorporar a la Unitat de Geriatria d'Aguts amb el Dr. Urrutia i el Dr. Santesmases. Desde llavors realitzo una tasca diària centralitzada en el malalt vell i pluripatològic, formant part del comitè del Pacient Crònic Complex i col·laborant en la posada en marxa i funcionament de la Consulta de Suport al Ingrés per Insuficiència Cardíaca.

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

Per tots això exposat prèviament i amb la voluntat de realitzar una tasca investigadora, proposem un estudi que hem anomenat “Estudi per avaluar les característiques de l’ endocarditis infecciosa a la població anciana de la nostra àrea (ELDerly with Infective Endocarditis: ELD-IE study)”. Aquest estudi estarà dividit en dos parts. La primera es tracta d’un estudi retrospectiu per definir les característiques demogràfiques i l’evolució dels pacients amb EI ancians (ELD-IE1). La segona part es tracta d’un estudi retrospectiu per definir les característiques del pacients amb EI per *Enterococcus faecalis* (ELD-IE2). Amb aquests resultats la nostra voluntat es plantejar nous estudis i ampliar la nostra tasca investigadora. Al protocol que segueix s’expliquen les característiques del primer estudi.

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

HIPOTESI:

-Els pacients amb EI de edat avançada (>75 anys) a la nostra àrea tenen (pitjor pronòstic (més comorbiditats i major mortalitat) en relació amb els pacients amb EI més joves.

OBJECTIUS:

- ❖ Objectiu principal:
 - Estimar la incidència acumulada de mortalitat aguda (intrahospitalària) relacionada amb l'episodi de EI.
- ❖ Objectiu secundari:
 - Estimar la incidència acumulada de mortalitat als cinc anys de seguiment relacionada amb l'episodi de EI.
 - Estimar la incidència acumulada de mortalitat als cinc anys de seguiment no relacionada amb l'episodi de EI.
 - Estimar la incidència acumulada de comorbiditat (dispositius intracardíacs, vàlvules protèsiques o hemodiàlisi) com a factor predisponent a la fase aguda (intrahospitalària).
 - Estimar el grau d'associació dels factor pronòstics (preventius o de risc) relacionats amb la mortalitat.
 - Estimar el grau d'associació dels factor pronòstics (preventius o de risc) relacionats amb la comorbiditat.

MATERIAL I MÈTODES:

Disseny de l'estudi:

Es tracta d'un estudi retrospectiu observacional longitudinal unicèntric.

Període i Àmbit de l'estudi:

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

L'estudi es realitzarà íntegrament amb pacients que han estat ingressats a l'Hospital Germans Trias i Pujol [HGTiP] desde 1 de gener del 2003 fins 31 de desembre del 2018, i on participaran els Serveis de Malalties Infeccioses, Medicina Interna, Microbiologia i Cardiologia. El seguiment dels darrers casos inclosos serà fins al 31 de desembre del 2019.

Població de l'estudi:

Criteris d'inclusió:

S'inclouran aquells pacients que han estat ingressats amb el diagnòstic d'EI, amb afectació valvular esquerra, segons els criteris de Duke modificats (Annex 1) i majors d'edat.

Criteris d'exclusió:

S'exclouran aquells pacients que no es disposa d'informació del seguiment de la fase aguda de la malaltia, per haver estat traslladats a un altre centre.

Variables:

1. Dades epidemiològiques: data de naixement, sexe, data d'ingrés, data de diagnòstic de l'episodi de EI, data d'alta, dies d'estada hospitalària, servei on està ingressat al moment del diagnòstic, classificació segons la forma d'adquisició, tipus de contacte amb l'assistència sanitària a l'EI nosohusial i diagnòstic d'endocarditis infecciosa, segur o probable.

2. Factors predisposants: presència de malalties subjacents (malaltia pulmonar obstructiva crònica [MPOC], diabetis mellitus, hepatopatia crònica, síndrome d'immunodeficiència adquirida [SIDA], insuficiència renal crònica sense tractament substitutiu, insuficiència renal crònica en hemodiàlisi, neoplàsia activa, cardiopatia isquèmica, ictus, tractament immunosupressor, tractament anticoagulant, tractament antiagregant, índex de Charlson (Annex 2), antecedents d'haver-se realitzat algun tipus de procediment de risc (dental, gastrointestinal o urològic), infecció de catèter, tipus de catèter i data de la infecció, antecedents d'endocarditis prèvia. Antecedents de

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

cardiopatia tipus cardiopatia congènita (comunicació interventricular [CIV], comunicació interauricular [CIA], miocardiopatia hipertròfica obstructiva [MHO], estenosi aòrtica, vàlvula bicúspide, cardiopatia congènita reparada o altres), valvulopatia prèvia (reumàtica, degenerativa, prolapse de la vàlvula mitral o calcificació de l'anell mitral [CAM]) o cirurgia cardíaca prèvia (pròtesis aòrtica, pròtesis mitral, pròtesis tricúspide, pròtesis pulmonar, intervenció de Ross, plàstia mitral, plàstia aòrtica o una altra). Portador de un implante valvular aòrtic transcatheter (transcatheter aortic valve implantation [TAVI]).

3. Dades relatives al tipus i la localització de l'EI: nativa o protèsica, localització esquerra nativa o esquerra protèsica. Localització valvular (aòrtica, mitral o diverses vàlvules afectes). Endocarditis precoç.

4. Dades de presentació clínica: motiu de consulta a l'hospital i durada de la simptomatologia, amb anterioritat a l'arribada del pacient al Servei d'Urgències.

5. Paràmetres analítics a l'ingrés: leucòcits, hemoglobina, plaquetes, reactants de fase aguda (proteïna C reactiva [PCR]), aclariment de creatinina (MDRD), nivells de Troponina I, albúmina.

6. Dades microbiològics: gènere a què pertany i el microorganisme causant. Antibioteràpia prèvia a l'episodi. Resultat del cultiu valvular. Realització de colonoscòpia i troballes.

7. Probes d'imatge: PET-TC, eco cardiograma diagnòstic. Motiu d'indicació del eco cardiograma transesofàgic [ETE] inicial. Complicacions observades per ecocardiografia al diagnòstic o durant d'evolució. Localització, nombre i mida de la major, en el cas que hi hagi més d'una vegetació.

8. Dades clíniques: presentació de complicacions clíniques en l'evolució (insuficiència valvular, insuficiència cardíaca, bloqueig auriculoventricular [BAV], xoc sèptic,

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

insuficiència renal, presència de embòlies pulmonar o sistèmica i complicacions neurològiques).

9. Dades relatives al tractament mèdic: tractament al diagnòstic, tractament al resultat dels hemocultius, dosificació, via d'administració, setmanes de tractament realitzat i durada del mateix després de la intervenció quirúrgica, efectes secundaris.

10. Dades relatives al tractament quirúrgic: tractament quirúrgic, valor del EuroSCORE (Annex 3), motiu de la indicació quirúrgica (insuficiència valvular greu, embolismes, complicacions locals observades en l'ecocardiografia, febre persistent, vegetació gran, microorganisme agressiu o insuficiència cardíaca congestiva, El sobre vàlvula protèsica precoç). Dies de retard de la cirurgia des del diagnòstic de l'EI, cirurgia emergent o urgent. En cas de rebuig per a la cirurgia, motiu (defunció prèvia, risc quirúrgic, rebuig del pacient, complicacions neurològiques o altres). Tipus de cirurgia (pròtesi mecànica, pròtesis biològica, plàstia mitral, homo empelt o intervenció de Ross o neteja quirúrgica de la zona).

11. Dades evolutives: evolució final de l'episodi (mort relacionada o no, curació, recidiva o reinfecció), i trasllat a la Unitat d'Hospitalització a Domicili [UHAD]. Evolució fins a 5 anys després del episodi (viu o mort) o fins a finalitzar la recollida de dades pels episodis de menys de 5 anys (es tracta d'un estudi retrospectiu).

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

Aspectes ètics:

Es tracta d'un estudi retrospectiu unicèntric que no impliquen cap tipus d'intervenció terapèutica o diagnòstica. Es respectarà el dret a la intimitat i a la confidencialitat de les dades personals que seran utilitzades exclusivament per aquests estudis. No es preveu sol·licitar el consentiment informat al pacients inclosos donada la dificultat que suposa recollir aquest, en tractar-se d'un estudi retrospectiu, on molts d'aquests pacients s'hauran perdut. Tampoc consta a la base de dades que es farà servir per realitzar l'anàlisi estadístic cap dada identificativa dels malalts inclosos.

Recollida de dades:

Per tal de garantir el compliment de la normativa vigent de Protecció de Dades (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril del 2016 de Protección de Datos (RGPD)), es realitzarà un llistat dels episodis de EI amb afectació valvular esquerra procedent del registre de la Unitat de Ecocardiografia. Es seleccionaran aquells casos que compleixen criteris d'inclusió i seran introduïts pel número d'història clínica assignada al nostre hospital, a una base de dades. A cada pacient se li assignarà un número d'identificació de tres xifres, iniciant-se aquest pel número 001. Aquesta base de dades estarà a un dels ordinadors del servei de Malalties Infeccioses amb una codificació per accedir-hi. Es realitzarà una altra base de dades on cada pacient estarà identificat amb el número d'identificació de tres xifres i no hi constarà cap dada de filiació dels malalts. En aquesta base es recolliran les dades demogràfiques i clíniques del malalts ingressats pels investigadors, obtingudes a través del programa SAP, així com la seva evolució durant la fase aguda de la malaltia i les dades de seguiment.

