

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESI DOCTORAL

**Endocarditis infecciosa diagnosticada a
hospitals sense cirurgia cardíaca a Catalunya.
Anàlisi de l'epidemiologia, maneig i pronòstic**

AUTORA

SONIA CALZADO ISBERT

DIRECTORS DEL TREBALL DE TESI

DR. ORIOL GASCH BLASI

DR. JOSÉ MARÍA MIRO MEDA

TUTOR DEL TREBALL DE TESI

DR. ORIOL GASCH BLASI

Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina,

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

Individualment som gota, junts formem un oceà

Ryunosuke Satoro

AGRAÏMENTS

Suposo que escalar un dels 14 *Vuit mil* deu ser similar a preparar una tesi doctoral.

Primer cal tenir la idea (cal que sigui ferma) per enfrontar-se a aquest gran repte, estudiar el terreny i les possibles complicacions que et puguis trobar, preparar tot el material necessari per dur a terme l'ascens, tenir la determinació per no abandonar malgrat les dificultats, però sobretot cal envoltar-se de gent experta en el tema i de persones que t'aportin calma, serenitat i recolçament incondicional en els bons i els mals moments. D'aquesta manera, quan arribes a fer cim, malgrat els contratemps experimentats, la teva satisfacció i la de qui ha recorregut el camí amb tu és espectacular.

El camí comença amb **els meus pares**, especialment la meva mare (la Cocó), per recolçar-me sempre, per fer tots els esforços necessaris per arribar a tot, per haver-me permès estudiar Medicina fora de casa, per arribar sempre on calgui i mai contestar amb un “no puc” quan se li demana alguna cosa (encara que no hi hagi marge de maniobra). Òbviament la meva infantessa, joventut i actual trajectòria, també han estat marcades pels **meus germans** (Nacho i Pablo) i per les “seves” **noies** (Noemí, Bea, Blanca i Ariadna) a qui agraeixo els moments viscuts, els riures i la complicitat que tenim. No m'oblido de la meva gran amiga **Ana**, des dels quatre anys batallant les diferents etapes i circumstàncies de la vida que et fan madurar com a persona.

“**Les Bruixes Taulinianes**” (Lluis, Sol, Cande, Gemma, M.Àngels i Marta) amb qui la residència va ser una de les etapes més divertides i emocionants que recordarem!! Gràcies per les estones compartides, per les “randomitzacions”, pels *Zoom* en moments de Covid, pel xat de contacte permanent i per formar part d'aquest grup multidisciplinar tan fantàstic!! Grans companyes de viatge, excel·lents metgesses i millors amigues!!

El **Servei de Malalties Infeccioses del Taulí** amb qui compartim moltes hores al dia, en especial a la Marta per ser-hi sempre, des de que jo era resident, per donar-me suport tant a nivell professional com personal. Gràcies a la resta (Oriol, Eva, Aina, Malu, Marc, Anna i Mac) per fer-ho fàcil, divertit i que sigui un gust treballar amb cadascuna (i cadascú) de vosaltres.

El “**core**” de la tesi, pilar fonamentalment: **Oriol**, gràcies per la confiança, per la paciència, per la disponibilitat i per no defallir!! Ha estat difícil però m'has ajudat a tirar

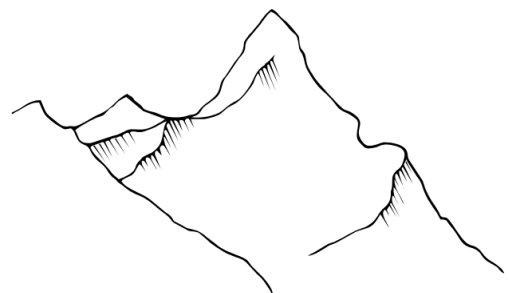
endavant a qualsevol hora i en qualsevol moment i, gràcies als teus coneixements i expertesa, aconseguir que la “R1 en tesi doctoral i articles científics” arribi finalment al cim del *Vuit Mil*. A la **Marta**, pels seus consells, la seva disposició a ajudar de qualsevol manera (presencial o telemàtica), pels moments de catàrsis quan estem agobiades i per la seva tenacitat inspiradora. Al **Josep Maria** per la constància i l'experiència que demostra any rere any, per estar sempre disponible (a horaris oposats als meus) perquè tot segueixi el seu camí i arribar al final d'aquesta carrera de fons. Al **Jaume**, mestre de l'estadística, per fer entenedor el més difícil (els números!!) i ajudar-me, en temps rècord, cada cop que demano alguna cosa.

Agraïment també per la resta de membres de l'*Endocarditis Team CCI0ET*, per aportar els seus casos i estar disponibles per revisar i completar quan faltaven dades o se'ns acudia alguna cosa nova no recollida. Gràcies per la paciència.

Per últim, la menció especial és pel centre de la meva vida, el millor que tinc, la meva família: l'**Uri**, company de viatge des de fa més de 20 anys, pare dels nostres fills i la nostra filla. Vals un imperi, no hi ha paraules suficients d'agraïment per fer senzill tot allò que sembla inabastable, per ser-hi sempre, per cuidar de tothom que t'envolta i ser un bon fill, un gran amic, un pare increïble i la millor parella que es pot demanar. T'estimo moltíssim!! Als nostres fills (**Aleix i Greta**) per fer-me (fer-nos) immensament feliços i orgullosos de vosaltres, per l'alegria que ens transmeteu cada dia, pels reptes que ens poseu com a pares que ens fan créixer constantment i per l'amor incondicional que ens demostreu. Moltíssimes gràcies preciosos!! I a tu, petit **Ferran**, que ens has fet més forts, et trobem a faltar cada dia. Us estimo infinit als tres, fins a la Lluna, anar i tornar!!

I no em vull oblidar de la nostra família de quatre potes (**Pim, Pum, Spirou i Halley**) per dedicar-me moviments de cua, cops de cap, moments de tendresa, per estar sempre presents i fer-nos teràpia a la vostra manera. Tant debò fossiu eterns!!

A totes i tots, moltes gràcies!!



LLISTAT D'ABREVIATURES

BAV: Bloqueig auriculo-ventricular

BGN: Bacils gram negatius

CC10ET: *Central Catalonia 10 Endocarditis Team*

DECs: Dispositius electrònics implantables

ECN: Estafilococs coagulasa negativa

EI: Endocarditis infecciosa

EIVN: Endocarditis infecciosa valvular nativa

EIVP: Endocarditis infecciosa valvular protètica

ETE: Ecocardiografia transesofàgica

ETT: Ecocardiografia transtoràcica

EUCAST: Comitè Europeu per a les Proves de Sensibilitat Antimicrobiana

EURO-ENDO: *European Infective Endocarditis Registry*

HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella* spp.

IC: Interval de confiança

ICE: *International Collaboration on Endocarditis cohort*

IQ: Indicació quirúrgica

MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica

N/A: no aplica

OR: Odds Ratio

PACC: Pla d'Acció de Cirurgia Cardíaca

(¹⁸F) FDG-PET/TC: Tomografia per emissió de positrons amb ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa

RIQ: Rang interquartílic

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina

SIDA: Síndrome Immunodeficiència Adquirida

SNC: Sistema nerviós central

TADE: Tractament Antibiòtic Domiciliari Endovenós

TAVI: Vàlvula aòrtica d'implantació transcatèter

UDVP: Usuari/a de Drogues Via Parenteral

VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana

INDEX DE TAULES

Taula 1. Característiques demogràfiques i comorbiditats dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa

Taula 2. Microorganismes causants dels episodis d'endocarditis infecciosa

Taula 3. Característiques clíniques dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa

Taula 4. Comparativa entre pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, amb o sense realització de (¹⁸F) FDG-PET/TC

Taula 5. Complicacions, tractament i evolució dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa

Taula 6. Comparativa entre pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, traslladats i no traslladats al centre de referència, estratificada per indicació quirúrgica (IQ)

Taula 7. Motius d'indicació i rebuig de la cirurgia cardíaca en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, amb indicació quirúrgica però no operats, traslladats i no traslladats al centre de referència

Taula 8. Comparativa dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, traslladats i no traslladats al centre de referència, que no van ser intervinguts malgrat tenir indicació quirúrgica

Taula 9. Factors de risc per mortalitat hospitalària en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa a centres que no disposen de cirurgia cardíaca

Taula 10. Factors de risc per mortalitat a l'any en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa a centres que no disposen de cirurgia cardíaca

Taula 11. Característiques i evolució dels pacients amb (¹⁸F) FDG-PET/TC amb resultat confirmatori

Taula 12. Característiques demogràfiques i microbiologia aïllada en els pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Taula 13. Característiques clíniques dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Taula 14. Complicacions, tractament i evolució clínica dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Taula 15. Característiques demogràfiques i microbiologia aïllada en els pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica amb indicació de cirurgia a la Catalunya central

Taula 16. Característiques clíniques, complicacions, tractament i evolució clínica dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica amb indicació de cirurgia a la Catalunya central

Taula 17. Factors de risc de cirurgia cardíaca en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Taula 18. Factors de risc per mortalitat hospitalària en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Taula 19. Factors de risc per mortalitat a l'any en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Taula 20. Característiques dels pacients amb endocarditis infecciosa protètica per estafilococs coagulasa negativa (ECN) a la Catalunya central

INDEX DE FIGURES

Figura 1. Distribució dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa a hospitals de la Catalunya central, que no disposen de cirurgia cardíaca, estratificats per la indicació i realització de la cirurgia cardíaca

Figura 2. Anàlisi de la supervivència a un any dels pacients amb endocarditis infecciosa estratificats per indicació quirúrgica (IQ) i trasllat a centre de referència per a cirurgia cardíaca

Figura 3. Mortalitat a l'any segons l'índex de comorbiditat de Charlson estratificada per trasllat i indicació quirúrgica (IQ)

Figura 4. Anàlisi de la supervivència a un any dels pacients amb endocarditis infecciosa estratificats per realització de (¹⁸F) FDG-PET/TC

Figura 5. Distribució dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa protètica a la Catalunya central en funció de la indicació i realització de la cirurgia cardíaca

TAULA DE CONTINGUTS	Pàgina
RESUM	10
ABSTRACT	14
1. INTRODUCCIÓ	17
1.1 Apunt històric	17
1.2 Context mèdic. Endocarditis Infecciosa	20
1.3 Gestió de recursos a Catalunya. Unitats de cirurgia cardíaca	29
2. JUSTIFICACIÓ TEÒRICA I HIPÒTESIS	31
2.1 Justificació teòrica	31
2.2 Hipòtesis	32
3. OBJECTIUS	34
3.1 Objectiu principal	34
3.2 Objectius secundaris	34
4. METODOLOGIA	35
4.1 Creació i funcionament del grup d'estudi CC10ET	35
4.2 Disseny de l'estudi	35
4.3 Criteris diagnòstics	36
4.4 Definicions i variables	36
4.4.1 Característiques clíniques	36
4.4.2 Dades microbiològiques	37
4.4.3 Tècniques d'imatge	37
4.4.4 Tractament	37
4.4.5 Evolució clínica	38
4.5 Recollida de les dades	38
4.6 Anàlisi estadística	38
4.7 Aspectes ètics	39

5. RESULTATS	40
5.1 Endocarditis Infecciosa a Hospitals Comunitaris	40
5.1.1 Descripció dels episodis d'EI diagnosticats a hospitals comunitaris	40
5.1.2 Factors de risc per trasllat a centre de referència per a cirurgia cardíaca	47
5.1.3 Característiques dels pacients amb indicació quirúrgica i factors de risc de cirurgia	47
5.1.4 Factors independents de mortalitat hospitalària	53
5.1.5 Factors independents de mortalitat a l'any	54
5.1.6 Valor pronòstic del (¹⁸ F) FDG-PET/TC	56
5.2 Endocarditis Infecciosa Protètica a Hospitals Comunitaris	59
5.2.1 Característiques clíniques i evolució dels pacients diagnosticats d'EIVP	59
5.2.2 Característiques de l'EIVP diagnosticada als hospitals comunitaris i al centre de referència per a cirurgia cardíaca	63
5.2.3 Indicació i realització de la cirurgia als hospitals comunitaris i al centre de referència per a cirurgia cardíaca	63
5.2.4 Factors de risc associats amb la cirurgia cardíaca en pacients amb EIVP	68
5.2.5 Factors independents associats amb la mortalitat hospitalària en pacients amb EIVP	69
5.2.6 Factors independents associats amb la mortalitat a l'any en pacients amb EIVP	70
6. DISCUSSIÓ	73
6.1 Limitacions de l'estudi	80
7. CONCLUSIONS	83
8. LÍNIES DE FUTUR	85
9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	86
10. ANNEXES	97
10.1 Manual de l'investigador	98
10.2 Article publicat	104

RESUM

L'endocarditis infecciosa (EI) és una malaltia greu amb una incidència estimada de 3.4 casos per 100.000 persones/any a Espanya. El coneixement actual de les seves característiques ve derivat de les descrites per les grans cohorts internacionals, les més significatives són la *International Collaboration on Endocarditis cohort* (ICE), amb inclusió de 2781 episodis diagnosticats entre el 2000 i el 2005 i, més recentment, l'*European Infective Endocarditis Registry* (EURO-ENDO), amb inclusió de 3116 episodis diagnosticats entre el 2016 i el 2018. Si es comparen les descripcions d'aquests i altres estudis de cohorts, s'observen tendències significatives quant a canvis en l'epidemiologia i les característiques clíniques de l'EI.

En primer lloc, els pacients afectes són més ancians i tenen més comorbiditats. En segon lloc, l'EI nosocomial i/o nosohusial, així com els episodis que afecten les vàlvules protètiques o els dispositius electrònics implantables (DECs) són progressivament més freqüents. En tercer lloc, s'observa una tendència a l'alça dels episodis causats per enterococs i estafilococs, alhora que un descens de les endocarditis estreptocòcciques. Finalment, mencionades a les cohorts més recents, el paper de les tècniques d'imatge nuclear (per exemple, la tomografia per emissió de positrons amb ^{18}F -fluorodesoxiglucosa [^{18}F] FDG-PET/TC) com a eines diagnòstiques de gran utilitat.

La principal limitació dels registres internacionals d'EI és la manca de representativitat dels episodis diagnosticats a centres no quirúrgics. Els casos inclosos, van ser diagnosticats i tractats a centres de tercer nivell, la majoria dels quals disposen de cirurgia cardíaca. Aproximadament el 40% dels pacients (42.2% a la cohort ICE) són traslladats des d'hospitals comunitaris no equipats amb cirurgia cardíaca. Tanmateix, una proporció important de pacients diagnosticats d'EI mai arribaran als centres de referència per a cirurgia cardíaca.

En aquesta tesi pretenem donar resposta a aquest *gap* d'informació, mitjançant l'anàlisi de 501 pacients consecutius provinents d'hospitals comunitaris amb diagnòstic d'EI. Demostrem l'existència de tres cohorts de pacients: **(a)** traslladats per indicació quirúrgica (IQ), **(b)** no traslladats malgrat tenir IQ i **(c)** no traslladats per no tenir IQ; els quals tenen característiques demogràfiques, clíniques i pronòstiques clarament diferenciades. Així, 183 (36.5%) van ser traslladats al centre de referència per a cirurgia cardíaca, mentre que 319

no ho van ser: un 18.7% amb indicació quirúrgica i un 45% sense ella. Es va realitzar cirurgia cardíaca en el 83% dels pacients traslladats. Les taxes de mortalitat hospitalària (14% vs 23%) i a l'any (20% vs 35%) van ser significativament més baixes en els pacients traslladats ($p < 0.001$). Entre els pacients que no van ser sotmesos a cirurgia cardíaca tot i tenir-ne indicació, 55 (54%) van morir en el termini d'un any. L'anàlisi multivariant va identificar els següents factors predictius independents de mortalitat hospitalària: endocarditis infecciosa per *Staphylococcus aureus* (OR: 1.93 [1.08, 3.47]), insuficiència cardíaca (OR: 3.87 [2.28, 6.57]), embòlia a nivell de sistema nerviós central (OR: 2.95 [1.41, 5.14]) i la puntuació de l'índex de comorbiditat de Charlson (OR: 1.19 [1.09, 1.30]), mentre que l'adquisició comunitària (OR: 0.52 [0.29, 0.93]), la cirurgia cardíaca (OR: 0.42 [0.20, 0.87]), però no el propi trasllat (OR: 1.23 [0.84, 3.95]) van ser identificats com a factors protectors. La mortalitat a l'any es va associar amb l'endocarditis infecciosa per *S. aureus* (OR: 1.82 [1.04, 3.18]), la insuficiència cardíaca (OR: 3.74 [2.27, 6.16]) i la puntuació de l'índex de comorbiditat de Charlson (OR: 1.23 [1.13, 1.33]), mentre que la cirurgia cardíaca (OR: 0.41 [0.21, 0.79]) es va identificar com a factor protector.