Anàlisi de les dades:

Totes les variables recollides es resumiran en taules mitjançant els estadístics descriptius adequats (mesures de tendència central i dispersió, i freqüències absolutes i relatives, segons procedeixi). Es realitzaran inferències per estimar els paràmetres de

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

les distribucions poblacionals mitjançant el càlcul dels intervals de confiança del 95% bilaterals. Les dades basals es descriuran per tota la mostra i per rangs d'edat.

S'utilitzarà l'anàlisi Kaplan-Meier log-rank per analitzar la supervivència. Es faran anàlisi univariants i multivariants per estimar el grau d'associació dels factors pronòstics (regressió de Cox).

Limitacions de l'estudi:

Es realitzarà a un hospital de tercer nivell, centre de referència per cirurgia cardíaca. Això suposa que els casos recollits en aquesta base són els més greus i complicats de la nostra àrea, per lo que la mostra no representa a tots els pacients amb Endocarditis Infecciosa, si no als pacients més greus. Un altre limitació es el disseny retrospectiu unicèntric.

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

PLA DE TREBALL:

Els tres primers mesos es realitzarà recerca bibliogràfica, creació de la base de dades i introducció de les dades. Els tres següents mesos es farà l'anàlisi estadístic i escriptura del article científic.

EXPERIÈNCIA DE L'EQUIP INVESTIGADOR:

L'equip investigador tenim experiència en l' endocarditis infecciosa com assistència mèdica i quirúrgica, dels casos a lo llarg de l' ingrés hospitalari. També formem part del comitè d'Endocarditis Infecciosa del hospital on es discuteixen els casos de manera mensual i tenim la tasca de elaboració de protocols en relació al maneig de l' endocarditis infecciosa. A més hem realitzat diferents estudis prospectius observacionals comparatius i els seus resultats has estats acceptats en congressos a nivell nacional com internacional de rellevància científica. Hem publicat un treball de l' Endocarditis Infecciosa a l'àmbit hospitalari:

Raquel Núñez-Aragón, Maria Luisa Pedro-Botet Montoya, Lourdes Mateu Pruñonosa, Nuria Vallejo Camazón, Angels Gonzalez-Guardia, Nieves Sopena Galindo, Irma Casas García, Sonia Molinos Arbós, Miquel Sabrià Leal. ASSOCIATED FACTORS AND DESCRIPTIVE ANALYSIS OF HEALTHCARE-RELATED INFECTIVE ENDOCARDITIS. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Jan;31(1):15-22.

PLA DE DIFUSIÓ:

La voluntat de l'equip investigador es que amb els resultats obtinguts als estudis, fer difusió a congressos tant a l'àmbit nacional com internacional i a revistes de rellevància científica. A més formarà part de la tesi doctoral de l'investigador principal, Raquel Núñez, inscrita desde el 2015 amb el títol "ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL TERCIARI. EXPERIÈNCIA DE MÉS DE 10 ANYS TREBALLANT EN EQUIP".

MITJANS DISPONIBLES PER A LA REALITZACIÓ DEL PROJECTE:

L'estudi no es requereix d'un equipament especial per lo que no es generat cap despesa econòmica, i no ha rebut cap subvenció pública ni privada. Al servei de Malalties Infeccioses s'han reclutat els pacients i les seves dades estan introduïdes a un

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

ordinador del servei. Els investigadors s'han implicat en el disseny i recollida de dades del estudi.

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

BIBLIOGRAFIA:

1. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective Endocarditis: The European Viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011 May;36(5):175–222. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621720>
2. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):784–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964952>
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325–44.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv319>
5. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12).
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273776>
7. Domínguez JCC, Sánchez MPA, Moreno AR, Rubio JRS, Rubio DM, Carvajal IM, et al. Características clínicas y pronósticas de la endocarditis infecciosa en el anciano. 2014;1437–42.
8. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005 May 1;91(5):571–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831635>
9. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, Ansaldi F, Orsi A, Della Mattia A, et al. Infective endocarditis in elderly: An Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;177(2):636–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.184>

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

10. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):586–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414837>
11. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care–Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008 Nov 15;47(10):1287–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18834314>
12. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002 Nov;2(11):659–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409046>
13. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Clinical Interventions in Aging Dovepress Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging.* 2016;11–1199. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S101902>
14. Dhawan VK. Infective Endocarditis in Elderly Patients. *Curr Infect Dis Rep.* 2003 Aug;5(4):285–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12866978>
15. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Dec;19(12):1140–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517406>

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

ANNEXES:

Annex 1: CRITERIS DE DUKE MODIFICATS PER AL DIAGNÒSTIC DE LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA.

CRITERIS MAJORS

-Hemocultius positius per a la EI:

Microorganismes típics que encaixen amb l'EI de dos hemocultius

independents:

Streptococcus viridans, *Streptococcus bovis*, grup HACEK,

Staphylococcus aureus o

Enterococs adquirits en la comunitat en absència d'un focus

principal o

Microorganismes que encaixen amb l'EI amb hemocultius persistentment

positius:

Almenys dos possibles cultius positius de mostres sanguínies preses

a intervals > 12 h o

Tres o la majoria de més de quatre hemocultius independents (amb

la primera i l'última mostra preses a intervals d'almenys 1 h) o

Hemocultiu positiu únic per *Coxiella burnetii* o fase I IgG anticòs > 1: 800

-Evidència d'afecció endocardiàca

Ecocardiografia positiva per EI vegetació; abscess; nova

dehiscència parcial de vàlvula protèsica.

Nova regurgitació valvular

CRITERIS MENORS

-Predisposició: malaltia cardíaca predisposant, ús de fàrmacs per injecció.

Febre, una temperatura superior a 38 ° C.

-Fenòmens vasculars com: èmbol arterial greu, infart pulmonar sèptic,
aneurisma micòtic, hemorràgies intracranials, hemorràgies conjuntivals,
lesions de Janeway.

-Fenomen immunitari: glomerulonefritis, nòduls d'Osler, taques de Roth,
factor reumatoide.

-Evidència microbiològica: hemocultiu positiu que no compleix un criteri

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

important o evidència serològica d'infecció activa amb microorganisme que
encaixa amb l'EI.

DIAGNÒSTIC SEGUR SI:

- Reuneix 2 criteris majors.
- Reuneix 1 criteri major i 3 menors.
- Reuneix 5 criteris menors.

DIAGNÒSTIC PROBABLE SI:

- Reuneix 1 criteri major i 1 criteri menor.
- Reuneix 3 criteris menors

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

Annex 2: Índex de Charlson

PATOLOGIA	PUNTUACIÓ
Malaltia coronaria	1
Insuficiència cardíaca congestiva	1
Malaltia vascular perifèrica	1
Malaltia vascular cerebral	1
Demència	1
Malaltia pulmonar crònica	1
Malaltia del teixit connectiu	1
Úlcera pèptica	1
Malaltia hepàtica lleu	1
Diabetis	1
Hemiplegia	2
Malaltia renal moderada-severa	2
Diabetis amb dany a òrgans diana	2
Qualsevol tumor, leucèmia o limfoma	2
Malaltia hepàtica moderada-severa	3
Tumor sòlid metastàtic	6
SIDA	6

ESTUDI RETROSPECTIU SOBRE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN LA POBLACIÓ
ANCIANA DE LA NOSTRA ÀREA

Annex 3: valor del EuroSCORE

FACTORS	PUNTUACIÓ
Edat	1 per cada 5 anys > 60
Sexe femení	1
Creatinina sèrica > 200 µmol/L	2
Arteriopatia extracardiaca	3
MPOC	1
Disfunció neurològica	2
Intervenció cardíaca prèvia	3
Endocarditis activa	3
Estat preoperatori crític	3
Angina inestable	2
FEVI < 30%	3
FEVI 30-50%	1
Infart de miocardi recent	2
Pressió sistòlica AP > 60 mmHg	2
Intervenció urgent	2
Ruptura del septe interventricular	4
Cirurgia diferent a coronaria aïllada	2
Intervenció sobre la aorta toràcica	3

11.3. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

CODI	ELD-IE1	REF.CEI	PI-19-022
TÍTOL	Estudi retrospectiu sobre la endocarditis infecciosa en la població anciana de la nostra àrea. Versió 2.0 (Març 2019)		
PROMOTOR	Servei de Malalties Infeccioses - HUGTIP		

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d' idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment per obtenir el consentiment informat, incloent el full d'informació per als subjectes i el pla de reclutament de subjectes previstos són adequats.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.

Que aquest Comitè ha decidit emetre DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el dia 26/04/2019 acceptant que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per **Raquel Núñez Aragón** del servei de Medicina Interna com investigadora principal.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició como en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la **composició del CEI** és la indicada en l'**annex I**.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 26 d'abril de 2019

Dr. Magí Farré Albaladejo





Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



ANNEX I: COMPOSICIÓ CEI HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

President

Farré Albaladejo, Magí. Farmacologia Clínica

Vicepresidenta

Balañá Quintero, Carme. Oncologia Mèdica (ICO)

Secretària Tècnica

Fortes Villegas, Àngels. (IGTP)

Vocals

Alonso Fernández, Sergio. Infermeria

Avecilla Palau, M^a Àngels. Ginecologia y Obstetrícia (BSA)

Bayés Genís, Beatriu. Direcció

Bret Garriga, Esteve. Representant del Pacient

Cabrera Jaime, Sandra. Infermeria

Casanovas Cuellar, Cristina. Infermeria

Dachary Jiménez, Natàlia. Jurista

Jiménez López, Irene. Unitat d'Atenció a la Ciutadania

López Andrés, Anna. Farmacologia Clínica (IGTP)

Montané Esteva, Eva. Farmacologia Clínica

Moreira Porta, Berna. Representant del Pacient

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematologia i Hemoteràpia (ICO)

Peláez de Loño, Jordi. Farmàcia (CATSALUT)

Puyalto de Pablo, Paloma. Radiologia

Ramo Tello, Cristina. Neurologia

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna -VIH

Solà Suárez, Montserrat. Medicina Nuclear

Vilaró Jaques, Laia. Farmàcia



Germans Trias i Pujol
Hospital

Direcció Centre
Ctra. De Canyet, s/n
08916 Badalona



CONFORMITAT DE LA DIRECCIÓ DEL CENTRE

El Dr. Antoni Dávalos Errando, Director de centre de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, i vista l'autorització del Comitè d'Ètica de la Investigació.

CERTIFICA

Que coneix la proposta realitzada pel **Servei de Malalties Infeccionses - HUGTIP**, per tal que sigui realitzat al nostre Centre l'estudi titulat:

"Estudi retrospectiu sobre la endocarditis infecciosa en la població anciana de la nostra àrea.",

Codi de protocol: **ELD-IE1**, versió: 2.0 (Març 2019),

i que serà realitzat per **Raquel Núñez Aragón** del Servei de Medicina Interna com a investigadora principal.

Que està d'acord amb la seva viabilitat des del punt de vista econòmic.

Que accepta la realització d'aquest al Centre.

Signat a Badalona a 26 d'abril de 2019

Dr. Antoni Dávalos Errando

Ref. CEI: PI-19-022

11.4. Artículo publicado en revista, relacionado con la tesis doctoral

Vallejo Camazón N, Cediél G, Núñez Aragón R, Mateu L, Llibre C, Sopena N, Gual F, Ferrer E, Quesada MD, Berastegui E, Teis A, López Ayerbe J, Juncà G, Vivero A, Muñoz Guijosa C, Pedro-Botet L, Bayés-Genís A. Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Sep;73(9):734-740. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.09.011. Epub 2019 Nov 22

Artículo original

Mortalidad a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda



Nuria Vallejo Camazón^{a,b}, Germán Cediel^a, Raquel Núñez Aragón^c, Lourdes Mateu^c, Cinta Llibre^a, Nieves Sopena^c, Francisco Gual^a, Elena Ferrer^a, María Dolores Quesada^d, Elisabeth Berastegui^a, Albert Teis^a, Jorge López Ayerbe^a, Gladys Junca^a, Ainhoa Vivero^c, Christian Muñoz Guijosa^a, Lluisa Pedro-Botet^{b,c} y Antoni Bayés-Genís^{a,b,*}

^a Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España
^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
^d Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2019
 Aceptado el 19 de septiembre de 2019
 On-line el 3 de febrero de 2020

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa
 Intervención quirúrgica
 Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: En endocarditis infecciosa (EI), la decisión quirúrgica es difícil. Un alto porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica no son intervenidos. El objetivo fue evaluar el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica, comparando los que se sometieron a cirugía con los que no lo hicieron.

Métodos: Se incluyeron 271 pacientes con EI izquierda e indicación quirúrgica tratados en el centro desde 2003 a 2018. Ochenta y tres pacientes (31%) no fueron finalmente operados. El objetivo primario fue la mortalidad a 60 días y el secundario desde el día 61 a los 3 años de seguimiento. Se realizó regresión de Cox multivariable y emparejamiento por puntuación de propensión.

Resultados: A los 60 días, 40 (21,3%) pacientes operados y 53 (63,9%) pacientes no intervenidos fallecieron ($p < 0,001$). El riesgo de mortalidad a 60 días fue superior en los pacientes no intervenidos (HR = 3,59; IC95%, 2,16-5,96; $p < 0,001$). La ausencia de diagnóstico microbiológico, la insuficiencia cardíaca, el shock y el bloqueo aurículoventricular fueron otros predictores independientes del objetivo primario. Del día 61 a los 3 años del seguimiento no hubo diferencias significativas del riesgo de muerte entre el grupo operado y los no intervenidos (HR = 1,89; IC95%, 0,68-5,19; $p = 0,220$). Las variables independientes asociadas con el objetivo secundario fueron los antecedentes de EI, diabetes mellitus y el índice de Charlson. Los resultados fueron consistentes tras el emparejamiento por puntuación de propensión.

Conclusiones: Dos tercios de los pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos fallecieron antes de 60 días. Entre los supervivientes, la mortalidad a largo plazo depende más de factores relacionados con comorbilidad previa que del tratamiento recibido durante el ingreso.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication

ABSTRACT

Introduction and objectives: In infective endocarditis (IE), decisions on surgical interventions are challenging and a high percentage of patients with surgical indication do not undergo these procedures. This study aimed to evaluate the short- and long-term prognosis of patients with surgical indication, comparing those who underwent surgery with those who did not.

Methods: We included 271 patients with left-sided IE treated at our institution from 2003 to 2018 and with an indication for surgery. There were 83 (31%) surgery-indicated not undergoing surgery patients with left-sided infective endocarditis (SINUS-LSIE). The primary outcome was all-cause death by day 60 and the secondary outcome was all-cause death from day 61 to 3 years of follow-up. Multivariable Cox regression and propensity score matching were used for the analysis.

Results: At the 60-day follow-up, 40 (21,3%) surgically-treated patients and 53 (63,9%) SINUS-LSIE patients died ($P < .001$). Risk of 60-day mortality was higher in SINUS-LSIE patients (HR, 3.59; 95%CI, 2.16-5.96; $P < .001$). Other independent predictors of the primary endpoint were unknown etiology, heart failure, atrioventricular block, and shock. From day 61 to the 3-year follow-up, there were no significant differences in the risk of death between surgically-treated and SINUS-LSIE patients (HR, 1.89; 95%CI,

Keywords:
 Infective endocarditis
 Surgical intervention
 Mortality

* Autor para correspondencia: Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.
 Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

0,68-5,19; $P = .220$). Results were consistent after propensity score matching. Independent variables associated with the secondary endpoint were previous IE, diabetes mellitus, and Charlson index.

Conclusions: Two-thirds of SINUS-ISE patients died within 60 days. Among survivors, the long-term mortality depends more on host conditions than on the treatment received during admission.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

El: endocarditis infecciosa
 EII: endocarditis infecciosa izquierda
 IQNO-EII: pacientes con EII e indicación quirúrgica no operados
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad grave, impredecible y compleja de grandes morbilidad y mortalidad (20-30%) a pesar de los recientes avances introducidos en las estrategias diagnósticas y terapéuticas¹⁻⁴. La epidemiología de la endocarditis infecciosa izquierda (EII) ha cambiado⁵⁻⁹ en los pacientes ingresados que presentan múltiples comorbilidades. La cirugía cardíaca es un tratamiento bien establecido para la EI, que resulta necesario en aproximadamente la mitad de los pacientes a causa de complicaciones graves¹⁰⁻¹². Durante la fase activa, la cirugía se asocia con un riesgo significativo y resulta difícil determinar si debe practicarse o no y el momento adecuado para hacerlo. En estudios recientes se ha demostrado que se opera a menos del 50% del total de pacientes con EII e indicación quirúrgica tras la evaluación de su riesgo perioperatorio¹³⁻¹⁵. Las puntuaciones de riesgo quirúrgico clásicas (STS/EuroSCORE) no son exactas en el caso de la EI, y se están examinando nuevas puntuaciones para evaluarlo¹⁶⁻¹⁸. La identificación de factores de riesgo específicos es imprescindible en esta enfermedad, en la que la cirugía implica un riesgo que no es desdéniable.