Per altra banda, la prevalença de l'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica (EIVP) ha augmentat notablement, potencialment atribuïda a l'augment de les indicacions quirúrgiques, la pràctica més freqüent d'intervencions, l'esperança de vida global més llarga entre els pacients i la millor capacitat diagnòstica. Aquestes tendències ja són evidents quan es comparen els registres internacionals mencionats prèviament: la prevalença d'EIVP a la cohort ICE (2000-2005) era del 21% i, deu anys més tard, la del registre EURO-ENDO (2016-2018) va ser superior al 30%.

L'EIVP s'ha associat amb taxes de mortalitat augmentades (entre el 20% i el 40%) i amb una pitjor evolució en comparació amb l'endocarditis infecciosa sobre vàlvula nativa (EIVN). Aquests resultats adversos s'atribueixen a factors com l'augment de les comorbiditats dels pacients, les complicacions estructurals de les vàlvules protètiques i la formació de *biofilms* en materials exògens de les vàlvules. Aquests *biofilms* sovint necessiten de cirurgia o teràpia antimicrobiana perllongada per assegurar l'erradicació de la infecció.

L'enfocament terapèutic òptim de la EIVP continua sent un tema de debat. Segons dades del registre EURO-ENDO, només el 73% dels pacients amb indicació quirúrgica es

sotmeten finalment a cirurgia, amb taxes encara més baixes en altres cohorts. La cirurgia cardíaca es recomana generalment en pacients amb EIVP d'alt risc. Quan els pacients amb EIVP són diagnosticats als hospitals comunitaris, d'acord amb les guies clíniques haurien de ser ràpidament derivats a un centre quirúrgic a fi de realitzar una avaluació i plantejar el tractament més adient. No obstant, aquesta recomanació es sustenta en opinió d'experts, ja que no s'han fet estudis comparatius de les diferents estratègies en el maneig de l'EIVP diagnosticada als centres no quirúrgics. Per resoldre aquesta qüestió, es van analitzar 201 episodis d'EIVP (118 diagnosticats a hospitals comunitaris i 83 al centre de referència per a cirurgia cardíaca). L'EIVP precoç va representar el 21.4% (43 casos). Entre les EIVP diagnosticades als hospitals comunitaris, 51 de 118 (43%) van ser traslladades al centre de referència en cirurgia cardíaca, mentre que 67 de 118 (57%) [amb 17 de 67 (25%) i sense 50 de 67 (75%) indicació quirúrgica] no ho van ser. A l'analitzar les cohorts de pacients segons el centre d'origen, vam observar diferències significatives quant a característiques demogràfiques i gravetat en la seva presentació, la qual s'associa amb una major taxa d'indicació quirúrgica en els episodis d'EIVP provinents del centre de referència. Per contra, no es van observar diferències significatives pel que fa a les taxes de mortalitat hospitalària (21% vs 30%) ni a l'any (29% vs 37%) entre els pacients diagnosticats en ambdós entorns. L'anàlisi multivariant va identificar els mateixos factors de risc independents per a la mortalitat hospitalària que a l'any: EIVP per estafilococs coagulasa negativa (ECN) (OR: 4.37 [1.54, 12.35]), insuficiència cardíaca (OR: 4.03 [1.64, 9.93]) i puntuació de l'índex de comorbiditat de Charlson (OR: 1.40 [1.17, 1.69]). El diagnòstic al centre de referència per a cirurgia cardíaca no es va associar amb la cirurgia [OR: 0.95 (0.42, 2.16)] ni es va identificar com a factor pronòstic per a la mortalitat hospitalària (OR: 1.57 [0.82, 2.99]) ni a l'any (OR: 1.50 [0.83, 2.70]).

En conclusió, aquesta tesi demostra que la població diagnosticada d'EI a hospitals comunitaris que no disposen de cirurgia cardíaca té unes característiques clarament diferenciades respecte a la representada a les grans cohorts internacionals de centres amb cirurgia cardíaca. Quasi un 20% de pacients amb EI diagnosticats a hospitals comunitaris tenen criteris de trasllat per indicació quirúrgica, però no es traslladen per diverses raons i el seu pronòstic és dolent. Finalment, els casos d'EIVP són complexos però si hi ha una bona relació amb el centre quirúrgic de referència, el maneig als hospitals comunitaris no impacta en la seva supervivència. Finalment, la cirurgia cardíaca és el factor pronòstic

protector més important a curt i mig termini als pacients diagnosticats d'EI en general i, per tant, és essencial establir protocols adequats de cara a garantir la gestió òptima i equitativa d'aquests pacients.

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is a severe disease with an estimated incidence of 3.4 cases per 100.000 people per year in Spain. The current knowledge of its characteristics is derived from those described by large international cohorts, the most significant being the International Collaboration on Endocarditis cohort (ICE), which included 2781 diagnosed episodes between 2000 and 2005, and more recently, the European Infective Endocarditis Registry (EURO-ENDO), which included 3116 diagnosed episodes between 2016 and 2018. When comparing the descriptions from these and other cohort studies, significant trends in changes in the epidemiology and clinical characteristics of IE are observed.

First, affected patients are older and have more comorbidities. Second, nosocomial and/or nosohusial IE, as well as episodes affecting prosthetic valves or implantable electronic devices (CIEDs), are increasingly frequent. Third, there is an upward trend in episodes caused by enterococci and staphylococci, while a decrease in streptococcal endocarditis is noted. Finally, mentioned in the more recent cohorts, nuclear imaging techniques (e.g., ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [(¹⁸F)FDG-PET/CT]) have become highly useful diagnostic tools.

The main limitation of international endocarditis registries is the lack of representativeness of episodes diagnosed in non-surgical centers. The cases that were included were diagnosed and treated in tertiary centers, most of which have cardiac surgery available. Approximately 40% of patients (42.2% in the ICE cohort) are transferred from community hospitals not equipped with cardiac surgery. However, a significant proportion of patients diagnosed with IE will never reach the referral centers for cardiac surgery.

In this thesis, we aim to address this information gap by analyzing 501 consecutive patients from community hospitals diagnosed with IE. We demonstrate the existence of three distinct cohorts of patients: (a) transferred for surgical indication (SI), (b) not transferred despite having SI, and (c) not transferred due to not having SI; each with clearly differentiated demographic, clinical, and prognostic characteristics. Thus, 183 (36.5%) were transferred to the cardiac surgery referral center, while 319 were not: 18.7% with surgical indication and 45% without it. Cardiac surgery was performed in 83% of transferred patients. Hospital mortality rates (14% vs 23%) and one-year mortality rates

(20% vs 35%) were significantly lower in transferred patients ($p < 0.001$). Among patients not undergoing cardiac surgery despite having an indication, 55 (54%) died within one year. Multivariate analysis identified the following independent predictors of hospital mortality: *Staphylococcus aureus* IE (OR: 1.93 [1.08, 3.47]), heart failure (OR: 3.87 [2.28, 6.57]), central nervous system embolism (OR: 2.95 [1.41, 5.14]), and the Charlson comorbidity index score (OR: 1.19 [1.09, 1.30]), while community-acquired (OR: 0.52 [0.29, 0.93]), cardiac surgery (OR: 0.42 [0.20, 0.87]), but not transfer itself (OR: 1.23 [0.84, 3.95]) were identified as protective factors. One-year mortality was associated with *Staphylococcus aureus* IE (OR: 1.82 [1.04, 3.18]), heart failure (OR: 3.74 [2.27, 6.16]), and the Charlson comorbidity index score (OR: 1.23 [1.13, 1.33]), while cardiac surgery (OR: 0.41 [0.21, 0.79]) was identified as a protective factor.

On the other hand, the prevalence of prosthetic valve infective endocarditis (PVIE) has increased significantly, potentially attributable to the increase in surgical indications, the more frequent practice of interventions, the overall longer life expectancy among patients, and improved diagnostic capability. These trends are already evident when comparing the previously mentioned international registries: the prevalence of PVIE in the ICE cohort (2000-2005) was 21%, and ten years later, the EURO-ENDO registry (2016-2018) reported a prevalence of over 30%.

PVIE has been associated with increased mortality rates (between 20% and 40%) and poorer outcomes compared to native valve infective endocarditis (NVIE). These adverse results are attributed to factors such as increased patient comorbidities, structural complications of prosthetic valves, and biofilm formation on exogenous valve materials. These biofilms often require surgery or prolonged antimicrobial therapy to ensure infection eradication.

The optimal therapeutic approach for PVIE remains a topic of debate. According to EURO-ENDO registry data, only 73% of patients with surgical indication ultimately undergo surgery, with even lower rates in other cohorts. Cardiac surgery is generally recommended for high-risk PVIE patients. When PVIE patients are diagnosed in community hospitals, clinical guidelines recommend rapid referral to a surgical center for evaluation and appropriate treatment planning. However, this recommendation is based on

expert opinion, as no comparative studies of different strategies in managing PVIE diagnosed in non-surgical centers have been conducted.

To address this issue, we analyzed 201 episodes of PVIE (118 diagnosed in community hospitals and 83 at the cardiac surgery referral center). Early PVIE accounted for 21.4% (43 cases). Among PVIE cases diagnosed in community hospitals, 51 of 118 (43%) were transferred to the cardiac surgery referral center, while 67 of 118 (57%) [with 17 of 67 (25%) having surgical indication and 50 of 67 (75%) without] were not transferred. When analyzing patient cohorts based on the originating center, significant differences in demographic characteristics and severity at presentation were observed, which are associated with a higher rate of surgical indication in PVIE episodes from the referral center. Conversely, no significant differences were observed regarding hospital mortality rates (21% vs 30%) or one-year mortality rates (29% vs 37%) between patients diagnosed in both settings. Multivariate analysis identified the same independent risk factors for hospital mortality and one-year mortality: coagulase-negative staphylococci (CoNS) PVIE (OR: 4.37 [1.54, 12.35]), heart failure (OR: 4.03 [1.64, 9.93]), and Charlson comorbidity index score (OR: 1.40 [1.17, 1.69]). Diagnosis at the cardiac surgery referral center was not associated with surgery [OR: 0.95 (0.42, 2.16)] nor identified as a prognostic factor for hospital mortality (OR: 1.57 [0.82, 2.99]) or one-year mortality (OR: 1.50 [0.83, 2.70]).

In conclusion, this thesis demonstrates that the population diagnosed with IE in community hospitals without cardiac surgery has clearly differentiated characteristics compared to those represented in large international cohorts from centers with cardiac surgery. Nearly 20% of IE patients diagnosed in community hospitals meet criteria for transfer due to surgical indication, but are not transferred for various reasons, resulting in poor prognosis. Finally, PVIE cases are complex, but with a good relationship with the surgical referral center, management at community hospitals does not impact survival. Ultimately, cardiac surgery is the most important protective prognostic factor in the short and medium term for IE patients in general, and thus, it is essential to establish appropriate protocols to ensure optimal and equitable management of these patients.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. APUNT HISTÒRIC

El terme endocarditis apareix per primer cop, l'any 1554, al llibre *Medicina, ad Henricum II, Galliarum regem christianissimum* [1] de la mà del metge francès Jean François Fernel (**imatge 1**) i, posteriorment, es van reportar troballes de vegetacions i altres anomalies valvulars a nivell autòptic. No serà fins l'any 1669, quan el doctor Richard Lower (**imatge 2**), les descriurà *in vivo* a nivell de la vàlvula tricúspide.

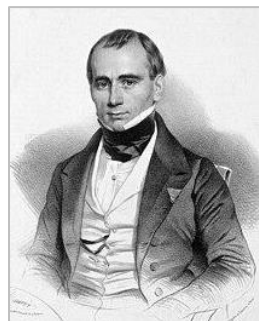


Imatge 1. Jean François Fernel

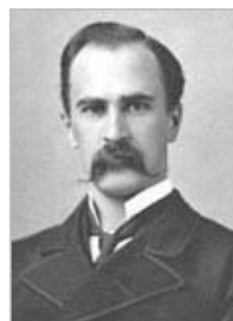


Imatge 2. Richard Lower

Han de passar prop de 150 anys més, per trobar noves i més acurades descripcions, com la de l'any 1835 de la mà de Jean Baptiste Bouillaud (**imatge 3**) al seu *Traité des maladies du coeur, précédé de recherches nouvelles sur l'anatomie et la physiologie de cet organe* [2] o la revisió en un cicle de conferències anomenat *The Gulstonian Lectures on Malignant Endocarditis* [3], on Sir William Osler (**imatge 4**) va descriure 209 malalties valvulars cardíques reumàtiques en homes joves.



Imatge 3. Jean Baptiste Bouillaud



Imatge 4. Sir William Osler

Entre els anys 1869 i 1872, altres metges com Rudolf Virchow (**imatge 5**) van demostrar la naturalesa infecciosa, així com la capacitat de disseminació a distància de la infecció a través del torrent sanguini des de colonitzacions externes de ferides per diferents microorganismes [4]. I no serà fins al 1890 quan cobrarà importància l'extracció dels hemocultius (**imatge 6**) pel diagnòstic d'aquesta entitat.

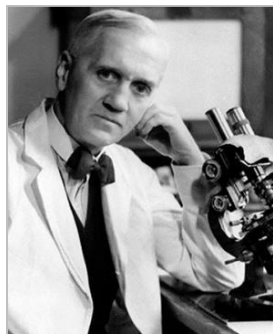


Imatge 5. Rudolf Virchow



Imatge 6. Flascos hemocultius actuals

Els èxits en el tractament s'han d'agrair a Alexander Fleming (**imatge 7**) i al gran descobriment de la penicil·lina l'any 1928, tractant-se el primer pacient a l'any 1940. Però no només el tractament mèdic ha impactat sobre el pronòstic dels pacients afectes d'endocarditis infecciosa (EI). Als anys 50, l'entrada en escena de la cirurgia de recanvi valvular, de la mà de Charles Anthony Hufnagel (**imatge 8**), en un cas d'insuficiència aòrtica, aportà un valor afegit al tractament de les endocarditis poc temps després.