Hay poca información sobre las características clínicas y los resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con EII e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII). Varios estudios^{19,20} han comparado a pacientes tratados quirúrgicamente con pacientes no operados. Se presume que la mortalidad hospitalaria de los IQNO-EII es alta; sin embargo, esto no se ha examinado prospectivamente de manera rigurosa. Además, son inciertos los resultados en los pacientes que sobreviven a la hospitalización y son objeto de un seguimiento estricto por un equipo multidisciplinario. En consecuencia, el presente estudio de una cohorte contemporánea de pacientes con EII se diseñó para evaluar el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes con indicaciones quirúrgicas según la guía de práctica clínica vigente²¹ comparando a los que fueron operados con los que no.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Este estudio de cohorte prospectivo, observacional y de pacientes consecutivos se llevó a cabo en el Hospital Germans Trias i Pujol, un hospital de asistencia terciaria de 650 camas que presta asistencia a una población de ~850.000 habitantes. El centro dispone de un equipo multidisciplinario de endocarditis (creado en 2009) del que forman parte especialistas en cardiología, enfermedades infecciosas, medicina interna, neurología, microbiología, diagnóstico por imagen cardíaca y cirugía cardíaca. El equipo multidisciplinario de EI celebra reuniones de manera regular para examinar y evaluar las estrategias terapéuticas para los pacientes con EI. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes adultos (edad ≥ 18 años) consecutivos con un

diagnóstico definitivo de EII (criterios de Duke modificados o criterios modificados de la ESC desde 2015) que ingresaron en nuestro centro entre enero de 2003 y marzo de 2018. Se excluyó a los pacientes con EI derecha o relacionada con dispositivos cardíacos. De los pacientes que ingresaron en más de una ocasión por una EII durante el periodo de estudio, se registró solo el primer episodio de ingreso.

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, diagnósticos (parámetros de diagnóstico por la imagen, microbiológicos y analíticos) y datos de seguimiento a partir de las historias clínicas de los pacientes mediante formularios de notificación estandarizados. La endocarditis asociada con la asistencia sanitaria se definió como una EI aparecida más de 48 h después de un ingreso hospitalario o una EI contraída como resultado de una intervención invasiva practicada en las 8 semanas previas a la aparición de los signos o síntomas o diagnosticada en las primeras 48 h siguientes al ingreso de los pacientes con un amplio contacto extrahospitalario con el sistema de asistencia sanitaria (tratamiento intravenoso o hemodiálisis)²². Se utilizó el índice de Charlson²³ al ingreso para estratificar la comorbilidad general. La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) se determinó con el método de la Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration. La enfermedad renal moderada o grave se define por una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² al ingreso. La cirugía se definió como el reemplazo o la reparación de la válvula afectada durante la hospitalización índice. Las indicaciones para la cirugía se validaron prospectivamente durante el episodio índice por el equipo multidisciplinario de endocarditis e incluyeron las siguientes: insuficiencia cardíaca, evento embólico, bacteriemia persistente, complicaciones locales/paravalvulares, insuficiencia valvular aguda grave, tamaño de las vegetaciones. El precoz en válvula protésica y microorganismos multiresistentes. Se registraron también las razones por las que no se realizó una intervención quirúrgica. Se incluyó en el grupo de cirugía a los pacientes que fueron dados de alta con un reingreso posterior programado para tratamiento quirúrgico durante el curso del tratamiento.

Objetivos del estudio y seguimiento

El objetivo principal de este estudio es la mortalidad por cualquier causa hasta el día 60. El objetivo secundario es la mortalidad por cualquier causa entre el día 61 y los 3 años de seguimiento (el seguimiento se inicia el día de inicio del tratamiento antibiótico para la endocarditis). Después del alta, los supervivientes fueron objeto de un seguimiento prospectivo con visitas regulares predefinidas (a los 1, 3 y 6 meses, 1 año y 3 años) por el equipo de EI. En cada visita regular se realizó una ecocardiografía. Se contactó por teléfono con los pacientes que no acudían a alguna de las visitas regulares. Por lo demás, la información se obtuvo de la historia clínica del paciente y consultando el registro de mortalidad del gobierno regional. Este estudio se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité local de ética de Investigación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje. Las variables continuas se expresan en media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según cuál sea su distribución (normal o no normal). La normalidad de la distribución se evaluó mediante gráficos C-C normales. La significación estadística en las comparaciones entre distintos grupos se determinó con la prueba de la

χ^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con la prueba de la t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Se compararon las características de los pacientes tratados quirúrgicamente con las de los IQNO-EI. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados incluyendo todas las variables de la base de datos que pudieran estar asociadas con los objetivos primario y secundario.

Se elaboró un modelo de regresión de Cox multivariable con un ajuste por las variables que mostraron una asociación significativa con la variable de estudio ($p < 0,05$) y otros factores de confusión. Las covariables en el modelo multivariable para la mortalidad a 60 días fueron las siguientes: edad, sexo, EI asociada con la asistencia sanitaria, etiología desconocida, recuento leucocitario, recuento de plaquetas, TFGe, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, shock, infección por *Staphylococcus aureus*, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Las covariables en el modelo multivariable para el objetivo secundario fueron: edad, sexo, EI previa, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, índice de Charlson, hemoglobina, TFGe, shock, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Teniendo en cuenta la dificultad que implica cuantificar la repercusión pronóstica de la cirugía de manera no sesgada, se realizó también un análisis de emparejamiento por puntuación de propensión, con un modelo de regresión logística. La variable dependiente fue la realización de cirugía cardíaca para la EI durante la hospitalización índice y se seleccionó un total de 24 covariables (tabla 1 del material adicional). La exactitud predictiva del modelo logístico se evaluó con el área bajo la curva de características operativas del receptor (estadígrafo c), que fue 0,82.

Según la puntuación de propensión, se seleccionó a los pacientes mediante un emparejamiento en una relación 1:1 sin sustitución, utilizando el método del paciente más próximo. Se utilizó una amplitud de calibrado de 0,2 diferencias estandarizadas para el emparejamiento. Además, determinamos el equilibrio de la distribución de las características iniciales entre los 2 grupos mediante el examen de las diferencias estandarizadas absolutas. En los pacientes IQNO-EI, se utilizaron análisis de regresión de Cox para identificar las variables asociadas con la mortalidad a 60 días. Se generaron gráficos de probabilidad de supervivencia acumulada. Todas las comparaciones de la significación estadística fueron bilaterales, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para todos los análisis se utilizó el programa STATA V.13.0 (College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características iniciales

Durante el período de estudio, ingresaron en nuestro centro 353 pacientes con EI, y 271 de ellos tenían indicaciones para la cirugía, por lo que se los incluyó en el análisis. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo del estudio. La mediana de seguimiento de los supervivientes fue 4,3 [2,3-8,4] años. La cohorte total incluía a 201 varones (74,2%) y la media de edad fue 64,3 años. Se observó una EI asociada con la asistencia sanitaria en el 37,3% de los pacientes y 96 (35,4%) presentaban EI en una válvula protésica. Alrededor del 50% de nuestros pacientes con EI habían sido trasladados desde otros hospitales locales. Había evidencia de administración previa de antibióticos en el 28% de los pacientes, y en el 65% de los sujetos la etiología era desconocida. En la tabla 1 se detallan las características basales de los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos (cohortes sin emparejamiento y con emparejamiento por puntuación de propensión). Se practicó una intervención quirúrgica a 188 pacientes (53%), mientras que 83 no fueron operados a pesar de que había indicaciones para ello. En los IQNO-EI fueron más frecuentes los antecedentes de EI y la EI asociada con la asistencia sanitaria y hubo más comorbilidades según el índice de Charlson que entre los pacientes tratados con una intervención quirúrgica. También presentaban mayores disfunción renal y concentraciones de proteína



Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio. IQNO-EI: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.

C reactiva al ingreso. No hubo diferencias entre los grupos por lo que respecta a la afección valvular cardíaca de la EI, como la insuficiencia aórtica moderada o grave de nueva aparición, la perforación valvular, los abscesos o las complicaciones paravalvulares. En los pacientes sometidos a cirugía, fue más probable una infección causada por especies de *Streptococcus*, a diferencia de lo observado en los IQNO-EI, en los que fue más frecuente la infección por *S. aureus*. Durante el ingreso, el ictus y la embolia sistémica fueron más frecuentes en los IQNO-EI. La insuficiencia valvular grave, las complicaciones locales y la insuficiencia cardíaca fueron las principales indicaciones para la cirugía cardíaca en ambos grupos (tabla 2 del material adicional). En los IQNO-EI, las principales razones para no practicar la intervención quirúrgica fueron el riesgo quirúrgico elevado (66,7%), la muerte antes de la cirugía (13,1%), el ictus (10,7%) y el rechazo del paciente (2,4%).

Desenlaces

En el seguimiento de 60 días, fallecieron 40 pacientes sometidos a cirugía (21,3%) y 53 IQNO-EI (63,9%; $p < 0,001$) (figura 2). En el seguimiento realizado desde el día 61 hasta los 3 años, fallecieron 21 operados (11,1%) y 11 IQNO-EI (13,3%; $p = 0,624$). En el conjunto de pacientes con indicaciones quirúrgicas, los análisis de regresión de Cox multivariables mostraron que la etiología desconocida (hazard ratio [HR] = 2,19; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,07-4,50; $p = 0,033$), ser IQNO-EI (HR = 3,59; IC95%, 2,16-5,96; $p < 0,001$), la insuficiencia cardíaca (HR = 1,73; IC95%, 1,07-2,80; $p = 0,027$), el bloqueo auriculoventricular (HR = 2,04; IC95%, 1,14-3,62; $p = 0,016$) y el shock (HR = 1,64; IC95%, 1,01-2,69; $p = 0,048$) eran factores independientes predictivos del objetivo primario del estudio (tabla 2).

Asimismo, en el modelo multivariable las variables independientes asociadas con la mortalidad por cualquier causa entre el día 61 y los 3 años de seguimiento fueron la EI previa (HR = 15,54; IC95%, 4,44-54,4; $p < 0,001$), la diabetes mellitus (HR = 3,17; IC95%, 1,13-8,90; $p = 0,028$) y el índice de Charlson (HR = 1,27; IC95%, 1,07-1,51; $p = 0,007$), tal como se muestra en la tabla 3 del material adicional. Es de destacar que, en el seguimiento del día 61 a los 3 años, las tasas de mortalidad fueron muy similares entre los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EI (figura 2), y no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte entre los 2 grupos de pacientes (HR = 1,89; IC95%, 0,68-5,19; $p = 0,220$) (tabla 3). Las características de los pacientes incluidos en el análisis a largo plazo se muestran en la tabla 4 del material adicional.

Resultados clínicos en los pacientes emparejados por puntuación de propensión

El emparejamiento por puntuación de propensión produjo 66 pares de pacientes de los 2 grupos. La distribución de la puntuación de propensión creada y las diferencias estandarizadas

Tabla 1
Características demográficas, clínicas y microbiológicas iniciales de los sujetos del estudio

	Cohorte sin emparejamiento				Cohorte con emparejamiento		
	Todos (n = 271)	Cirugía (n=188)	IQNO-EII (n=83)	p	Cirugía (n=66)	IQNO-EII (n=66)	p
Edad (años)	64,3 ± 13,7	62,5 ± 12,8	68,4 ± 14,9	0,001	66,8 ± 11,4	68,3 ± 14,2	0,514
Varones	201 (74,2)	141 (75)	60 (72,3)	0,638	48 (72,7)	49 (74,3)	0,844
El asociada con asistencia sanitaria	101 (37,3)	59 (31,4)	42 (50,6)	0,003	31 (46,7)	33 (50)	0,728
El en válvula protésica	96 (35,4)	63 (33,5)	33 (39,8)	0,322	27 (40,9)	29 (43,9)	0,725
Historia clínica							
El previa	16 (6,0)	8 (4,3)	8 (9,9)	0,074	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
Enfermedad coronaria	48 (22,4)	29 (19,5)	19 (29,2)	0,115	15 (25,9)	16 (30,8)	0,568
EPOC	61 (22,5)	45 (23,9)	16 (19,3)	0,397	13 (19,7)	13 (19,7)	1,000
Diabetes mellitus	81 (30,0)	54 (28,9)	27 (32,5)	0,546	22 (33,3)	21 (31,8)	0,853
Cáncer	32 (11,8)	22 (11,7)	10 (12,1)	0,935	8 (12,1)	8 (12,1)	1,000
VIIH	7 (2,6)	3 (1,6)	4 (4,8)	0,123	3 (4,6)	2 (3,0)	0,648
Índice de Charlson	2 [1-5]	2 [1-4]	4 [2-6]	<0,001	3 [1-5]	3 [2-6]	0,482
Análisis de laboratorio							
Recuento leucocitario ($\times 10^9/l$)	12,2 ± 6,6	12,1 ± 6,5	12,4 ± 7,1	0,718	12,5 ± 7,5	12,5 ± 7,5	0,952
Hemoglobina (g/dl)	10,5 ± 2,2	10,5 ± 1,8	10,5 ± 2,8	0,814	10,2 ± 1,8	10,6 ± 2,9	0,393
Recuento plaquetario ($\times 10^9/l$)	214 ± 105	226 ± 102	186 ± 106	0,003	199 ± 92	178 ± 104	0,208
PCR (mg/dl)	86 [41-148]	82 [30-134]	101 [48-181]	0,033	85 [33-141]	116 [50-175]	0,168
TIGe (ml/min/1,73 m ²)	58,7 ± 30,9	61,7 ± 29,4	51,8 ± 33,4	0,016	56,8 ± 31,8	52,3 ± 32,3	0,423
Ecocardiografía							
Vegetaciones	220 (82,1)	151 (81,2)	69 (84,1)	0,560	52 (78,8)	54 (81,8)	0,662
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	232 (89,6)	161 (89,9)	71 (88,8)	0,771	56 (84,9)	59 (89,4)	0,436
Perforación	59 (21,8)	45 (23,9)	14 (16,9)	0,194	8 (12,1)	11 (16,7)	0,457
Absceso	97 (35,8)	68 (36,2)	29 (34,9)	0,846	27 (40,9)	23 (34,9)	0,473
Fístula	1 (0,4)	1 (0,5)	0	0,506	1 (1,5)	0	0,315
Dehiscencia	11 (4,1)	8 (4,3)	3 (3,6)	0,805	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310
FEVI (%)	60,1 ± 11,5	60,7 ± 11,1	58,8 ± 12,2	0,245	59,2 ± 10,4	58,9 ± 12,5	0,909
Microbiología							
<i>Staphylococcus aureus</i>	97 (35,8)	61 (32,5)	36 (43,4)	0,084	26 (39,4)	29 (43,9)	0,596
<i>Streptococcus</i> spp.	76 (28,0)	59 (31,4)	17 (20,5)	0,066	15 (22,7)	12 (18,2)	0,517
<i>Enterococcus</i> spp.	43 (15,9)	27 (14,4)	16 (19,3)	0,307	11 (16,7)	13 (19,7)	0,652
Bacterias gramnegativas	8 (3,0)	8 (4,3)	0	0,056	2 (3,0)	0	0,154
Hongos	5 (1,9)	2 (1,1)	3 (3,6)	0,150	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310
Desconocido	32 (11,8)	24 (12,8)	8 (9,6)	0,462	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
Complicaciones							
Insuficiencia cardíaca	155 (60,6)	111 (63,4)	44 (54,3)	0,166	37 (56,1)	33 (50)	0,485
Bloqueo AV	35 (13,7)	27 (15,4)	8 (9,9)	0,229	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
Shock	60 (23,4)	37 (21,1)	23 (28,4)	0,203	21 (31,8)	20 (30,3)	0,851
Ictus	61 (22,5)	30 (16,0)	31 (37,4)	<0,001	22 (33,3)	23 (34,9)	0,854
Embolización	151 (58,8)	96 (54,6)	55 (67,9)	0,043	41 (62,1)	45 (68,2)	0,465
EuroSCORE I (%)	20 [9-39]	14 [7-28]	34 [16-54]	<0,001	25 [12-41]	28 [15-47]	0,304
Resultados							
Mortalidad días 0 a 60	93 (34,3)	40 (21,3)	53 (63,9)	<0,001	16 (24,2)	40 (60,6)	<0,001
Mortalidad de 61 días a 3 años	32 (11,8)	21 (11,1)	11 (13,3)	0,624	11 (16,7)	8 (12,1)	0,457

AV: auriculoventricular; EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; PCR: proteína C reactiva; TIGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VIIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media ± 1 desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

absolutas en los pacientes sin emparejar y emparejados se muestran en la figura 1 del material adicional. El riesgo de muerte a los 60 días fue mayor en los IQNO-EII (HR = 3,17; IC95%, 1,77-5,67; $p < 0,001$), pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte durante el seguimiento del día 61 a los 3 años (HR = 1,25; IC95%, 0,42-3,76; $p = 0,679$) (tabla 3).

Factores predictivos de la mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII

En el subgrupo de IQNO-EII y después del análisis de regresión de Cox multivariable, las variables con asociación independiente con la mortalidad a 60 días fueron el shock, la infección por *S. aureus*, la

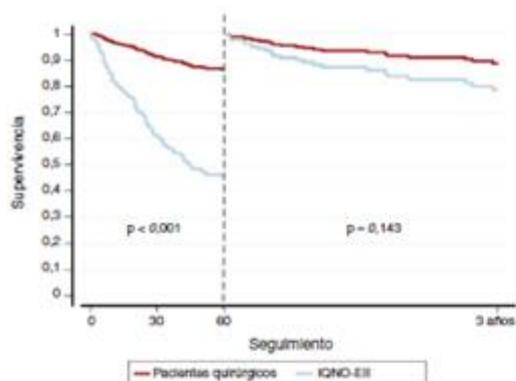


Figura 2. Supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII. IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.

insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición y el recuento leucocitario (tabla 4). Los análisis exploratorios de los IQNO-EII con infección por *S. aureus* indicaron que esta infección se implicaba más frecuencia en las EI asociadas con la asistencia sanitaria (tabla 5 del material adicional).

DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características clínicas y evalúa el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes con EI e indicación quirúrgica. El principal resultado fue que no se opera a casi un tercio de esos pacientes durante la hospitalización inicial. Los IQNO-EII presentan un aumento del riesgo de muerte a corto plazo en comparación con los tratados quirúrgicamente, pero las tasas de mortalidad entre los 61 días y los 3 años de seguimiento son similares.

Se observa una tasa de mortalidad a 60 días del 34,3% en el conjunto de los pacientes con EI e indicaciones quirúrgicas. Este porcentaje es más alto que el descrito en otros estudios, en los que las tasas de mortalidad hospitalaria estimadas están entre el 15 y el 20%^{14,24,25}. Esta diferencia podría explicarse por los ampliamente descritos cambios de la epidemiología de la EI con el paso del tiempo^{8,9,26}. Estos cambios incluyen tasas superiores de episodios relacionados con la asistencia sanitaria^{22,27} y corresponden en gran parte a pacientes frágiles con múltiples comorbilidades que tienen un alto riesgo inherente de muerte, con independencia del tipo de EI y del tratamiento recibido.

Las guías de consenso establecen las indicaciones específicas en las que se recomienda el tratamiento quirúrgico²¹. Las decisiones acerca de las intervenciones quirúrgicas son complejas y, aunque la cirugía cardíaca puede salvar la vida del paciente, su empleo también conlleva un riesgo significativo. Esto hace que a veces no se realice la cirugía a pesar de que esté indicada, debido a comorbilidades graves o un fallo multiorgánico grave en el momento en que se toma la decisión. Es de destacar que, en nuestro estudio, los IQNO-EII

Tabla 2. Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable para la mortalidad de los días 0 a 60

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (años)	1,02 (1,01-1,04)	0,007		
Varones	0,88 (0,56-1,39)	0,579		
EI asociada con asistencia sanitaria	1,60 (1,06-2,41)	0,023		
EI en válvula protésica	1,28 (0,85-1,94)	0,241		
Etiología desconocida	1,98 (1,16-3,40)	0,013	2,19 (1,07-4,50)	0,033
IQNO-EII	4,03 (2,66-6,09)	< 0,001	3,59 (2,16-5,96)	< 0,001
EI previa	1,16 (0,51-2,65)	0,726		
Enfermedad coronaria	1,14 (0,62-2,09)	0,669		
EPOC	0,80 (0,48-1,33)	0,387		
Diabetes mellitus	0,99 (0,64-1,52)	0,949		
Cáncer	1,48 (0,84-2,61)	0,179		
VII	1,56 (0,49-4,92)	0,451		
Índice de Charlson	1,07 (0,99-1,15)	0,079		
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	< 0,001		
Hemoglobina	0,97 (0,87-1,07)	0,547		
Recuento de plaquetas	0,99 (0,99-0,99)	0,019		
TIGe	0,98 (0,97-0,99)	< 0,001		
Presencia de vegetaciones	0,95 (0,56-1,61)	0,841		
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	1,33 (0,83-2,15)	0,237		
Insuficiencia cardíaca	1,63 (1,03-2,55)	0,035	1,73 (1,07-2,80)	0,027
Bloqueo aurículoventricular	1,56 (0,92-2,66)	0,096	2,04 (1,14-3,62)	0,016
Shock	2,53 (1,65-3,88)	< 0,001	1,64 (1,01-2,69)	0,048
Embolización	1,24 (0,81-1,90)	0,330		
Ictus	1,28 (0,81-2,04)	0,291		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,48 (0,98-2,24)	0,058		
<i>Enterococcus</i>	0,44 (0,21-0,91)	0,027		
EuroSCORE	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001		

EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; TIGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VII: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3

Riesgo de mortalidad bruto y ajustado a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	Bruto		Ajuste multivariable		Emparejamiento por PP	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad días 0 a 60	4,03 (2,66-6,09)	< 0,001	3,59 (2,16-5,96)	< 0,001	3,17 (1,77-5,67)	< 0,001
Mortalidad del día 61 a 3 años	3,19 (1,53-6,62)	0,002	1,89 (0,68-5,19)	0,220	1,25 (0,42-3,76)	0,679

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PP: puntuación de propensión.

Tabla 4

Variables asociadas de manera independiente con la mortalidad a 60 días en los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	HR (IC95%)	p
Shock	7,69 (1,41-42,1)	0,019
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	5,12 (1,50-17,50)	0,009
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	3,73 (1,09-12,77)	0,036
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	0,016

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

constituían el 30,6% del total de pacientes con indicaciones quirúrgicas, lo cual está claramente dentro del intervalo de valores descrito por otros autores (el 24% en el estudio de Chu et al.¹³ y el 45% en el estudio de Fernández-Hidalgo et al.¹⁴). El perfil clínico de los IQNO-EI se caracteriza porque son de más edad y tienen más comorbilidades, una peor función renal y mayor frecuencia de ictus y embolias. La combinación de todos estos factores relacionados con el paciente y de las complicaciones clínicas conduce a un riesgo quirúrgico prohibitivo, lo cual hace que no se practique la intervención quirúrgica a estos pacientes. Como consecuencia de ello, el pronóstico a corto plazo de los IQNO-EI es malo (hasta un 64% de mortalidad en nuestra cohorte).

La decisión de practicar una intervención quirúrgica temprana en la EI ha sido siempre difícil; sin embargo, cada vez hay más evidencia de que un tratamiento quirúrgico temprano en la EI aumenta la supervivencia a corto plazo en comparación con el empleo de un tratamiento conservador y/o una intervención quirúrgica más tardía.^{28,29} Las puntuaciones tradicionales para la cirugía cardíaca (STS, EuroSCORE) no son específicas o carecen de exactitud para la EI, y en estudios anteriores se han descrito resultados contradictorios.^{17,19,30,31} Estos resultados indican que son necesarias nuevas investigaciones para evaluar el riesgo operatorio y facilitar la toma de decisiones clínicas respecto al tratamiento quirúrgico en la EI.

El papel del tratamiento quirúrgico temprano como factor pronóstico respecto a la supervivencia a largo plazo es objeto de controversia.^{24,32} Los estudios contemporáneos muestran un posible beneficio del tratamiento quirúrgico temprano^{13,14,20,33} por lo que respecta a la mortalidad a medio y largo plazo, en comparación con lo observado en un grupo con tratamiento médico. Otros estudios han mostrado unas tasas de mortalidad superiores en los pacientes con EI después de la hospitalización índice, sobre todo debido a trastornos no cardíacos.³⁴⁻³⁶ En nuestro estudio no se observaron diferencias de mortalidad más allá de los primeros 60 días tras el alta entre los pacientes tratados quirúrgicamente y los IQNO-EI, y se identificó que la diabetes mellitus, el índice de Charlson y el antecedente de EI eran factores independientes predictivos de la mortalidad a largo plazo. Estos resultados respaldan la hipótesis de que el pronóstico a largo plazo depende en mayor medida de los trastornos y las comorbilidades del paciente que del tratamiento recibido durante el ingreso en el hospital.^{17,37,38} Algunos de los IQNO-EI que sobrevivieron más allá de los primeros 60 días pudieron obtener un beneficio con el tratamiento prolongado con antibióticos supresores. El papel del tratamiento antibiótico oral en la EI no está bien establecido. Los antibióticos orales parecen ser eficaces para acortar el tratamiento intravenoso en algunos casos seleccionados de EI izquierda no complicada.³⁹ No hay información sobre el tratamiento con

antibióticos supresores a largo plazo en los IQNO-EI y solo hay 1 descripción de presentaciones de casos⁴⁰ y menciones breves de este tratamiento en algunas series contemporáneas.^{7,14} En este contexto, como ya se ha indicado^{41,42}, se ha demostrado que un abordaje multidisciplinario mejora la mortalidad hospitalaria y a corto plazo de los pacientes con una EI de válvula nativa, mientras que la evidencia respecto a los resultados a largo plazo en la EI de válvulas protésicas es menor.⁴³ Un abordaje basado en un seguimiento estricto y un tratamiento personalizado podría ser de especial utilidad en esta cohorte de IQNO-EI para mejorar el pronóstico a largo plazo.

En el conjunto de los pacientes con indicaciones quirúrgicas, se observa también que la ausencia de un diagnóstico microbiológico es un factor independiente predictivo de la mortalidad a corto plazo. Asimismo Díez Vilanueva et al.⁴⁴ han descrito anteriormente que la falta de un diagnóstico microbiológico es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria debido al retraso diagnóstico y la dificultad de determinar el tratamiento adecuado. No es de extrañar que en los IQNO-EI la infección por *S. aureus* se asociara de manera independiente con un peor resultado a corto plazo. Esta observación tiene interés teniendo en cuenta que *S. aureus* ha pasado a ser la especie predominante en la etiología de la EI en los países desarrollados⁴⁵ y que a menudo se asocia con tasas inferiores de tratamiento quirúrgico debido a complicaciones hemodinámicas o de órganos diana que aumentan el riesgo quirúrgico.¹³

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, algunos de los pacientes fueron trasladados a nuestro centro terciario procedentes de otros centros, y sus datos pueden haberse visto afectados por un sesgo de remisión de pacientes. En segundo lugar, se incluyó solo a pacientes en los que se rechazó el tratamiento quirúrgico en la hospitalización índice, y no a los pacientes con complicaciones o indicaciones quirúrgicas cuyo tratamiento quirúrgico se rechazó en el seguimiento. En tercer lugar, no se registró el modo de muerte; por consiguiente, no se dispone de estimaciones de la proporción de muertes de causa cardiovascular. Por último, la principal limitación existente en la evaluación de la repercusión pronóstica del tratamiento quirúrgico en este contexto clínico radica en la dificultad de obtener una estimación no sesgada de este efecto, a pesar del ajuste estadístico aplicado.