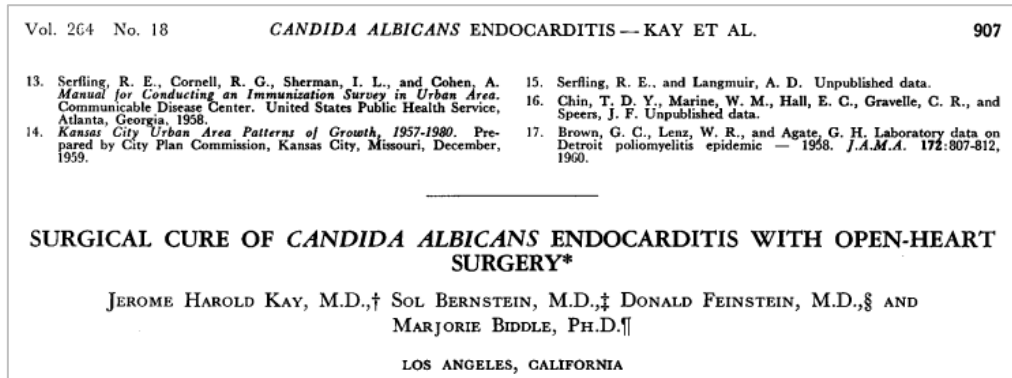
Imatge 7. Alexander Fleming



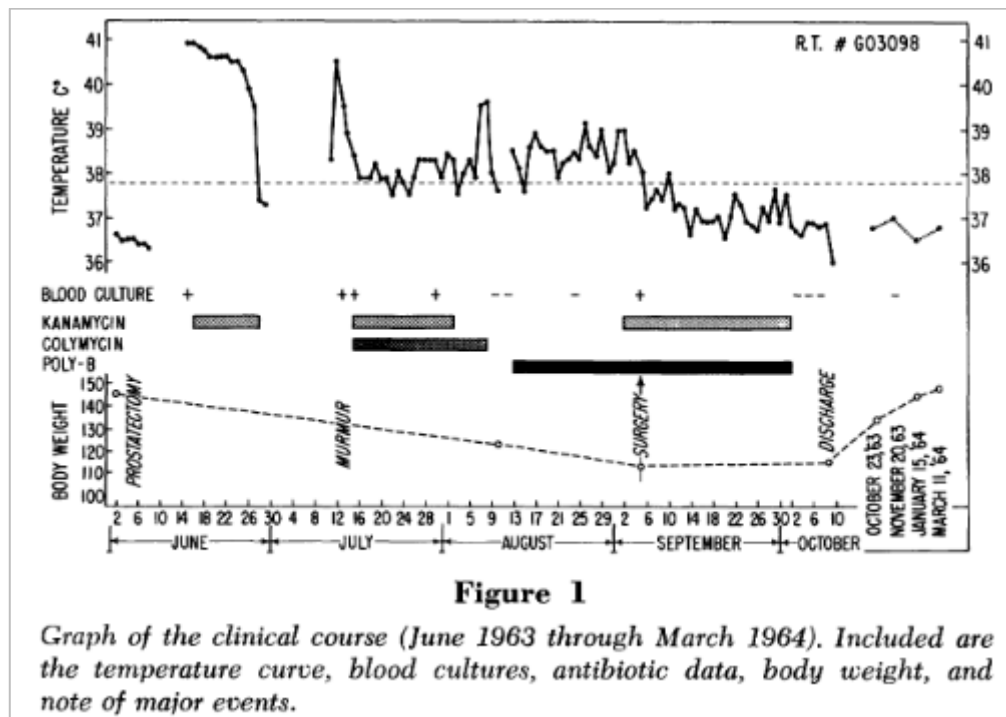
Imatge 8. Charles Anthony Hufnagel

El primer article que referencia la cirurgia com a part del tractament de l'EI el trobem l'any 1961 a la revista *New England Journal of Medicine* on es reportà la cirurgia valvular amb cirurgia extracorpòria en el sí d'una endocarditis infecciosa sobre vàlvula tricúspide per *Candida albicans* a mans del Dr Kay (**imatge 9**) [5]. Quatre anys més tard, a la revista

Circulation, Wallace *et al* (imatge 10) [6] demostraran que la substitució d'una vàlvula infectada per una protètica resol tant el problema mecànic d'insuficiència valvular com l'infecció eliminant el focus sèptic.



Imatge 9. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open heart surgery. *N Eng J Med* 1961; 264: 907-910



Imatge 10. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965; 31: 450-453

Gràcies a tots aquests avenços s'ha aconseguit reduir la morbimortalitat associada amb l'EI. No obstant, continua sent un problema de salut important. L'any 2019 la incidència estimada d'EI era de 13.8 casos/100.000 persones/any amb una xifra de 66300 morts atribuïbles a nivell mundial [7]; cosa que posa clarament de manifest la necessitat de seguir

investigant i reportant treballs científics per millorar encara més l'evolució clínica dels pacients afectes.

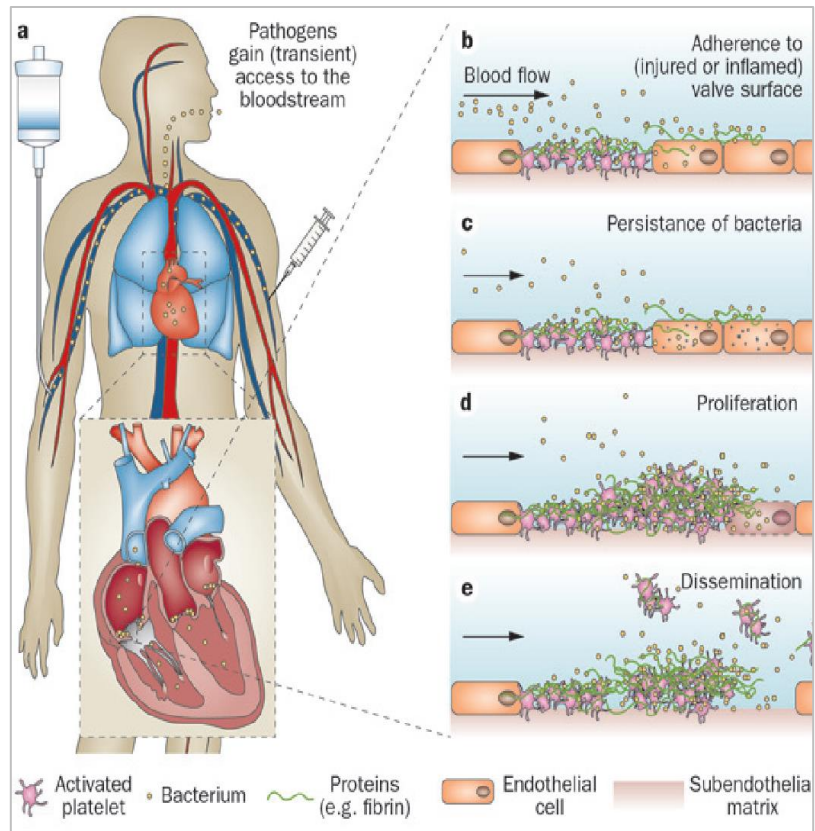
1.2. CONTEXT MÈDIC. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

L'EI és una entitat que es caracteritza per la inflamació i proliferació del revestiment intern de les cavitats cardíques (endocardi) i de l'aparell valvular causada per l'acumulació de microorganismes (majoritàriament bactèries) en forma de vegetacions. També quedarien englobades al mateix terme la infecció de les vàlvules protètiques (ja siguin biològiques o mecàniques) i les dels dispositius electrònics implantables (DECs) com marcapassos, desfibril·ladors, etc.

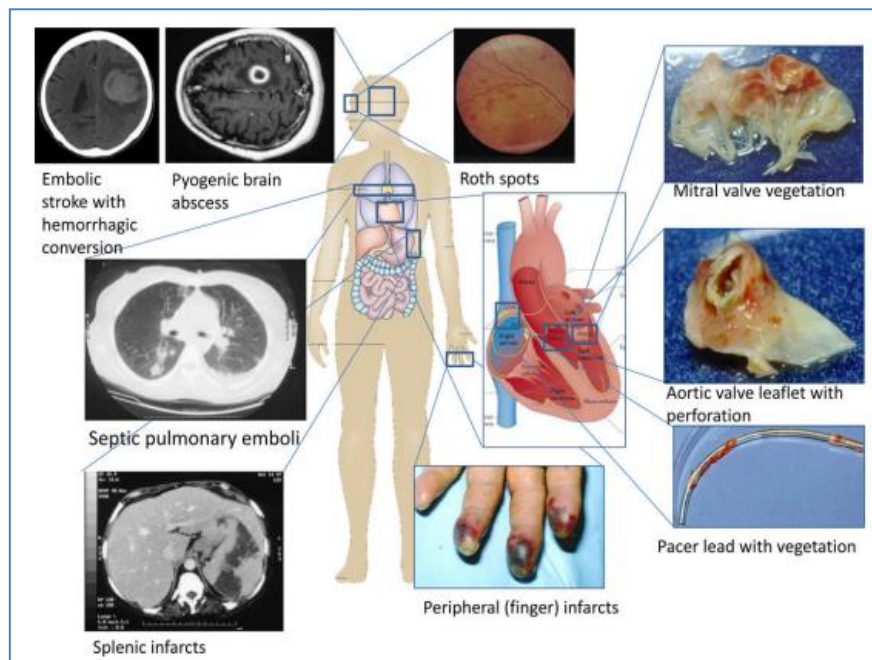
1.2.1 Fisiopatologia

Tal com es pot observar a la il·lustració (**imatge 11**) [8], els microorganismes responsables de la infecció accedeixen al torrent sanguini (**a**) des de portes d'entrada per disrupció cutània o mucosa (com, per exemple, en determinades intervencions odontològiques, procediments sanitaris, amb l'administració de drogues via parenteral, etc). Els microorganismes ràpidament s'adhereixen a la superfície valvular, prèviament inflamada o lesionada, per agressions locals o sistèmiques, cosa que provoca el dipòsit d'agregats plaquers, fibronectina i fibrina, que donarà lloc a la creació d'una "endocarditis trombòtica no bacteriana" (ETNB) (**b**). Posteriorment, succeeix l'adhesió dels microorganismes a l'ETNB, la qual requerirà de diferents factors de virulència bacterians que faciliten la unió directa a cèl·lules endotelials (ex. la producció de dextrà en *Staphylococcus aureus*, o de l'adhesina FimA en estreptococs). Aquesta unió provocarà una cascada inflamatòria on intervindran monòcits que alliberaran factor tissular i citoquines que, juntament amb l'expressió d'integrines per part de les cèl·lules endotelials, promouran el dipòsit de fibronectina on es seguiran unint bactèries. Tots aquests canvis facilitaran l'adhesió de més plaquetes que s'activaran i donaran lloc a un estat d'hipercoagulabilitat aconseguint una progressió de la inflamació i la formació de la vegetació (**c** i **d**). Des d'aquí, per fragmentació d'aquesta o migració d'acúmul de microorganismes, pot produir-se disseminació a nivell sistèmic provocant embolismes sèptics a distància i donant lloc a complicacions potencialment greus (ictus isquèmic o

hemorràgic, espondilodiscitis, abscessos en altres òrgans, etc) (e); com es mostra a la imatge 12 [9].



Imatge 11. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and riskstates Nat. Rev. Cardiol. 11, 35–50 (2014)



Imatge 12. Infective endocarditis. Nat. Rev.Dis Primers Sep 1:2:16059 (2016)

A banda de la participació dels components sanguinis circulants exposats anteriorment, en la patogènia de l'EI també intervenen factors hemodinàmics (com l'efecte de les turbulències sanguínies d'alta energia associades a problemes valvulars o com les que provoquen els propis DECs) i/o factors immunopatogènics (amb exposició antigènica de les bactèries i desenvolupament d'immunocomplexes), responsables d'algunes de les manifestacions perifèriques que trobem en el contexte d'aquesta malaltia com la glomerulonefritis o els nòduls d'Osler, entre d'altres.

1.2.2 Profilaxi

El fet que la superfície valvular estigui lesionada (ja sigui per patologia congènita o per patologia adquirida post-quirúrgica), juntament amb altres factors com l'efectivitat de la resposta immune del pacient i l'entrada de microorganismes al torrent sanguini, predisposen a patir un episodi d'EI. Les situacions d'alt risc on es contempla la profilaxi antibiòtica estan en relació a procediments dentals on hi ha manipulació gingival o de la regió periapical dentària (extraccions, cirurgies periodontals, etc). Els pacients a qui caldrà realitzar profilaxi antibiòtica seran aquells amb factor local que incrementa el risc: pacients que ja han patit un episodi d'EI, portadors de pròtesis valvulars o vàlvules aòrtiques d'implantació transcatheter (TAVI) així com qualsevol material de reparació valvular, pacients amb malalties cardíques congènites i/o pacients amb dispositius d'assistència ventricular com a teràpia definitiva. A banda, caldrà que rebin profilaxi antibiòtica tots els pacients a qui s'ha de dur a terme una cirurgia a nivell cardíac o vascular [10].

1.2.3 Etiologia

Atès que els microorganismes accedeixen al torrent sanguini des de la pell i les mucoses, *Staphylococcus aureus* i els estreptococs del grup Viridans són els agents més freqüentment implicats, especialment en els episodis d'EI d'adquisició comunitària. Cal destacar però, que a conseqüència de l'envelliment de la població, l'increment dels procediments en l'atenció sanitària i el major nombre de procediments cardíacs endovasculars realitzats en poblacions vulnerables (com la implantació de TAVI), en les darreres dècades s'aprecia un increment notable dels episodis causats per *Enterococcus faecalis* [11-13].

A l'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica (EIVP), els agents causals més freqüents dependran també del temps des de la implantació protètica: en les EIVP precoces (menys de 12 mesos des de l'acte quirúrgic) predominaran els agents nosocomials o relacionats amb l'assistència sanitària (*S.aureus*, estafilococs coagulasa negativa (ECN), enterococs, fongs o bacils gram negatius (BGN)) mentre que en les tardanes (a partir de l'any de la implantació) la distribució dels agents causants s'assemblarà als observats en les endocarditis comunitàries, juntament amb ECN.

1.2.4 Diagnòstic

La demostració definitiva d'una EI només és possible mitjançant l'anàlisi anatomopatològic i/o microbiològic del teixit valvular o del material protètic després d'una cirurgia o de l'autòpsia. Per aquest motiu, s'han utilitzat uns criteris clínics, microbiològics i d'imatge que, combinats, tenen un valor predictiu positiu que permet classificar un episodi d'EI com a definitiu, possible o bé descartar aquest diagnòstic.

Tot i que el 1981, Von Reyn *et al* [14] van redactar uns primers criteris basats en 135 casos d'EI diagnosticats entre els anys 1970 a 1977, els criteris de Duke-Durack són els que van acabar esdevenint la base dels criteris diagnòstics vigents. Al 1994 es van descriure per primer cop a *The American Journal of Medicine* [15] i, posteriorment, es van modificar l'any 2000 sota el nom de criteris de Duke modificats [16].

Els criteris actualitzats a les guies europees de maneig d'EI l'any 2015 [17], on es van afegir les proves d'imatge nuclear per millorar la sensibilitat diagnòstica, son els que s'han utilitzat en el nostre treball (**imatge 13**).

Major criteria
<p>1. Blood cultures positive for IE</p> <p>a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus galloyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), <i>HACEK group</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>; or • Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or <p>b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn > 12 h apart; or • All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or <p>c. Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre $> 1:800$</p>
<p>2. Imaging positive for IE</p> <p>a. Echocardiogram positive for IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegetation; • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • Valvular perforation or aneurysm; • New partial dehiscence of prosthetic valve. <p>b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for > 3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.</p> <p>c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.</p>
Minor criteria
<p>1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use.</p> <p>2. Fever defined as temperature $> 38^\circ\text{C}$.</p> <p>3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions.</p> <p>4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor.</p> <p>5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.</p>

Imatge 13. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015; 36:3075e3128

Basant-nos en aquests criteris, els episodis d'EI es poden classificar com:

- Endocarditis definitiva (si es compleixen 2 criteris majors o 1 major + 3 menors o 5 menors)
- Endocarditis possible (si compleix 1 criteri major + 1 menor o 3 menors)
- Endocarditis descartada (si es disposa de diagnòstic alternatiu, si hi ha resolució de la clínica amb ≤ 4 dies d'antibiòtic, en absència d'EI a material quirúrgic i/o autòptic amb ≤ 4 dies d'antibiòtic o si no compleix cap criteri).

En els darrers anys, s'ha avançat significativament en el desenvolupament de noves tècniques microbiològiques (com tècniques de PCR o metagenòmica) i de diagnòstic per la imatge (com el (¹⁸F) FDG-PET/TC). També s'han identificat condicions clíniques i microorganismes significativament associats al diagnòstic d'endocarditis.