CONCLUSIONES

En este estudio, llevado a cabo en una cohorte contemporánea de pacientes con EI e indicaciones para el tratamiento quirúrgico, casi un tercio de ellos no fueron operados durante la hospitalización índice. Los IQNO-EI tuvieron un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo en comparación con los tratados quirúrgicamente, pero mostraron unas tasas similares de mortalidad entre los 61 días y los 3 años de seguimiento. En esta población es de crucial importancia un abordaje multidisciplinario, que debe considerarse obligatorio para los pacientes que presentan comorbilidades graves. Serán necesarios más estudios para determinar el riesgo operatorio real de estos pacientes por lo que respecta a los resultados a largo plazo, lo cual podría ser útil para tomar la decisión de practicar una intervención.

FINANCIACIÓN

A. Bayès-Genís ha recibido subvenciones del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892), Fundació La Marató

de TV3 (201502, 201516), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) y AdvanceCat 2014.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En estudios previos se han evaluado los factores clínicos del riesgo de mortalidad en la EI, sin abordar la indicación quirúrgica. El papel de la cirugía en la EI es controvertido, en especial por lo que respecta a la mortalidad a largo plazo. Las puntuaciones de riesgo y los criterios quirúrgicos tienen en cuenta la mortalidad hospitalaria.
- Se ha observado que un abordaje multidisciplinario mejora el pronóstico en la EI.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio, llevado a cabo en un hospital terciario de España con un equipo de EI y un seguimiento multidisciplinario estricto, aporta la información más detallada existente sobre los pacientes con una indicación quirúrgica que no son operados.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.09.023>

BIBLIOGRAFÍA

- Thuny F, Crinoi D, Collart F, Habib G, Raouf D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965-975.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325-344.
- Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-1433.
- San Román JA, Vilacosta I, López J, Sarriá C. Critical Questions About Left-Sided Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1068-1076.
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2795-2804.
- Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:728-733.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Current status of infectious endocarditis: New populations at risk, new diagnostic and therapeutic challenges. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:569-71.
- Delahaye F, Dacos A. Is Infective Endocarditis Changing Over Time? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2805-2807.
- Mundtch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-2473.
- Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011;32:2003-2015.
- Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: Who and when? *Circulation* 2010;121:1141-1152.
- Chu VH, Park LP, Athan E, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation* 2015;131:131-140.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E522-E530.
- Jung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: Discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J* 2016;37:840-848.
- Fernández-Hidalgo N, Ferrer-González I, Marsal JR, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1102e7-1102e15.
- Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003016.
- Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart* 2017;103:1435-1442.
- Rasmussen RV, Braun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Braun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: Can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol* 2011;149:304-308.
- Østegaard L, Østegaard LB, Lauridsen TK, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:860-866.
- Habib G, Lancellotti P, Astunnes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC), Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
- Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya M, Mateo Pruthi nosa I, et al. Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:15-22.
- Charlon ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol* 2014;175:133-137.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, et al. Long-term Outcome of Infective Endocarditis in Non-Intravenous Drug Users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213-1217.
- Cecchi E, Imazio M, Trinchero R. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:1365-1366.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care-Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1287-1297.
- Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239-2247.
- Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;102:950-957.
- Martín CA, Castro MA, Irujo E, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis: Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:281-285.
- Wang TKM, Oh T, Voss J, Gamble G, Kang N, Pemberton J. Comparison of contemporary risk scores for predicting outcomes after surgery for active infective endocarditis. *Heart Vessels* 2015;30:227-234.
- Tornos MP, Ferrer-González G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-572.
- Heino M, Helenius H, Hurme S, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: A study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2006;6:48.
- Mokhles MM, Campachetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Rogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: A comparison with the general dutch population. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1407-1412.
- Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, et al. Short- and long-term prognosis of infective endocarditis in non-injection drug users: improved results over 15 years (1987-2001). *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1188-1196.
- Thuny F, Giorgi R, Habib G, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;164:94-101.
- Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;8:525-530.
- Netzer RO, Atwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:51-66.
- Nerzen K, Ihlemann N, Gill SJ, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415-424.
- Baddour LM. Long-term suppressive therapy for *Candida parapsilosis*-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995;70:773-775.
- Carrasco-Chinchilla E, Sánchez-Espin, Ruiz-Morales J, et al. Influencia de una estrategia de aleta multidisciplinaria en la mortalidad por endocarditis infecciosa isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:380-386.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis-Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290-1298.
- Chirillo J, Scotton P, Rocco R, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013;112:1171-1176.
- Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis in an independent predictor of in-hospital mortality. *Int J Cardiol* 2016;220:162-165.
- Selvin-Saty C, Gilard M, Le Moing V, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230-1239.

11.5. Pósteres en congresos nacionales/internacionales relacionados con la tesis doctoral

-Congresos internacionales

1. A. Caballero, N. Vallejo; A. Gonzalez-Guardia; R. Núñez Aragon; C. Bosch; J. Lopez Ayerbe; E. Ferrer; ML Pedro Botet; F. Gual; A. Bayer Genis. Perianular complications in infective endocarditis: profile and outcome. Eur J Echocardiogr. 2010 Dec;11 Suppl 2:ii53.

P425

Periannular complications in infective endocarditis: profile and outcome

A. Caballero¹; N. Vallejo¹; A. Gonzalez Guardia¹; R. Nunez Aragon¹; C. Bosch¹; J. Lopez Ayerbe¹; E. Ferrer¹; ML. Pedro Botet¹; F. Gual¹; A. Bayes Genis¹

¹*Germans Trias I Pujol University Hospital, Badalona, Spain*

Introduction: Periannular involvement in infective endocarditis (IE) is the most common cause of uncontrolled infection and is associated with poor prognosis and need of surgery. In previous studies, the most important risk factors for development of periannular extension were the presence of prosthetic valve, aortic location and Staphylococcus coagulase negative infection.

Objectives: To evaluate the microbiologic profile, clinical, and prognostic factors associated with development of perivalvular complications in the course of left-sided infective endocarditis (IE) .

Material and methods: A retrospective study of patients with IE admitted to our hospital from January 2003 to December 2009.

Results: There were 181 patients with left-sided infective endocarditis . Perivalvular complication were detected by echocardiography in 59 patients (33%). The prevalence was 55% in prosthetic valves and 33% in native (P = 0.001). Besides the presence of prosthesis, the history of previous endocarditis (p = 0.001), aortic valve location and the development of any degree of atrioventricular block (AVB) were factors associated with the presence of periannular extension. An operation was more frequently performed in patients with perivalvular complications (98 vs 64%) but mortality was, however, similar in patients with and without periannular complications. Although Staphylococcus were the most frequent microorganisms involved , it did not reach a statistically significant difference.

Conclusions: Aortic location, prosthetic endocarditis, previous endocarditis and the presence of AVB are factors associated with the development of periannular complications. We did not find differences regarding to the microorganism involved. Surgery was more frequently performed in these patients, but mortality was similar in both groups.

2. C. Labata; N. Vallejo; E. Gomez Denia; C. Garcia Alonso; E. Ferrer; F. Gual; J. Lopez Ayerbe; A. Teis; R. Nunez Aragon; A. Bayes Genis. Surgery in infective endocarditis : epidemiologic and prognostic factors. Eur J Echocardiogr. 2011 Dec;12 Suppl 2:ii60.

P433

Surgery in infective endocarditis : epidemiologic and prognostic factors

C. Labata; N. Vallejo; E. Gomez Denia; C. Garcia Alonso; E. Ferrer; F. Gual;
J. Lopez Ayerbe; A. Teis; R. Nunez Aragon; A. Bayes Genis
Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Spain

Introduction: Roughly 50% of infective endocarditis (IE) require surgery during its active phase. The creation of multidisciplinary units has boosted the surgical approach of this disease.

Objectives: to describe the demographic and epidemiologic characteristics of patients who underwent a surgical treatment for IE in our center and their subsequent evolution.

Methods: prospective observational study. 244 patients were included following Duke modified criteria, from January 2003 to December 2010. 124 patients (52%) required surgery during the active phase of IE.