Les últimes actualitzacions diagnòstiques de l'EI de l'any 2023 de les guies clíniques europees d'EI [10] i dels criteris de Duke/ISCVID [18] han recollit totes aquestes novetats (**imatges 14 i 15**), millorant així la seva sensibilitat (tant a nivell d'anàlisi global dels casos d'EI com per subgrups: EIVP, amb o sense DECs i en l'EI per *E.faecalis*) [19] vers els criteris de 2015 de la ESC [17] i els de 2000 de Duke [16].

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: 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.

Imatge 14. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. EurHeart J. 2023 Oct 14;44(39):3948–4042

CRITERIA	Change
PATHOLOGIC CRITERIA	
Microorganism identification	Microorganisms identified in appropriate sample by PCR, amplicon or metagenomic sequencing, or in situ hybridization
MAJOR CLINICAL CRITERIA	
Microbiology	
Blood cultures	Removed requirements for timing and separate venipunctures for blood cultures.
Definition of typical organisms	Added typical pathogens: 1) <i>S. lugdunensis</i> ; <i>E. faecalis</i> ; all streptococci except <i>S. pneumoniae</i> and <i>S. pyogenes</i> ; <i>Granulicatella</i> spp.; <i>Abiotrophia</i> spp.; and <i>Gemella</i> spp. 2) Organisms to be considered "typical" IE pathogens in the setting of intracardiac prosthetic material: coagulase negative staphylococci, <i>Corynebacterium striatum</i> ; <i>C. jeikeium</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Cutibacterium acnes</i> , nontuberculous mycobacteria, and <i>Candida</i> spp.
Other microbiologic tests	Added new Major Criteria for fastidious pathogens: 1) PCR or amplicon/metagenomic sequencing identifies <i>C. burnetii</i> , <i>Bartonella</i> spp., or <i>T. whipplei</i> from blood; or 2) IFA $\geq 1:800$ for IgG antibodies identifies <i>B. henselae</i> or <i>B. quintana</i> .
Imaging	
Echocardiography	Similar to earlier versions. Cornerstone of imaging criterion.
Cardiac computed tomography	Added new Major Criterion. Findings equivalent to echocardiography.
[18F]FDG PET/CT	Added new Major Criterion. Findings for native valve, cardiac device, or prosthetic valve >3 mo after cardiac surgery are equivalent to echocardiography.
Surgical	Added new Major Criterion. Intraoperative inspection constitutes Major Criterion in absence of Major Criterion by cardiac imaging or histopathology.
MINOR CLINICAL CRITERIA	
Predisposition	Added transcatheter valve implant/repair, endovascular CIED, and prior diagnosis of IE.
Fever	Unchanged.
Vascular phenomena	Added splenic and cerebral abscess.
Immunologic phenomena	Added definition for immune complex mediated glomerulonephritis.
Microbiological	Added PCR or amplicon/metagenomic sequencing evidence of typical pathogen.
Imaging	Added PET/CT evidence <3 mo of cardiac surgery.
Physical examination	New auscultation of regurgitant murmur when echocardiography is unavailable.
Abbreviations: [18F] FDG PET CT, positron emission computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose; CIED, cardiac implantable electronic device; IFA, immunofluorescence assay; PCR, polymerase chain reaction.	

Imatge 15. 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. CID 2023; 77(4): 518-26

Estudis de validació posteriors demostren que, si es tenen en compte només els criteris clínics (excloent els patològics i els quirúrgics) la sensibilitat dels criteris de Duke/ISCVID [18] és comparable a la de les Guies Europees del 2023 [10] (79% vs 80.7%, p=0.09) però tenen una millor especificitat (93.9% vs 82.1%, p<0.001) [20] independentment del subgrup d'EI estudiat.

1.2.5 Tractament

En el tractament de l'EI es considera indispensable l'ús d'antibiòtics bactericides i, en determinats casos, caldrà associar cirurgia valvular. L'erradicació total dels microorganismes pot durar setmanes, amb una incidència de recidives d'entre el 2% i el 9%, segons estudis recents [21,22], sobretot degut a dos importants factors: en primer lloc, a la presència d'una matriu polimèrica complexa de fibrina on es repliquen les bacteries de manera continuada sense veure's afectades per l'acció dels fagòcits i, en segon lloc, per l'alta densitat de bacteries que s'acumulen a la vegetació (10^9 - 10^{10} UFC/g) [23]. Tenint en compte aquestes particularitats de l'EI, la durada del tractament serà perllongada: sent

majoritàriament de quatre setmanes pel tractament de les endocarditis sobre vàlvula nativa (EIVN) i de sis setmanes per les EIVP o sobre DECes.

Es diferencia una *fase precoç crítica*, on serà necessària l'administració d'un tractament intensiu endovenós, en ocasions, requerint l'ús de combinacions antibiòtiques i/o cirurgia precoç per dur a terme la retirada del material infectat i/o el drenatge d'abscessos. Posteriorment, es duu a terme una *fase de continuació* on l'objectiu serà esterilitzar les vegetacions. Tradicionalment, el tractament en aquesta segona fase havia de ser parenteral i mantenint l'ingrés hospitalari. En els darrers anys, s'han anat identificant episodis d'EI amb característiques que confereixen baix risc de fracàs, en els quals es poden valorar alternatives a les pautes clàssiques sota règim hospitalari que han demostrat resultats satisfactoris, com ara laseqüenciació a una teràpia antibiòtica oral [24] o bé el tractament antibiòtic endovenós a nivell domiciliari (TADE) [25].

L'EI, com s'ha comentat, és un infecció greu, potencialment mortal, que pot provocar complicacions que únicament es resoldran amb cirurgia. S'estima que la cirurgia pot incrementar en un 20% la supervivència al primer any [26,27].

Diverses situacions fan especialment indicada la cirurgia com a part del tractament de l'EI:

- Insuficiència cardíaca amb mala tolerància hemodinàmica o sense resposta a tractament mèdic. D'acord amb les darrers guies europees publicades per la ESC el 2023, el xocardiogènic serà l'única indicació de cirurgia emergent en cas de complicació [10].
- Infecció no controlada malgrat l'ús de teràpia antibiòtica adequada:
 - Xoc sèptic
 - Infeccions locals com abscessos perivalvulars, fístules intracardíaques o la presència d'un pseudoaneurisma, que tradueixen una lesió perivalvular i alhora dificulten l'esterilització local de la infecció
 - Bacterièmia persistent (definida com hemocultius positius més enllà de les 48-72 hores del tractament antibiòtic correcte instaurat)
 - Microorganismes resistents o patologia fúngica responsable de l'EI

- EIVP causada per *S.aureus* o BGN no-HACEK
- Condicions associades amb alt risc emboligen:
 - Vegetacions > 10mm i esdeveniment emboligen malgrat teràpia antibiòtica correcta instaurada
 - Vegetacions > 10mm i un altre criteri de cirurgia

Pel que fa a l'EIVP, globalment representa el 20-30% del total d'endocarditis a nivell mundial [28] i afecta les vàlvules biològiques més freqüentment que les mecàniques. L'EIVP s'associa a una mortalitat del 20-40%, sobretot en les EIVP molt precoces (< 6 mesos de la cirurgia) [29,30], essent el risc de mort el doble que el de l'EIVN [31,32].

El tractament d'aquesta entitat és motiu de debat. En més d'un 50% dels casos la cirurgia serà indispensable, com en el cas de les EIVP precoces o l'EIVP complicada amb insuficiència cardíaca, disfunció protètica severa, abscessos perivalvulars o febre persistent [10].

A banda de les indicacions quirúrgiques, s'han de tenir presents les característiques i la situació basal del pacient, per assegurar un risc assumible en la realització de la cirurgia valvular. Per establir els riscos associats a l'acte quirúrgic disposem de diferents *scores* quirúrgics, dels quals els més utilitzats són EuroScore II (amb una baixa inclusió de casos d'EI) [33], STS Risk [34], PALSUSE [35] o Risk E Score [36]. Tots ells tenen limitacions importants associades, com les de no disposar de dades clíniques com, per exemple, una valoració geriàtrica integral, que permeti estimar la fragilitat del pacient o la mesura de les comorbilitats de manera dicotòmica sense poder considerar el pronòstic que aporten, tal com ja s'ha apuntat per altres autors recentment [37].

Amb tot, el maneig de l'EI és extremadament complex i fa necessària la coordinació i col·laboració d'especialistes en les diferents disciplines implicades (metges i metgesses internistes/infectòlegs, cardíologs, radiòlegs, cirurgians cardíacs, neuròlegs, intensivistes, microbiòlegs, farmacèutics, infermeria experta, treballadors socials, etc). Durant la darrera dècada, s'ha posat èmfasi en aquest treball col·laboratiu amb la constitució dels anomenats Equips d'endocarditis o *Endocarditis Teams*. Aquests grups multidisciplinars asseguren el maneig més òptim dels pacients, gràcies a un diagnòstic precoç i acurat, a més d'uns

critèris de tractament unificats. D'acord amb la complexitat de cada centre, es proposa la constitució formal del seu *Endocarditis Team* local, que alhora estarà relacionat amb el del seu centre de referència per a cirurgia cardíaca, ja que es fa evident, que els pacients afectes d'EI podran requerir atenció d'especialistes de diversos nivells assistencials en el transcurs de la seva curació [10].

1.3. GESTIÓ DE RECURSOS A CATALUNYA. UNITATS DE CIRURGIA CARDÍACA

L'any 2014 des del CatSalut es publica la *Instrucció 08/2014. Ordenació i configuració del model organitzatiu dels serveis de cirurgia cardíaca* [38] amb l'objectiu principal de garantir la paritat en el temps de resposta i l'accessibilitat de tota la població tributària de cirurgia cardíaca mitjançant el Pla d'Acció de Cirurgia Cardíaca (PACC).

Aquest model, que va entrar en vigor en data 1 de setembre de 2014, es basa en una xarxa de salut integrada per unitats referents amb hospitals d'alt nivell de complexitat (anomenades unitats de cirurgia cardíaca: UCC) i la seva interrelació amb centres hospitalaris "de proximitat". De cada UCC en depenen aproximadament 1.5 milions d'habitants; la qual cosa pot generar uns 600 procediments/any. Les UCC han de complir una sèrie de requisits:

- Disposar d'un circuit i d'uns acords amb els centres de proximitat segons el que disposa l'ordenança
- Disposar de protocols assistencials on quedin inclosos els *rols* multidisciplinars del personal sanitari i els recursos adequats per dur-los a terme
- Garantir l'atenció no diferida més de 24 hores tant per la seva població com per la dels hospitals de proximitat de qui és responsable
- Incloure elements per a la recerca clínica i avaluar els resultats tècnics i clínics dels procediments i l'atenció dels pacients

Per la regió sanitària de Catalunya Central, que abasta un territori d'uns 2900 Km², la UCC és l'Hospital Clínic de Barcelona i té nou centres adscrits amb una població referent de 2.2 milions d'habitants aproximadament:

Hospital Universitari de Vic

Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona

Hospital Plató, Barcelona

Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell

Hospital Universitari Mútua de Terrassa

Hospital Consorci Sanitari de Terrassa

Hospital General de Granollers

Fundació Sanitària de Mollet

Hospital de Sant Celoni

2. JUSTIFICACIÓ TEÒRICA I HIPÒTESIS

2.1. JUSTIFICACIÓ TEÒRICA

L'EI presenta una incidència estimada de 3.4 casos per 100000 persones/any a Espanya [11] (al voltant de 1600 episodis/any) amb una mortalitat hospitalària propera al 20-30% [28,39-41].

Amb el pas de les dècades, hi ha hagut canvis significatius tant en la incidència, les característiques dels pacients, així com el seu pronòstic. L'envelliment de la població, el conseqüent increment de l'assistència sanitària i el major nombre de procediments cardíacs endovasculars realitzats han repercutit en aquestes variacions.

La informació que fins ara descriu les característiques clíniques i el pronòstic de l'EI al segle XXI prové de l'anàlisi de dos grans cohorts internacionals: la *International Collaboration on Endocarditis cohort* (ICE) [42] i l'*European Infective Endocarditis Registry* (EURO-ENDO) [12]. Tanmateix, les característiques dels pacients amb EI inclosos en aquestes cohorts són diferents a les presentades en aquest treball. Es calcula que un 40% dels pacients inclosos provenen d'hospitals comunitaris amb indicació quirúrgica. D'aquesta manera, es desconeix el percentatge, les característiques clíniques i el pronòstic dels pacients diagnosticats en aquests centres amb indicació quirúrgica que no es traslladen al centre de referència.

La cirurgia cardíaca és un element cada cop més rellevant que forma part del tractament dels pacients amb EI, especialment a la fase hospitalària de l'EI. Es va realitzar en el 48% i 51% dels casos en els registres ICE i EURO-ENDO, respectivament. Segons el registre EURO-ENDO, un 69% dels pacients requerien de cirurgia però s'estimà que en gairebé un 20% dels casos no es va arribar a realitzar; identificant que no sotmetre's a cirurgia quan estava indicada representava un factor pronòstic de mortalitat en l'anàlisi multivariant. Aquest percentatge de pacients amb indicació quirúrgica que finalment no s'intervenien (majoritàriament per un risc quirúrgic elevat) sembla difícil de reduir en un futur proper; de fet, podria fins i tot augmentar, ja que els pacients amb EI cada vegada tenen major edat, més comorbiditats i amb alta complexió tècnica (sobretot pacients ja intervinguts prèviament amb recidives o reinfeccions). L'evidència científica que analitza l'evolució clínica d'aquest subgrup de pacients és escassa.

Per altra banda, un dels grups que més freqüentment requereix cirurgia valvular son les EIVP. A les darreres guies europees [10] es suggereix que tots els pacients afectes d'EIVP, independentment de la presència de disfunció valvular, han de ser traslladats al centre de referència per a cirurgia cardíaca. Malgrat això, un alt percentatge de pacients amb EIVP completen exitosament la seva hospitalització i tractament a centres comunitaris, no essent traslladats ni intervinguts. L'evidència científica que permet identificar els pacients amb EIVP tributaris de maneig conservador és inexistent.

Aquests fets anteriorment exposats son clau de cara a millorar el maneig clínic i quirúrgic; així com la supervivència tant hospitalària com a l'any ja que la mortalitat no ha variat als darrers 20 anys. L'estudi EURO-ENDO mostra clarament que el pronòstic dels pacients amb EI sense indicació quirúrgica i aquells amb indicació que son operats és similar i molt bo. Per tant, cal generar evidència sobre les poblacions no representades en aquests treballs, de cara a establir protocols que siguin paritaris i inclusivament vers tots els pacients amb diagnòstic d'EI.

2.2. HIPÒTESIS

- 1.** La població amb EI d'hospitals comunitaris que no disposen de cirurgia cardíaca no està representada als grans registres internacionals [12,42] i, per tant, es desconeixen les seves característiques demogràfiques, clíniques i pronòstiques, que seran diferents de la població amb EI dels centres de referència per a cirurgia cardíaca.
- 2.** És d'importància rellevant analitzar el grup de pacients amb indicació quirúrgica que no son traslladats als centres quirúrgics de referència, que tindran un pitjor pronòstic atenent a aquesta limitació en el seu tractament i al seu pitjor perfil clínic i major fragilitat.
- 3.** El (¹⁸F) FDG-PET/TC és una nova eina diagnòstica que, en determinats casos, podria millorar el pronòstic dels pacients amb EI.
- 4.** Les guies europees d'EI de 2023 [10] recomanen el trasllat de tota EIVP (tingui disfunció o no) dels hospitals comunitaris als centres quirúrgics de referència. No hi ha treballs que estudiïn les característiques d'aquests pacients que també podrien presentar una correcta evolució al seu hospital comunitari si no tenen indicació quirúrgica.

5. Els factors associats a la cirurgia cardíaca i els factors pronòstics de mortalitat hospitalària i a l'any seran els mateixos tant si la EIVP és diagnosticada als hospitals comunitaris com als centres de referència per a cirurgia cardíaca.

3. OBJECTIUS

3.1. OBJECTIU PRINCIPAL

Conèixer les característiques clíniques i pronòstiques dels episodis d'EI diagnosticats als hospitals comunitaris que no disposen de cirurgia cardíaca a la Catalunya Central, amb especial atenció a:

- Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients
- Característiques dels episodis d'EI en pacients no traslladats al centre de referència per a cirurgia cardíaca respecte als traslladats
- Característiques dels episodis d'EI en pacients traslladats amb indicació quirúrgica intervinguts respecte als que no es van operar
- Factors pronòstics de mortalitat hospitalària i a l'any

3.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Anàlisi de les característiques clíniques, estratègies de maneig i evolució dels pacients diagnosticats d'EIVP als hospitals comunitaris que no disposen de cirurgia cardíaca
2. Anàlisi comparatiu dels episodis d'EIVP diagnosticats als hospitals comunitaris respecte els episodis d'EIVP diagnosticats al centre de referència per a cirurgia cardíaca
3. Identificació dels factors associats amb cirurgia cardíaca de la EIVP
4. Identificació dels factors pronòstics de mortalitat hospitalària i a l'any de la EIVP

4. METODOLOGIA

4.1. Creació i funcionament del grup d'estudi CC10ET

L'11 de novembre de 2018, en el marc organitzatiu del Pla d'Acció de Cirurgia Cardíaca (PACC) i amb la finalitat afegida de generar evidència sobre aquests pacients, poc representats a la literatura, de centres de proximitat que no es traslladen a les UCC per absència d'indicació quirúrgica o per alta comorbiditat que impossibilita una indicada cirurgia, es va constituir el "Central Catalonia 10 Endocarditis Team (CC10ET)".

Els membres dels *Endocarditis teams* dels nou hospitals disposen de la possibilitat de comunicar-se per via telefònica amb la UCC en qualsevol moment, per comentar els pacients tributaris de trasllat i cirurgia. També poden acudir a les reunions setmanals telemàtiques amb la UCC on es comenten els casos complexos i possibles candidats a trasllat per indicació quirúrgica. A banda de les trobades setmanals, es realitza de manera anual una sessió sobre casuística i mortalitat conjunta on es revisen tots els episodis d'EI diagnosticats als deu centres en el transcurs de l'any anterior que han acabat sent èxits. També es duen a terme unes jornades científiques posteriors, "Actualització del maneig de les infeccions cardiovasculars", on es plantegen temes d'interès actual relacionats amb l'EI i projectes d'investigació a realitzar. La presència en aquestes trobades d'un o més membres de l'*Endocarditis Team* de cada hospital assegura el compromís amb la metodologia acordada pel CC10ET.

4.2. Disseny de l'estudi

S'ha dut a terme un estudi retrospectiu observacional entre els anys 2009 i 2018 dels casos diagnosticats d'EI en adults als nou hospitals comunitaris (desprovistos de cirurgia cardíaca) de l'àrea de Catalunya Central (Hospital Universitari Parc Taulí, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Hospital Universitari de Vic, Hospital General de Granollers, Hospital Universitari Sagrat Cor, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Sant Celoni, Hospital Plató i Fundació Sanitària de Mollet) i al centre de referència per a cirurgia cardíaca (Hospital Clínic de Barcelona).

Tots els centres disposaven d'un *Endocarditis Team* multidisciplinari format per especialistes en Malalties Infeccioses i/o Medicina Interna i en Microbiologia; i, en alguns

centres, també disposaven d'especialistes en Cardiologia i en Cures Intensives. Hi ha únicament dos centres, que en el moment de l'estudi tenien possibilitat de realitzar tècniques de medicina nuclear, però els altres centres hi podien derivar pacients per la realització de (¹⁸F) FDG-PET/TC. Exceptuant l'Hospital Clínic de Barcelona, cap centre disposava de quiròfan de cirurgia cardíaca amb possibilitat de realitzar cirurgia extracorpòria ni radiologia incorporada per fer cirurgia endovascular cardíaca.

Es van comparar els casos traslladats a l'Hospital Clínic amb els dels nou hospitals comunitaris a fi d'evitar duplicitats de registre.

4.3. Criteris diagnòstics

Tots els episodis d'EI diagnosticats als hospitals comunitaris i que potencialment requerien trasllat al centre de referència eren discutits prospectivament en una reunió telemàtica multidisciplinària dels dos *Endocarditis Teams* amb pressa de decisió sobre actituds terapèutiques i/o diagnòstiques acordades. En cas de confirmar-se la indicació quirúrgica el pacient era traslladat a l'Hospital Clínic de Barcelona.

4.4. Definicions i variables

Per definir l'episodi d'EI definitiva es van seguir els criteris diagnòstics de la *European Society of Cardiology 2015* [17] vigents en el moment de l'estudi. A continuació s'especifiquen alguns aspectes de les variables recollides:

4.4.1. Característiques clíniques

- Variables demogràfiques: gènere i edat al moment del diagnòstic.
- L'índex de comorbiditat de Charlson Modificat [43] es va utilitzar pel càlcul de comorbiditats.
- Amb els criteris de Friedman [44], les EI es van classificar en funció del lloc d'adquisició com a: comunitàries, nosocomials i relacionades amb l'assistència sanitària (nosohusials).
- Es van recollir les següents complicacions sistèmiques: insuficiència cardíaca (categoritzada com: absència, lleu, edema agut pulmonar i xoc cardiogènic),

complicacions a nivell de sistema nerviós central (SNC), embolismes sistèmics i insuficiència renal aguda.

4.4.2. Dades microbiològiques

Es van obtenir els hemocultius seguint la metodologia recomanada [45-48]. La identificació es va realitzar mitjançant espectrometria de masses (MALDI-TOF) o per identificació fenotípica mitjançant proves bioquímiques, segons el centre. La sensibilitat als antibiòtics es va estudiar amb el mètode de microdilució, segons les recomanacions del Comitè Europeu per a les Proves de Sensibilitat Antimicrobiana (EUCAST) [49]. Es van realitzar proves serològiques pel diagnòstic de *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* i *Bartonella* spp. en casos d'hemocultiu negatiu, d'acord amb les recomanacions vigents [17].

4.4.3. Tècniques d'imatge

Es van registrar els següents resultats de l'ecocardiografia (ja fos transtoràcica (ETT) com transesofàgica (ETE)): vàlvula afectada, tipus d'infecció (nativa/pròtetica o DEC), presència i grau d'insuficiència i/o estenosi valvular, mida de la vegetació i presència d'extensió local en forma d'abscessos o fistula segons les definicions de les guies europees [17].

La realització d'un (^{18}F) FDG-PET/TC d'acord amb les recomanacions publicades [50-53] va permetre categoritzar com a: no realitzat, realitzat sense diagnòstic o realitzat amb confirmació diagnòstica.

4.4.4. Tractament

Es va registrar la teràpia antibiòtica definitiva, la durada total del tractament farmacològic, la indicació de cirurgia d'acord amb les guies vigents publicades per la Societat Europea de Cardiologia del 2009 [54] o del 2015 [17] en funció de la data de registre de l'episodi, si es va dur a terme la cirurgia valvular i quin dispositiu es va col·locar, la causa del rebuig de la cirurgia (en cas que tingués indicació i aquesta no es realitzés) i si es va fer ús de TADE.

4.4.5. Evolució clínica

- *Bacterièmia persistent*: Presència d'hemocultius positius pel mateix microorganisme passats set dies de teràpia antibiòtica efectiva.
- *Recidiva*: Aïllament del mateix microorganisme als hemocultius dins dels 180 dies després de la finalització del tractament antibiòtic
- *Reinfecció*: Nou episodi d'EI per un microorganisme diferent o pel mateix microorganisme diagnosticat més enllà dels 180 dies després de la finalització antibiòtica.
- La cirurgia cardíaca i la mortalitat es van classificar en dues categories de manera dicotòmica (SI/NO) a nivell hospitalari i a un any del diagnòstic.

4.5. Recollida de les dades

Es va completar un formulari estandarditzat de dades (demogràfiques, clíniques, aïllaments microbiològics, proves diagnòstiques d'imatge, tractaments rebuts, evolució hospitalària i seguiment a l'any) a partir de la informació extreta de les històries clíniques electròniques dels pacients hospitalitzats.

Es van identificar els pacients amb un nombre d'ordre (per mantenir anonimitzades les dades), de quin hospital provenia, així com la data d'ingrés.

4.6. Anàlisi estadística

La incidència d'EI definitiva es va calcular dividint el nombre total d'episodis per 1.477.314 habitants (nombre d'habitants de regió sanitària de Catalunya Central). Es va estimar un interval de confiança del 95% per avaluar la incidència a Catalunya, que compta amb 7.000.000 d'habitants.

Les variables contínues es van informar com a mediana i rang interquartílic (RIQ) i es van comparar utilitzant la *prova t de Student* o la *prova U de Mann-Whitney*, segons escaigués. Les dades categòriques es van informar com a nombre i percentatge i es van comparar

utilitzant la *prova del Chi-quadrat*. L'anàlisi de supervivència es va fer mitjançant l'anàlisi de *Kaplan-Meier*.

Els factors pronòstics per a la mortalitat hospitalària i a un any es van analitzar mitjançant un model de regressió logística amb comparacions informades amb raons de probabilitats (ORs) i intervals de confiança (IC) del 95%. Per a totes les proves, un valor de p de $<0,05$ es va considerar significatiu. Les anàlisis estadístiques es van realitzar utilitzant el paquet estadístic Stata v.14 (Stata Corporation LLC).

4.7. Aspectes ètics

El Comitè d'Ètica i de Investigació del Medicament (CEIm) de l'Hospital Clínic va aprovar la realització d'aquest estudi (núm. de Comitè d'Ètica: HCB/2018/0538, 21 de desembre de 2018). Es va eximir el requisit de consentiment informat escrit atesa la naturalesa retrospectiva de l'estudi. La identificació dels pacients es va codificar, complint amb els requisits de la Llei Orgànica de Protecció de Dades 15/1999.

5. RESULTATS

5.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA A HOSPITALS COMUNITARIS

Durant el període d'estudi, es van incloure un total de 802 episodis d'EI a la cohort dels deu centres, dels quals 501 pacients van ser diagnosticats als nou hospitals comunitaris que no disposen de cirurgia cardíaca, suposant una incidència global de 3.5 episodis/100000 habitants [IC 95% (3.45-3.56)], 0.52 episodis/1000 ingressos hospitalaris [IC 95% (0.45-0.59)].

5.1.1. Descripció dels episodis d'endocarditis infecciosa diagnosticats als hospitals comunitaris

Dels 501 pacients, la majoria eren homes (69%) amb una edat mitjana de 72 anys (RIQ: 60-80) i una puntuació mitjana de l'índex de comorbilitat de Charlson de 5 punts (RIQ: 3-7). Les característiques basals dels pacients queden recollides a la **Taula 1**.

Taula 1. Característiques demogràfiques i comorbiditats dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa

	Total	No traslladats	Traslladats	P-valor
Pacients, n (%)	501	319	182	
Homes, n (%)	345 (68.7)	204 (64)	141 (77)	0.002
Edat (anys), mediana (RIQ)	72 (60-80)	76 (65-83)	67 (54-75)	<0.001
Índex Charlson, mediana (RIQ)	5 (3-7)	5 (3-7)	3 (2-5)	<0.001
COMORBILITATS				
MPOC, n (%)	91 (18.1)	65 (20.4)	26 (14.2)	0.072
Malaltia coronària, n (%)	78 (15.5)	54 (16.9)	24 (13.1)	0.243
Insuficiència cardíaca, n (%)	111 (22.1)	78 (24.5)	33 (18)	0.085
Diabetis mellitus sense dany orgànic, n (%)	102 (20.3)	66 (20.7)	36 (19.7)	0.784
Diabetis mellitus amb dany orgànic, n (%)	38 (7.6)	31 (9.7)	7 (3.8)	0.007
Neoplàsia sòlida no metastàtica, n (%)	59 (11.8)	46 (14.1)	14 (7.7)	0.020
Neoplàsia sòlida metastàtica, n (%)	12 (2.4)	11 (3.4)	1 (0.5)	0.013
Leucèmia, n (%)	2 (0.4)	2 (0.6)	0 (0)	0.157
Limfoma, n (%)	6 (1.2)	6 (1.9)	0 (0)	0.014
Malaltia renal crònica, n (%)	90 (17.9)	71 (22.3)	19 (10.4)	<0.001
Hemodiàlisi, n (%)	18 (3.6)	14 (4.4)	4 (2.2)	0.163
Malaltia cerebrovascular, (%)	67 (13.3)	42 (13.2)	25 (13.7)	0.876
Demència, n (%)	28 (5.6)	25 (7.8)	3 (1.6)	0.001
Malaltia vascular perifèrica, n (%)	33 (6.6)	25 (7.8)	8 (4.4)	0.105
Malaltia del teixit connectiu, n (%)	20 (4)	12 (3.8)	8 (4.4)	0.742
Malaltia hepàtica crònica, n (%)	42 (8.4)	31 (9.7)	11 (6)	0.126
Cirrosi compensada, n (%)	25 (5)	18 (5.6)	7 (3.8)	0.344
Cirrosi descompensada, n (%)	6 (1.2)	5 (1.6)	1 (0.5)	0.248
Embolisme sistèmic previ (no SNC), n (%)	10 (2)	6 (1.9)	4 (2.2)	0.818
Infecció per VIH, n (%)	12 (2.4)	12 (3.8)	0 (0)	<0.001
SIDA, n (%)	2 (0.4)	2 (0.6)	0 (0)	0.157
UDVP a l'ingrés, n (%)	12 (2.4)	12 (3.8)	0 (0)	<0.001

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; SNC: Sistema Nerviós Central; VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana; SIDA: Síndrome Immunodeficiència Adquirida; UDVP: Usuari de Drogues Via Parenteral

Hi va haver 404 (80%) episodis d'EI adquirits a la comunitat, majoritàriament sobre vàlvula nativa (72%), sent la vàlvula aòrtica la més freqüentment afectada (54%). *Staphylococcus aureus* [109 (22%)] i estreptococs del grup Viridans [101 (20%)] van ser els microorganismes causants més freqüents, seguits per enterococs [71 (14%)], ECN [56 (11%)] i *Streptococcus gallolyticus* [50 (10%)]. Les dades microbiològiques i les característiques clíniques es detallen a les **Taules 2 i 3**. Pel diagnòstic ecocardiogràfic, a banda de l'estudi amb ETT, es va realitzar una ETE a 330 (66%) pacients. Es van identificar insuficiència valvular severa en 156 (31%) casos, vegetacions valvulars en 375 (75%) amb una grandària mitjana de 9 mm (RIQ: 6-14 mm) i abscessos intracardíacs en 60 (12%). Es poden consultar aquestes i altres troballes a la **Taula 3**.