Results: 67% of the patients were men, mean age 60 ± 14 years old, mean logistic EuroScore 20,7%. Main valve involvement was single aortic endocarditis (73,5%), and by groups in order of prevalence: native left valve 78 (63%), prosthetic left valve 36 (29%), device-related 6 (4.8%) and right valve involvement 4 (3.2%). Most often surgical indication was persistent heart failure due or severe valvular regurgitation (60%). There were 57 (46%) biological valve replacements. Mean delay from diagnosis to surgery was $11,9 \pm 8$ days. Global mortality of IE was 32%, being 20% in the surgical group. We found significant differences in in-hospital mortality in the following variables: IE evolution time ($p=0,003$), EuroScore punctuation ($p=0,012$), leukocytosis ($p=0,003$), liver disease ($p=0,005$), early prosthetic endocarditis ($p=0,016$) and septic shock ($p=0,001$).

Conclusions: more than half of IE episodes required surgery, being heart failure or severe valvular regurgitation the main indication. Surgical IE mortality is lower than that of the global serie, despite the elevated surgical risk. The characteristics associated to an increase in mortality are: EuroScore value, leukocytosis, early prosthetic IE, liver disease, and the appearance of septic shock.

-Congresos nacionales

1. N. Soto; N. Vallejo; R. Núñez; L. Mateu; D. Llibre; L. Pedro botet; A. Vivero; A. Bayes. Evolución en el seguimiento de los pacientes desestimados para cirugía en la fase aguda de la endocarditis. Rev Esp Cardiol 2017; 70 (Supl 1); 777



6013-209 - EVOLUCIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DESESTIMADOS PARA CIRUGÍA EN LA FASE AGUDA DE LA ENDOCARDITIS

Nina Soto Flores, Nuria Vallejo Camazón, Raquel Núñez Aragón, Lourdes Mateu, Cinta Llibre, Lluïsa Pedro Botet, Ainhoa Vivero y Antonio Bayes-Genis del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Resumen

Introducción y objetivos: La endocarditis es una elevada mortalidad. Se conoce la mortalidad intrahospitalaria (en torno al 20%) y que más del 50% de los pacientes requieren cirugía. Se conoce menos la evolución de los pacientes a largo plazo y sobre todo de los pacientes desestimados para cirugía en la fase aguda. **Objetivos:** conocer el pronóstico y la evolución de los pacientes desestimados para cirugía en la fase aguda de la endocarditis,

Métodos: Análisis observacional prospectivo de los pacientes con endocarditis izquierda ingresados en nuestro centro (centro terciario) del 2003-2016.

Resultados: De 371 casos de endocarditis izquierdas, 289 (77%) tenían indicación quirúrgica (77%). Se desestimaron para cirugía 83 (grupo A) y se intervinieron 103 (grupo B). La mortalidad intrahospitalaria del grupo desestimado (A) fue del 67% y del grupo quirúrgico (B) del 20%. Tienen mayor edad (67 frente a 61; $p = 0,002$, índice Charlson elevado (3,8 frente a 2,36, $p < 0,005$, y peor EuroSCORE I (37 frente a 20, $p < 0,005$). De los 26 pacientes que sobrevivieron del Grupo A, 8 continúan vivos, 3 de ellos con tratamiento antibiótico supresivo y 7 fallecieron de patología no relacionada. Si bien la mortalidad en el seguimiento es claramente mayor, no alcanzó significación estadística en cuanto a curvas de supervivencia respecto al grupo intervenido ($p = 0,051$).

Conclusiones: la mortalidad intrahospitalaria del grupo de pacientes desestimados para cirugía es muy elevada, al seguimiento hay un 37% de pacientes en nuestra serie que sobreviven, algunos de ellos bajo tratamiento antibiótico supresivo. La mortalidad a largo plazo es mayor que en los pacientes operados sin alcanzar significación estadística.

2. M. Alujas; R. Núñez; J. Ferrer; B. Torruella; N. Vallejo; ML Pedro-Botet; MD Quesada; C. Tural. Características de la Endocarditis Infecciosa en Nuestra Área de Salud. Rev Clin Esp. 2023;223(Supl 1):S35



575 - CARACTERÍSTICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

Marta Alujas Rovira, Raquel Núñez Aragón, Josep Ferrer Arbaizar, Berta Torruella Trias, Nuria Vallejo Camazón, María Luisa Pedro-Botet Montoya, María Dolores Quesada Fernández y Cristina Tural Llacher

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

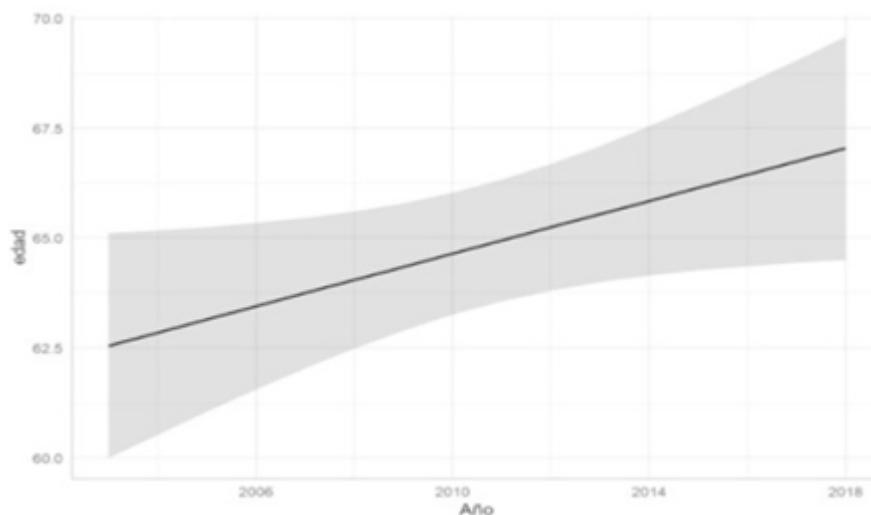
Resumen

Objetivos: Describir las características de los pacientes ingresados por endocarditis infecciosa (EI) en un centro de tercer nivel y conocer la prevalencia de comorbilidades asociadas así como la mortalidad aguda y en el seguimiento.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en pacientes diagnosticados de EI en un hospital de tercer nivel. Se recogieron 470 casos (enero 2003-diciembre 2018), 397 cumplían criterios de inclusión: diagnóstico de EI izquierda (válvula aórtica, mitral, ambas/varias) según criterios de Duke o de la ESC 2015, mayores de edad, siendo excluida la EI derecha o pacientes con recaída/recurrencia. Se recogieron características demográficas, índice de Charlson, antecedentes médicos y cardiológicos, tipo y modo de adquisición, datos microbiológicos, analíticos y ecocardiográficos así como datos sobre la evolución. Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio.

Resultados: Se incluyeron 397 pacientes, la mayoría hombres (70,8%) con edad media de $64,8 \pm 14$ años. Un 63% de EI fue comunitaria y un 34% asociada a medio hospitalario. El 76,3% tenía alguna comorbilidad, con un índice de Charlson superior a 2 puntos en el 44,48%, siendo más frecuentes la neumopatía (21,42%), diabetes mellitus tipo 2 (31%), insuficiencia renal crónica (15,4%) y cardiopatía isquémica (18,6%). Un 11,8% tenían antecedentes de manipulación previa, un 31,9% infección por catéter y hasta un 7,12% habían presentado endocarditis previamente. El 11,1% presentaron antecedentes de cardiopatía congénita, un 32,2% tenían valvulopatía previa conocida y hasta un 35% habían estado sometidos a cirugía cardíaca previamente. El 67,3% de EI fue sobre válvula nativa, siendo más frecuente la localización aórtica (54,7%) seguido de la mitral (35,7%), con un total de 32,2% de endocarditis precoces. Se recogieron un total de 62 microorganismos diferentes: 34,5% el grupo estreptococos, 32,2% estafilococos (19,1% *S. aureus* y 13,2% SARM), 13,9% enterococos. Respecto al diagnóstico, un 10,1% presentaron hemocultivos negativos. El primer ecocardiograma transtorácico fue diagnóstico en el 64% de los casos, precisando de ecocardiograma transesofágico por sospecha alta en un 26,3% y por prótesis un 20,4%; un 84% presentó insuficiencia valvular. El absceso fue la complicación más frecuente en un 52,3% seguido de la progresión de la valvulopatía en un 21,5%. Un 82,9% presentaron complicaciones clínicas siendo las más frecuentes la insuficiencia cardíaca (48,1%), el deterioro renal (31,5%) y la embolia sistémica (30,2%). Un 77,1% fueron tributarios a cirugía, de los que no se operaron un 28,8% por

riesgo quirúrgico. Un 61% se operaron de manera urgente, un 13,8% emergente y en un 25,2% la cirugía fue electiva. Hubo 120 fallecimientos (30,2%) intrahospitalarios y un 22,2% durante el seguimiento a los cinco años. El 15,2% presentaron recaída o reinfección y la estancia media fue de 40 días [29;52].



Conclusiones: La EI izquierda en nuestra población afecta prevalentemente a pacientes con comorbilidad aunque la mayoría de casos son comunitarios. Un elevado porcentaje presenta complicaciones clínicas durante el ingreso y son tributarios para cirugía. La mortalidad aguda y en el seguimiento es elevada en relación a otras series publicadas. El incremento de edad en la edad media con el tiempo hace pensar que probablemente haya también un incremento en el número de casos.