Taula 2. Microorganismes causants dels episodis d'endocarditis infecciosa

	Total	No traslladats	Traslladats	P-valor
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	109 (21.7)	80 (25)	29 (15.6)	0.011
SASM, n (%)	93 (18.5)	67 (21)	26 (14.2)	0.049
Estafilococs coagulasa-negativa, n (%)	56 (11)	33 (10.3)	23 (12.4)	0.457
Estreptococs del grup Viridans, n (%)	101 (20)	58 (18.1)	43 (23.4)	0.163
Resistència a penicil·lina, n (%)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	0.317
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	50 (9.9)	37 (11.6)	13 (6.9)	0.086
Altres <i>Streptococcus</i> , n (%)	32 (6.3)	16 (5)	16 (8.5)	0.124
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	64 (12.6)	41 (12.8)	23 (12.4)	0.927
Resistència a vancomicina, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Resistència a aminoglicòsids, n (%)	4 (6.25)	3 (1)	1 (0.6)	0.722
<i>Enterococcus faecium</i> , n (%)	7 (1.3)	5 (1.5)	2 (1.1)	0.647
Resistència a vancomicina, n (%)	1 (14.2)	1 (0.3)	0 (0)	0.326
Resistència a aminoglicòsids, n (%)	1 (14.2)	0 (0)	1 (0.6)	0.317
Grup HACEK, n (%)	6 (1.2)	2 (0.6)	4 (2.2)	0.183
Bacils Gram negatius NO HACEK, n (%)	13 (2.5)	8 (2.4)	5 (2.4)	0.880
Fongs, n (%)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.4)	0.909
Polimicrobià, n (%)	4 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.1)	0.599
Hemocultius negatius, n (%)	40 (7.9)	29 (9)	11 (5.8)	0.197
Altres, n (%)*	23 (4.5)	8 (2.5)	15 (7.8)	0.031

n (%): nombre i percentatge de casos; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella* spp.

* Altres (n=23): *Granulicatella adiacens* (5), *Granulicatella elegans* (1), *Gemella morbillorum* (2), *Coxiella burnetti* (2), *Bartonella henselae* (1), *Neisseria meningitidis* (1), *Aerococcus urinae* (1), *Abiotrophia defectiva* (1), *Streptobacillus moniliformis* (1), *Chlamydia pneumoniae* (1), *Mycobacterium chimaera* (1), *Lactobacillus* sp. (1), *Enterococcus durans* (1), *Enterococcus* sp. (2), *Cutibacterium granulosum* (1), desconegut (1)

Taula 3. Característiques clíniques dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa

	Total	No traslladats	Traslladats	P-valor
LLOC D'ADQUISICIÓ DE L'ENDOCARDITIS				
Comunitària, n (%)	404 (80.5)	249 (78.1)	155 (84.7)	0.060
Nosocomial, n (%)	49 (9.8)	35 (11)	14 (7.7)	0.207
Nosohusial, n (%)	46 (9.1)	33 (10.3)	13 (7.1)	0.205
Desconeguda, n (%)	3 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	0.909
TIPUS DE VÀLVULA AFECTADA				
Vàlvula Aòrtica, n (%)	270 (53.8)	155 (48.6)	115 (62.8)	0.002
Vàlvula Mitral, n (%)	224 (44.6)	138 (43.3)	86 (47)	0.419
Vàlvula Tricúspide, n (%)	29 (5.8)	21 (6.6)	8 (4.4)	0.282
Vàlvula Pulmonar, n (%)	3 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.1)	0.348
Vàlvula Nativa, n (%)	362 (72.1)	236 (74)	126 (68.9)	0.224
Vàlvula protètica biològica, n (%)	70 (13.9)	43 (13.5)	27 (14.8)	0.695
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	44 (8.8)	21 (6.6)	23 (12.6)	0.034
TAVI, n (%)	3 (0.6)	3 (0.9)	0 (0)	0.082
DECs, n (%)	37 (7.4)	17 (5.3)	20 (10.9)	0.034
ECOCARDIOGRAFIA				
Transtoràcica sense transesofàgica, n (%)	168 (33.5)	136 (42.6)	32 (17.5)	<0.001
Transesofàgica, n (%)	330 (65.7)	179 (56.1)	151 (82.5)	<0.001
No realitzada, n (%)	4 (0.8)	4 (1.3)	0 (0)	0.045
Insuficiència valvular severa, n (%)	156 (31.1)	58 (18.2)	98 (53.6)	<0.001
Abscés intracardíac, n (%)	60 (12)	16 (5)	44 (24)	<0.001
Tamany vegetació (mm), mediana (RIQ)	9 (6-14)	8 (6-12)	13 (9-17)	<0.001
Vegetació >10 mm, %	43.5	28.9	66.7	<0.001

n (%): nombre i percentatge de casos; TAVI: vàlvula aòrtica d'implantació transcàter; DECs: dispositius electrònics implantables; RIQ: rang interquartílic

Es va dur a terme un (¹⁸F) FDG PET/TC en 59 (12%) pacients (54% EIVP, 39% EIVN i 15% EI sobre DECs) amb resultats confirmatoris en 32 (54%) d'ells: 24 EIVP (75%), sis EIVN (18.8%) i tres endocarditis de DEC (9.4%). Les diferències entre els pacients a qui se'ls va practicar un (¹⁸F) FDG-PET/TC i els que no, es detallen a la **Taula 4**.

Taula 4. Comparativa entre pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, amb o sense realització de (¹⁸F) FDG-PET/CT

	[¹⁸ F] FDG-PET/CT realitzat	[¹⁸ F] FDG-PET/CT No realitzat	<i>P</i> -valor
Pacients, n	59	443	
Traslladats, n (%)	39 (66.1)	144 (32.5)	<0.001
Home, n (%)	46 (78)	143 (32.3)	<0.001
Edat (anys), mediana (RIQ)	74.0 (62.0-78.0)	72.0 (60.0-81.0)	0.691
Índex Charlson, mediana (RIQ)	5.0 (3.0-7.0)	4.0 (2.0-7.0)	0.319
Adquisició comunitària, n (%)	47 (79.7)	357 (80.6)	0.868
Nosocomial, n (%)	7 (11.9)	42 (9.5)	0.591
Nosohusial, n (%)	5 (8.5)	41 (9.3)	0.841
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	17 (28.8)	92 (20.8)	0.195
SASM, n (%)	15 (25.4)	78 (17.6)	0.190
Estafilococs coagulasa-negativa, n (%)	8 (13.6)	48 (10.8)	0.562
Estreptococs del grup Viridans, n (%)	5 (8.5)	96 (21.7)	0.001
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	5 (8.5)	45 (10.2)	0.666
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	12 (20.3)	52 (11.7)	0.116
Vàlvula nativa, n (%)	23 (39)	339 (76.5)	<0.001
Vàlvula protètica biològica, n (%)	20 (33.9)	50 (11.3)	<0.001
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	11 (18.6)	33 (7.4)	0.033
TAVI, n (%)	1 (1.7)	2 (0.5)	0.468
DECS, n (%)	9 (15.3)	28 (6.3)	0.064
Vàlvula aòrtica, n (%)	33 (55.9)	237 (53.5)	0.724
Vàlvula mitral, n (%)	23 (39)	201 (45.4)	0.346
Vegetació a ecocardiografia, n (%)	36 (61)	339 (76.5)	0.020
Tamany vegetació (mm), mediana (RIQ)	10.0 (6.5-12.0)	9.0 (6.0-15.0)	0.839
Insuficiència cardíaca, n (%)	26 (44.1%)	134 (30.2)	0.043
Edema agut pulmonar, n (%)	6 (10.2)	22 (5)	0.201
Xoc cardiogènic, n (%)	3 (5.1)	19 (4.3)	0.792
Abscès intracardíac, n (%)	6 (10.2)	54 (12.2)	0.633
Altres complicacions paravalvulars, n (%)	2 (3.4)	26 (5.9)	0.342
Bacterièmia persistent, n (%)	4 (6.8)	25 (5.6)	0.742
Embolisme a SNC, n (%)	11 (18.6)	50 (11.3)	0.165
Hemorràgia a SNC, n (%)	3 (5.1)	10 (2.3)	0.338
Embolisme sistèmic no SNC, n (%)	22 (37.3)	114 (25.7)	0.082
Insuficiència renal aguda, n (%)	24 (40.7)	135 (30.5)	0.132
Indicació de cirurgia, n (%)	32 (54.2)	208 (47)	0.292
Cirurgia realitzada, n (%)	24 (40.7)	115 (26)	0.029
TADE, n (%)	13 (22)	82 (18.5)	0.537
Recidiva, n (%)	1 (1.7)	5 (1.1)	0.747
Reinfecció, n (%)	0 (0)	11 (2.5)	0.001
Mortalitat hospitalària, n (%)	3 (5.1)	95 (21.4)	<0.001
Mortalitat a l'any, n (%)	4 (7.5)	135 (32.5)	<0.001

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina; TAVI: vàlvula aòrtica d'implantació transcàter; DECS: dispositius electrònics implantables; SNC: sistema nerviós central; TADE: Teràpia Antibiótica Dirigida Endovenosa

Es van diagnosticar complicacions extracardíaques en 369 (73%) pacients, sent les més freqüents: l'embòlia sistèmica (136 pacients, 27%), seguida d'esdeveniments neurològics en 74 (61 (12%) ictus isquèmics i 13 (3%) hemorràgics) i insuficiència renal aguda en 159 (32%) pacients. Durant el seguiment a un any, sis pacients (1%) van ser diagnosticats de recidiva i 11 (2%) van presentar una reinfecció (**Taula 5**).

Taula 5. Complicacions, tractament i evolució dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa

	Total	No traslladats	Traslladats	¹ <i>P-valor</i>
COMPLICACIONS				
Insuficiència cardíaca				
No insuficiència cardíaca, n (%)	342 (68.1)	247 (77.4)	95 (51.9)	<0.001
Edema pulmonar agut, n (%)	28 (5.6)	8 (2.5)	20 (10.9)	0.001
Xoc cardiogènic, n (%)	22 (4.4)	10 (3.1)	12 (6.6)	0.099
Abscés intracardíac, n (%)	60 (12)	16 (5)	44 (24)	<0.001
Altres complicacions paravalvulars, n (%)	28 (5.6)	3 (0.9)	25 (13.7)	<0.001
Bacterièmia persistent, n (%)	29 (5.8)	16 (5)	13 (7.1)	0.356
Esdeveniments neurològics				
Ictus isquèmic, n (%)	61 (12.2)	27 (8.5)	34 (18.6)	0.002
Hemorràgia SNC, n (%)	13 (2.6)	6 (1.9)	7 (3.8)	0.227
Embolisme sistèmic (no SNC), n (%)	136 (27.1)	78 (24.5)	58 (31.7)	0.085
Insuficiència renal aguda, n (%)	159 (31.7)	92 (28.8)	67 (36.6)	0.076
TRACTAMENT				
Indicació de cirurgia, n (%)	241 (48)	89 (27.8)	152 (83.1)	<0.001
Cirurgia cardíaca no realitzada, n (%)	102 (20)*	82 (25.4) †	20 (11.5)	<0.001
TADE, n (%)	95 (18.9)	69 (21.6)	26 (14.2)	0.032
Mortalitat hospitalària, n (%)	98 (19.5)	73 (22.9)	25 (13.7)	0.008
Seguiment a l'any ‡				
Tractament quirúrgic, n (%)	17 (3.4)	11 (3.4)	6 (3.3)	0.919
Recidiva, n (%)	6 (1.2)	5 (1.6)	1 (0.5)	0.248
Mortalitat a l'any, n (%)	139 (29.7)	106 (34.9)	33 (20.1)	<0.001

n (%): nombre i percentatge de casos; SNC: sistema nerviós central; TADE: Teràpia Antibiótica Dirigida Endovenosa

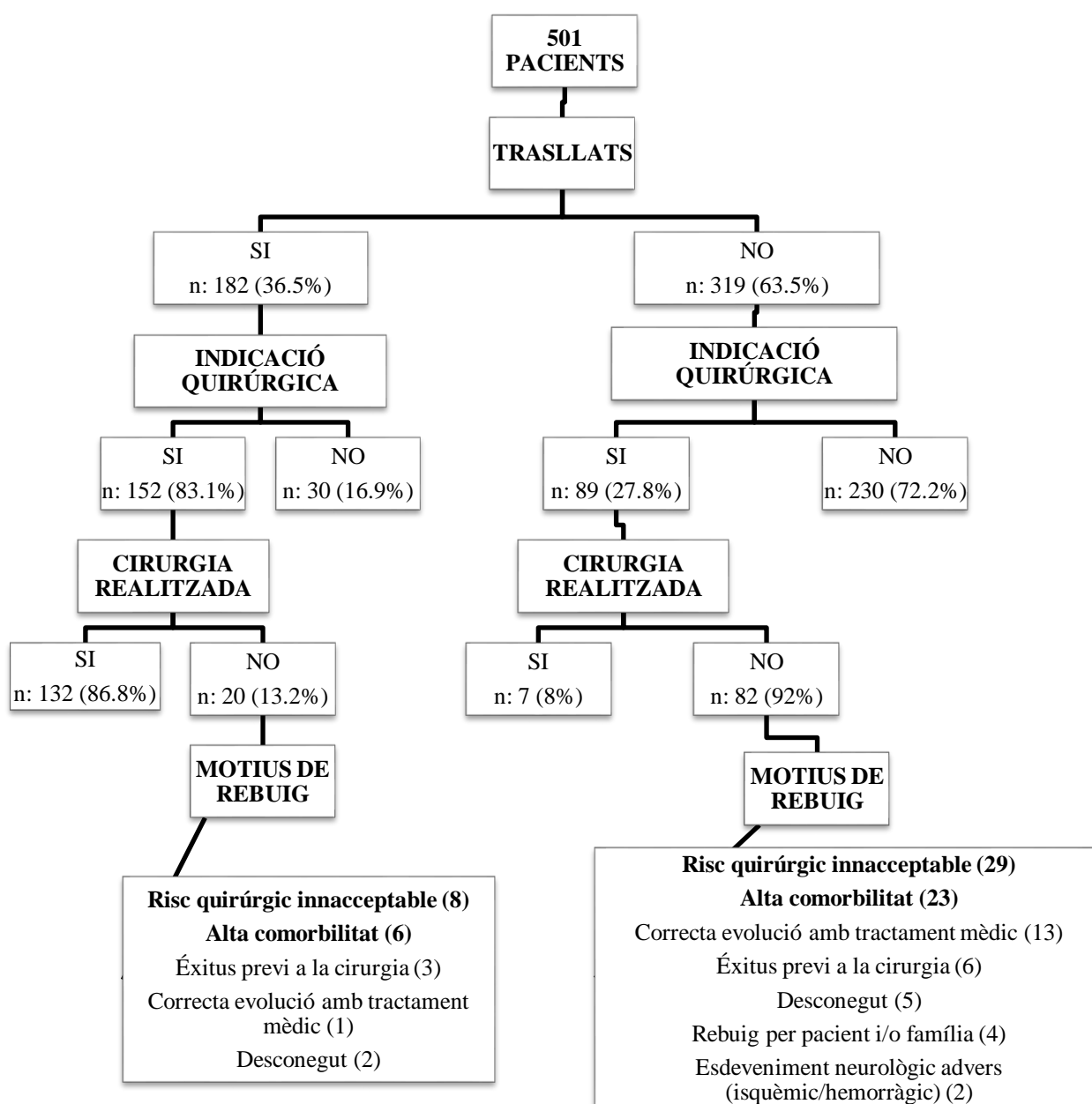
* Raons per anular la cirurgia (n=101): pacient amb mal pronòstic quirúrgic (35), mal pronòstic independent de l'EI (26), evolució satisfactòria amb el tractament mèdic (10), inestabilitat hemodinàmica deguda a la sèpsia (5), rebuig del pacient o de la família (4), no disponibilitat de cirurgia cardíaca urgent (3), mort abans de la cirurgia (3), complexitat tècnica (2), ictus amb deteriorament neurològic sever (1), hemorràgia intracranial (1), altres raons (7) i desconeixuda (4)

† Inclou set pacients als quals se'ls va retirar el marcapàs a l'hospital comunitari

‡ Pèrdua de seguiment a l'any en 34 pacients (6,7%)

Tal com es mostra a la **Figura 1**, la cirurgia cardíaca es va indicar en 241 (48%) pacients, però finalment es va realitzar en 139 (28%). Les raons més freqüents per no dur-la a terme van ser el mal pronòstic quirúrgic (35 (15%) pacients) i un mal pronòstic independentment de la cirurgia (26 (11%) pacients). La mortalitat hospitalària va ser del 19.5% (98/502) i la mortalitat a l'any del 29.7% (139/468) com es mostra a la **Taula 5**.

Figura 1. Distribució dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa a hospitals de la Catalunya central, que no disposen de cirurgia cardíaca, estratificats per la indicació i realització de la cirurgia cardíaca



5.1.2. Factors de risc per trasllat al centre de referència per a cirurgia cardíaca

Dels 501 casos diagnosticats a nivell comunitari, 182 pacients (36.3%) van ser traslladats al centre de cirurgia cardíaca mentre que 319 (63.7%) no ho van ser. Es van observar diferències entre aquestes dues cohorts tal com es mostra a la **Taula 1**. Els pacients no traslladats tenien major edat, més comorbiditats i eren més freqüentment dones. Una menor proporció de pacients no traslladats tenia afectació valvular aòrtica (49% vs 63%), EIVP sobre vàlvula mecànica (6.6% vs 12.6%) o infecció de DEC (5.3% vs 11%) ($p < 0,05$). A banda, *S.aureus* va ser l'agent causal més freqüent en pacients no traslladats en comparació amb els traslladats (25% vs 16%, $p=0.011$) com es pot observar a les **Taules 2 i 3**.

Els pacients no traslladats amb EI per *S.aureus* presentaven més comorbiditats (puntuació mitja de Charlson: 6.0 (RIQ 4.0-8.0) vs 4.0 (RIQ 2.0-5.0) punts, $p=0.01$) i, malgrat no assolir diferències significatives, tenien més edat (edat mitjana: 69.0 (RIQ 55.5-80.0) vs 64.0 (RIQ 47.0-75.0) anys, $p=0.123$) i predominaven les EI d'adquisició nosocomial (32.5% vs 21%, $p=0.2$). La gran majoria de les complicacions cardíques, tal com es recull a la **Taula 5**, van ser més freqüents al grup de pacients que es van traslladar, amb l'excepció del xoc cardiogènic i la bacterièmia persistent. També van predominar els esdeveniments isquèmics sobre SNC entre les complicacions extracardíques (19% vs 8.5%, $p < 0.05$) en el grup de traslladats.

La cirurgia cardíaca es va indicar en 89 (28%) i 152 (83%) pacients no traslladats i traslladats ($p < 0.001$), respectivament. No obstant això, finalment es va realitzar en 139 (28%) d'ells (2% vs 72%, $p < 0.001$). La mortalitat hospitalària i a un any dels pacients traslladats, de manera global, va ser significativament menor que la dels pacients que van romandre als centres comunitaris (14% vs 23%, $p=0.008$; 20% vs 35%, $p < 0.001$, respectivament).

5.1.3. Característiques dels pacients amb indicació quirúrgica i factors de risc de cirurgia

De la cohort global de 501 pacients diagnosticats als hospitals comunitaris, el 63.7% no van ser traslladats (**Figura 1**). D'entre els pacients no traslladats, 89 (28%) tenien indicació de cirurgia mentre que 230 (72%) que no la tenien. Les diferències observades entre aquestes dues cohorts es descriuen a la **Taula 6**.

Taula 6. Comparativa entre pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, traslladats i no traslladats al centre de referència, estratificada per indicació quirúrgica (IQ)

	Traslladats	No traslladats amb IQ	P-valor*	No traslladats sense IQ	P-valor [†]
Pacients, n (%)	182 (36.5)	89 (17.7)		230 (45.8)	
Homes, n (%)	141 (77)	54 (57.4)	<0.001	150 (66.7)	0.058
Edat (anys), mediana (RIQ)	67.0 (54-75)	79.0 (68.0-84.5)	<0.001	75.0 (63.0-82.0)	<0.001
Índex Charlson, mediana (RIQ)	3.0 (2.0-5.0)	6.0 (4.0-7.0)	<0.001	5.0 (3.0-8.0)	<0.001
Adquisició comunitària, n (%)	155 (84.7)	62 (70.5)	0.004	187 (81)	0.419
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	29 (15.8)	25 (28.4)	0.011	55 (23.8)	0.098
SASM, n (%)	26 (14.2)	18 (21.2)	0.173	49 (20.5)	0.128
Estafilococs coagulasa-negativa, n (%)	23 (12.6)	10 (11.4)	0.769	23 (10)	0.519
Estreptococs del grup Viridans, n (%)	43 (23.5)	13 (14.8)	0.087	45 (19.5)	0.442
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	13 (7.1)	11 (12.5)	0.124	26 (11.3)	0.228
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	23 (12.6)	11 (12.5)	0.987	30 (13)	0.920
Vàlvula nativa, n (%)	126 (68.9)	60 (68.2)	0.908	176 (76.2)	0.197
Vàlvula protètica biològica, n (%)	27 (14.8)	10 (11.4)	0.433	33 (14.3)	0.916
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	23 (12.6)	6 (6.8)	0.142	15 (6.5)	0.119
TAVI, n (%)	0 (0)	0 (0)		3 (1.3)	0.082
DECs, n (%)	20 (10.9)	10 (11.4)	0.912	7 (3)	0.025
Vàlvula aòrtica, n (%)	115 (62.8)	35 (39.8)	<0.001	120 (51.9)	0.076
Vàlvula mitral, n (%)	86 (47)	44 (50)	0.631	94 (40.7)	0.312
Tamany vegetació (mm), mediana (RIQ)	13.0 (9.0-17.0)	8.0 (6.0-13.0)	<0.001	8.0 (6.0-11.5)	<0.001
Vegetació >10 mm, %	86 (66.7)	19 (33.3)	<0.001	40 (27.6)	<0.001
Abscés intracardíac, n (%)	44 (24)	12 (13.6)	0.041	3 (1.5)	0.002
Fístula intracardíaca, n (%)	25 (13.7)	3 (3.4)	0.008	0 (0)	<0.001
Insuficiència cardíaca, n (%)	88 (48)	28 (29.8)	0.009	44 (19.5)	<0.001
Edema agut pulmonar o xocardiogènic, n (%)	32 (17.4)	18 (19.1)	0.414	0 (0)	<0.001
Embolisme SNC, n (%)	34 (18.6)	15 (16)	0.751	12 (5.3)	0.003
Embolisme sistèmic, n (%)	58 (31.7)	27 (28.7)	0.570	51 (22.7)	0.124
Insuficiència renal aguda, n (%)	67 (36.6)	33 (37.5)	0.883	59 (25.5)	0.061
Bacterièmia persistent, n (%)	13 (7.1)	6 (6.4)	0.650	10 (4.4)	0.447
Indicacions de cirurgia, n (%)	152 (83.1)	89 (100)	<0.001	0 (0)	
Cirurgia realitzada, n (%)	132 (72.1)	7 (7.4)	<0.001	0 (0)	
TADE, n (%)	26 (14.2)	10 (10.6)	0.506	59 (26.2)	0.016
Mortalitat hospitalària, n (%)	25 (13.7)	36 (40.9)	<0.001	37 (16)	0.591
Mortalitat a l'any, n (%)	33 (20.1)	46 (54.1)	<0.001	60 (27.4)	0.095

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; SASM: *S.aureus* sensible a meticil·lina; TAVI: vàlvula aòrtica d'implantació transcateèter; DECs: dispositius electrònics implantables; SNC: sistema nerviós central; TADE: Teràpia Antibiótica Dirigida Endovenosa

* Comparació dels pacients traslladats vs els no traslladats amb indicació de cirurgia

† Comparació dels pacients traslladats vs els no traslladats sense indicació de cirurgia

Els motius més freqüents per indicar cirurgia (tant en els que finalment es van intervenir com en els que no) van ser: infecció no controlada (50,6%), insuficiència cardíaca refractària al tractament mèdic (11,5%), EIVP precoç o tardana (11,5%) i esdeveniments embòlics repetits malgrat tractament adient (8%). Les causes més freqüents per rebutjar la cirurgia quan estava indicada van ser: un risc quirúrgic inacceptable (35%), la gravetat de les comorbiditats que presentava el pacient (26%) i l'evolució satisfactòria amb el tractament mèdic (10%). No es van observar diferències entre els dos grups (**Taula 7**).

Taula 7. Motius d'indicació i rebuig de la cirurgia cardíaca en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, amb indicació quirúrgica però no operats, traslladats i no traslladats al centre de referència

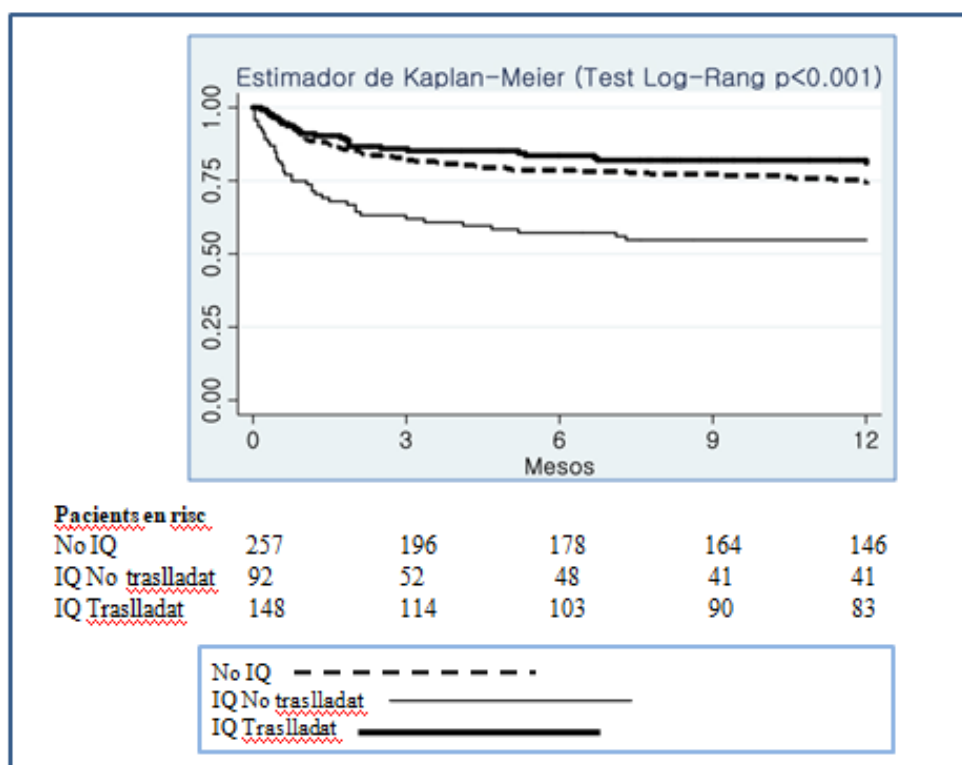
	No traslladats	Traslladats
RAONS PER INDICAR CIRURGIA		
Insuficiència cardíaca refractària, n (%)	10 (12.3)	1 (5)
Embolisme sistèmic malgrat teràpia adient, n (%)	7 (8.6)	2 (10)
Endocarditis infecciosa protètica, n (%)	8 (9.9)	0
Insuficiència valvular severa, n (%)	22 (27.2)	7 (35)
Abscés paravalvular o miocàrdic, n (%)	16 (19.8)	4 (20)
Bacterièmia persistent/sèpsia, n (%)	4 (4.9)	1 (5)
Microorganisme de difícil maneig, n (%)	5 (6.2)	1 (5)
Recidiva, n (%)	0	0
Altres causes, n (%)	8 (9.9)	1 (5)
RAONS PER REBUTJAR LA CIRURGIA		
Risc quirúrgic inassumible, n (%)	29 (35.8)	8 (40)
Alta comorbiditat, n (%)	23 (28.4)	6 (30)
Evolució satisfactòria amb el tractament mèdic, n (%)	12 (14.8)	1 (5)
Èxitus previ a la cirurgia, n (%)	6 (7.4)	3 (15)
Rebuig pel pacient i/o la família, n (%)	4 (4.9)	0 (0)
Esdeveniment neurològic advers (isquèmic/hemorràgic), n (%)	2 (2.5)	0 (0)
Desconeguda, n (%)	5 (6.1)	2 (10)

n (%): nombre i percentatge de casos

Dels 152 pacients traslladats amb indicació quirúrgica, 20 (13%) finalment no van ser operats, mentre que 7 (8%) dels 89 pacients no transferits malgrat tenir indicació quirúrgica van ser operats. Aquests últims casos implicaven EI sobre DEC (concretament marcapassos) que van ser extrets a l'hospital comunitari on havia estat diagnosticada la infecció (**Figura 1**).

La mortalitat hospitalària i a l'any dels pacients traslladats (14% (IC 95% 9.1-19.5) i 20% (IC 95% 14.2-27.1)) van ser similars a les dels pacients no traslladats sense indicació de cirurgia (15% (IC 95% 11.5-21.4, $p=0.591$) i 27% (IC 95% 21.6-33.8; $p=0.095$)), respectivament, i significativament més baixes que les dels pacients no traslladats amb indicació quirúrgica (43% (IC 95% 30.5-51.9) i 49% (IC 95% 42.9-64.9), $p<0.001$) (**Figura 2**).

Figura 2. Anàlisi de la supervivència a un any dels pacients amb endocarditis infecciosa estratificats per indicació quirúrgica (IQ) i trasllat a centre de referència per a cirurgia cardíaca



Les taxes de mortalitat hospitalària i a l'any dels pacients sense indicació quirúrgica, dels pacients no operats amb indicació quirúrgica i dels pacients operats van ser del 16.15% (IC 95% 11.59-20.72) i 27.24% (IC 95% 21.56-32.91); del 43.56% (IC 95% 33.70-53.43) i 56.70% (IC 95% 46.64-66.76), i del 8.82% (IC 95% 3.96-13.69) i 13.60% (IC 95% 7.47-22.80), respectivament.

Els factors independents predictors de mortalitat a l'any pels pacients amb indicació quirúrgica que no van ser operats van ser la insuficiència cardíaca (OR 3.08 [IC 95% 1.20-7.91]) i la puntuació de l'índex de comorbiditat de Charlson (OR 1.29 [IC 95% 1.08-1.54]), assumint que hi ha més risc a més puntuació obtinguda.

No es va identificar cap diferència significativa vers la mortalitat hospitalària (43.2% vs 45%), la mortalitat a l'any (56.4% vs 57.9%) ni en cap altra complicació en la seva evolució observades en els pacients no intervinguts malgrat tenir indicació quirúrgica, traslladats o no traslladats al centre de referència (**Taula 8**).

Taula 8. Comparativa dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, traslladats i no traslladats al centre de referència, que no van ser intervinguts malgrat tenir indicació quirúrgica

	No traslladats	Traslladats	P-valor
Pacients, n	82	20	
Edat (anys), mediana (RIQ)	79.0 (67.0-85.0)	76.0 (66.5-78.0)	0,083
Home, n (%)	46 (56,8)	17 (85)	0,004
Índex de Charlson, mediana (RIQ)	6.0 (4.0-7.0)	5.0 (3.5-6.5)	0,137
LLOC D'ADQUISICIÓ			
Comunitària, n (%)	57 (70,4)	15 (75)	0,673
Nosocomial, n (%)	11 (13,6)	2 (10)	0,644
Nosohusial, n (%)	11 (13,6)	3 (15)	0,873
ETIOLOGIA			
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	22 (27,2)	5 (25)	0,843
Estafilococ coagulasa-negativa, n (%)	6 (7,4)	4 (20,0)	0,184
Estreptococ grup Viridans, n (%)	13 (16)	3 (15)	0,907
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	11 (13,6)	2 (10)	0,644
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	11 (13,6)	2 (10)	0,644
ECOCARDIOGRAFIA			
Insuficiència valvular severa	27 (33,3)	13 (65)	0,009
Vegetació >10 mm, n (%)	19 (33,3)	11 (66,7)	0,006
Tamany vegetació (mm), mediana (RIQ)	8.0 (6.0-13.0)	13.5 (10.0-18.5)	0,002
Abscés intracardíac, n (%)	12 (14,8)	6 (30)	0,170
TIPUS D'ENDOCARDITIS			
Vàlvula nativa, n (%)	60 (74,1)	15 (75)	0,932
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	6 (7,4)	5 (25)	0,085
Vàlvula protètica biològica, n (%)	10 (12,3)	2 (10)	0,759
Vàlvula aòrtica, n (%)	35 (43,2)	12 (60)	0,174
Vàlvula mitral, n (%)	44 (54,3)	11 (55)	0,957
DECs, n (%)	3 (3,7)	1 (5,0)	0,807

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; DECS: dispositius electrònics implantables; SNC: sistema nerviós central

Taula 8 (continuació). Comparativa dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa, traslladats i no traslladats al centre de referència, que no van ser intervinguts malgrat tenir indicació quirúrgica

(continuació)	No traslladats	Traslladats	P-valor
COMPLICACIONS			
Edema agut pulmonar, n (%)	4 (4.9)	3 (15)	0,230
Xoccardiogènic, n (%)	7 (8.6)	1 (5)	0,531
Bacterièmia persistent, n (%)	5 (6.2)	0	0,023
Embolisme SNC, n (%)	15 (18.5)	3 (15)	0,699
Hemorràgia SNC, n (%)	4 (4.9)	1 (5)	0,991
Embolisme sistèmic, n (%)	25 (30.9)	5 (25)	0,594
Insuficiència renal aguda, n (%)	32 (39.5)	9 (45)	0,658
MORTALITAT HOSPITALÀRIA, n (%)	35 (43.2)	9 (45)	0,886
Recidiva, n (%)	2 (2.5)	0 (0)	0,155
Reinfecció, n (%)	3 (3.7)	0 (0)	0,081
MORTALITAT A L'ANY, n (%)	44 (56.4)	11 (57.9)	0,907
Cirurgia a l'any, n (%)	3 (3.7)	0 (0)	0,081

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; SNC: sistema nerviós central

5.1.4. Factors independents de mortalitat hospitalària

De manera global, a la cohort de pacients diagnosticats a hospitals comunitaris, la taxa de mortalitat hospitalària va ser del 19.5% (IC 95% 16.1-23.2). L'anàlisi multivariant (**Taula 9**) va identificar els següents factores de risc independents de mortalitat hospitalària:

- Endocarditis infecciosa per *S. aureus* (OR: 1.93 [1.08, 3.47])
- Insuficiència cardíaca (OR: 3.87 [2.28, 6.57])
- Embolisme al sistema nerviós central (OR: 2.95 [1.41, 5.14])
- Puntuació de Charlson (OR: 1.19 [1.09, 1.30])

Per contra, va identificar els següents factors protectors independents:

- L'adquisició comunitària (OR: 0.52 [0.29, 0.93])
- La realització de cirurgia cardíaca (OR: 0.42 [0.20, 0.87]).

Taula 9. Factors de risc per mortalitat hospitalària en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa a centres que no disposen de cirurgia cardíaca

Variable	Morts hospitalaris 98 (19.7%)	Vius a l'alta * 399 (79.4%)	Anàlisi univariant			Anàlisi multivariant		
			OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Edat >70 anys, n (%)	69 (70)	206 (52)	2.34	(1.46, 3.77)	<0.001			
Índex Charlson, mediana (RIQ)	6-0 (5.0-8.0)	4.0 (2.0-6.0)	1.22	(1.13, 1.32)	<0.001	1.19	(1.09, 1.30)	<0.001
Adquisició comunitària, n (%)	65 (67)	334 (84)	0.42	(0.25, 0.69)	0.001	0.52	(0.29, 0.93)	0.027
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	32 (32)	75 (19)	2.09	(1.28, 3.42)	0.003	1.93	(1.08, 3.47)	0.027
Insuficiència cardíaca, n (%)	50 (51)	290 (73)	2.66	(1.69, 4.18)	<0.001	3.87	(2.28, 6.57)	<0.001
Embolisme a SNC, n (%)	18 (18)	44 (11)	1.73	(0.94, 3.19)	0.078	2.95	(1.41, 5.14)	0.004
Trasllat a centre de cirurgia cardíaca, n (%)	25 (25)	154 (39)	0.54	(0.33, 0.89)	0.017			
Cirurgia, n (%)	13 (13)	124 (31)	0.31	(0.16, 0.58)	<0.001	0.42	(0.20, 0.87)	0.020

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; SNC: sistema nerviós central

* 5 pacients amb pèrdua de seguiment

5.1.5. Factors independents de mortalitat a l'any

De manera global a la cohort de pacients diagnosticats a hospitals comunitaris, la taxa de mortalitat a l'any va ser del 29.7% (IC 95% 25.6-34.0). L'anàlisi multivariant (**Taula 10**) va identificar els següents factors de risc independents:

- Endocarditis infecciosa per *S. aureus* (OR: 1.82 [1.04, 3.18])
- Insuficiència cardíaca (OR: 3.74 [2.27, 6.16])
- Puntuació de Charlson (OR: 1.23 [1.13, 1.34]) **Figura 3**

Per contra, només la cirurgia cardíaca (OR: 0.41 [0.21, 0.79]) es va identificar com a factor protector. El trasllat al centre de referència per a cirurgia cardíaca no va ser un factor pronòstic (OR: 1.23 [0.84, 3.95]).

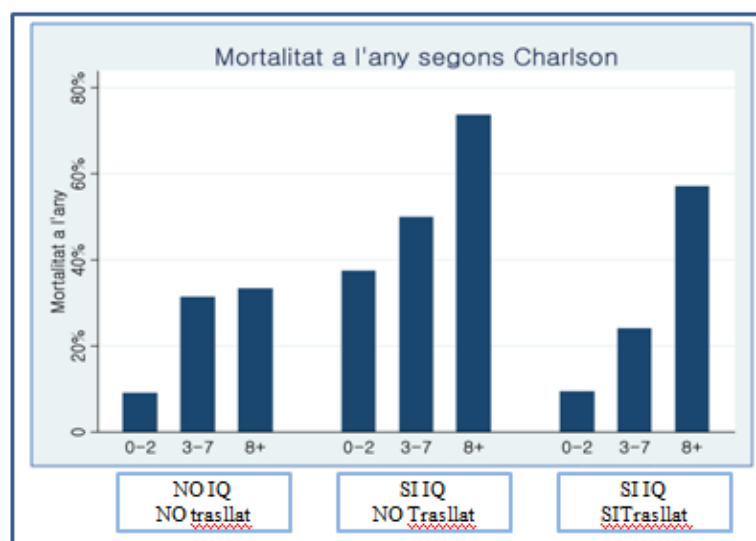
Taula 10. Factors de risc per mortalitat a l'any en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa a centres que no disposen de cirurgia cardíaca

Variable	Morts (un any)	Vius (un any)*	Anàlisi univariants		Anàlisi multivariants		
	139 (28%)	329 (66%)	OR	p	OR	95% CI	p
Edat >70 anys, n (%)	97 (70)	164 (50)	2.46	<0.001			
Índex Charlson, mediana (RIQ)	6-0 (5.0-8.0)	4.0 (2.0- 6.0)	1.28	<0.001	1.23	(1.13, 1.33)	<0.001
Adquisició comunitària, n (%)	101 (73)	276 (84)	0.51	0.006			
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	39 (28)	59 (18)	1.78	0.015	1.82	(1.04, 3.18)	0.035
Insuficiència cardíaca, n (%)	63 (45)	83 (25)	2.46	<0.001	3.74	(2.27, 6.16)	<0.001
Trasllat a centre de cirurgia cardíaca, n (%)	33 (23)	131 (40)	0.47	<0.001	1.23	(0.84, 3.95)	0.129
Cirurgia, n (%)	17 (12)	108 (33)	0.29	<0.001	0.41	(0.21, 0.79)	0.008

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic

* 34 pacients amb pèrdua de seguiment

Figura 3. Mortalitat a l'any segons l'índex de comorbiditat de Charlson estratificada per trasllat i indicació de cirurgia (IQ)



5.1.6. Valor pronòstic del (¹⁸F) FDG-PET/TC

Es va dur a terme un (¹⁸F) FDG PET/TC en 59 (12%) pacients; el 54% tenien EIVP.

La realització va ser més freqüent en: pacients traslladats (33% vs 66%, p<0.001), homes (32% vs 78%, p<0.001), EIVP (tant biològica (11% vs 34%, p<0.001) com mecànica (7% vs 19%, p=0.03)), insuficiència cardíaca (30% vs 44%, p=0.043) i pacients sotmesos a cirurgia (26% vs 41%, p=0.029).

Per contra, en pacients amb EI per estreptococs del grup Viridans (9% vs 22%, p=0.001), EIVN (39% vs 76%, p<0.001) o en cas de reinfecció (0% vs 3%, p=0.001), el (¹⁸F) FDG-PET/TC es va realitzar amb menys freqüència. La mortalitat hospitalària (21% vs 5%, p<0.001) i a l'any (32% vs 8%, p<0.001) van ser superiors en el grup que no va sotmetre's a l'exploració (**Taula 4**).

Els resultats confirmatoris d'EI per aquesta tècnica d'imatge nuclear es van observar amb més freqüència en homes (75%), EI adquirida a la comunitat (75%), EI causada per *S. aureus* (28,1%), *E. faecalis* (21,9%) i ECN (12,5%), pròtesi valvular biològica (50%) i afectació de vàlvula aòrtica (56,3%). El (¹⁸F) FDG-PET/TC va poder identificar embòlies sistèmiques en 14 pacients (43.8%): 3 (9.4%) d'elles a nivell de sistema nerviós central (SNC) i 11 (34.4%) en altres territoris **Taula 11**.

Per analitzar el valor pronòstic del (¹⁸F) FDG-PET/TC es van revisar els 802 episodis d'EI de la cohort global, identificant-se 165 exploracions realitzades (21%) amb una tendència creixent clara amb els anys (p<0.001): 2009-11: 5%, 2012-14: 15% i 2015-19: 31%. A l'anàlisi multivariant, la realització del (¹⁸F) FDG-PET/TC es va associar amb majors taxes de trasllat al centre de referència per a cirurgia cardíaca (OR: 1.93 [1.27, 2.92]), d'EIVP (OR: 2.22 [1.27, 3.89]) i amb el període temporal més recent (2014-2018:OR: 4.26 [2.79, 6.50]).

Taula 11. Característiques i evolució dels pacients amb (¹⁸F) FDG PET/TC amb resultat confirmatori

	Total
Pacients, n	32
Traslats, n (%)	15 (46.9)
Home, n (%)	24 (75)
Edat (anys), mediana (RIQ)	75.0 (69.0-80.0)
ÍndexCharlson, mediana (RIQ)	5.0 (3.5-7.0)
Adquisiciócomunitària, n (%)	24 (75)
Nosocomial, n (%)	5 (15.6)
Nosohusial, n (%)	3 (9.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	9 (28.1)
SASM, n (%)	9 (28.1)
Estafilococs coagulasa-negativa, n (%)	4 (12.5)
Estreptococs del grupViridans, n (%)	2 (6.3)
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	3 (9.4)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	7 (21.9)
Vàlvul nativa, n (%)	6 (18.8)
Vàlvula protètica biològica, n (%)	16 (50)
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	7 (21.9)
TAVI, n (%)	1 (3.1)
DECs, n (%)	3 (9.4)
Vàlvula aòrtica, n (%)	18 (56.3)
Vàlvula mitral, n (%)	11 (34.4)
Vegetació a ecocardiografia, n (%)	15 (46.9)
Tamany de la vegetació (mm), mediana (RIQ)	8.5 (5.5-12.0)
Insuficiència cardíaca, n (%)	5 (15.6)
Edema agut pulmonar, n (%)	4 (12.5)
Xoc cardiogènic, n (%)	0 (0)
Abscés intracardíac, n (%)	2 (6.3)
Altres complicacions paravalvulars, n (%)	0 (0)
Bacterièmia persistent, n (%)	3 (9.4)
Embolisme a SNC, n (%)	3 (9.4)
Hemorràgia a SNC, n (%)	0 (0)
Embolisme sistèmic no SNC, n (%)	11 (34.4)
Insuficiència renal aguda, n (%)	11 (34.4)
Indicació quirúrgica, n (%)	15 (46.9)
Cirurgia realitzada, n (%)	8 (25)
TADE, n (%)	11 (34.4)
Recidiva, n (%)	1 (3.1)
Reinfecció, n (%)	0 (0)
Mortalitathospitalària, n (%)	3 (9.4)

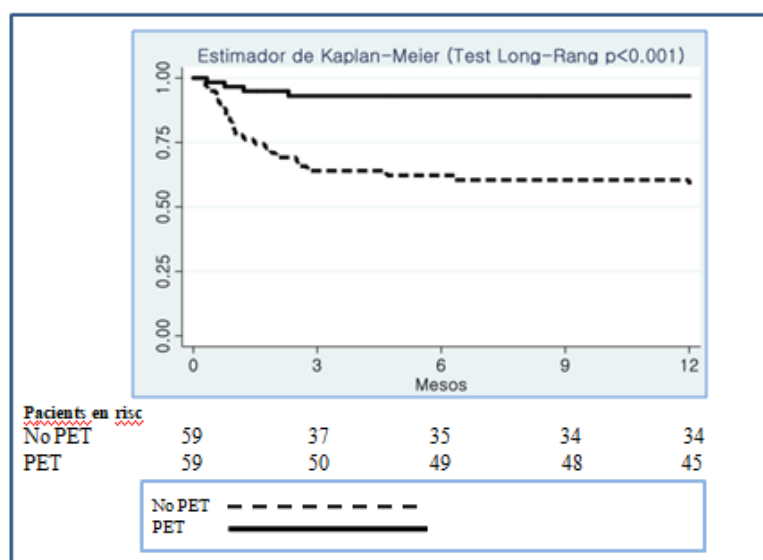
n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: ranginterquartílic; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina; TAVI: vàlvula aòrtica d'implantació transcatèter; DECs: dispositius electrònics implantables; SNC: sistema nerviós central; TADE: Teràpia Antibiòtica Dirigida Endovenosa

A la cohort global, després d'ajustar per les variables amb interès clínic, la realització d'un (^{18}F) FDG-PET/TC es va identificar com a factor protector independent de mortalitat hospitalària (OR: 0.20 [0.17, 0.49]) i a l'any (OR: 0.29 [0.15, 0.54]).

Els mateixos resultats van ser obtinguts quan els pacients morts durant la primera setmana d'ingrés van ser descartats (OR: 0.16 [0.04, 0.58] i OR: 0.14 [0.06, 0.46]) i quan es van considerar només els pacients diagnosticats als nou centres sense cirurgia cardíaca pel que fa a la mortalitat hospitalària (OR: 0.14 [0.04, 0.49]) i a l'any (OR: 0.12 [0.04-0.37]).

Finalment, quan es va realitzar un estudi de casos i controls utilitzant un anàlisi de propensió ajustant per edat, mateix sexe, tipus d'EI i de microorganisme, presència d'ictus i/o insuficiència renal i indicació amb/sense realització de cirurgia cardíaca, els pacients amb (^{18}F) FDG-PET/TC van tenir taxes de mortalitat hospitalària (5% vs. 32%, $p<0.001$) i a l'any (7.5% vs. 42%, $p<0.001$) significativament menors (**Figura 4**).

Figura 4. Anàlisi de la supervivència a un any dels pacients amb endocarditis infecciosa estratificats per realització de (^{18}F) FDG-PET/TC



5.2. ENDOCARDITIS INFECCIOSA PROTÈTICA A HOSPITALS COMUNITARIS

Del total de 802 episodis, 501 (62.5%) van ser diagnosticats en hospitals comunitaris, mentre que 301 episodis (37.5%) ho van ser al centre de referència per a cirurgia cardíaca.

Es va observar afectació exclusiva de vàlvula nativa en 347 pacients (43.2%), mentre que 201 (25%) tenien EIVP sense afectació de DEC i 81 (10%) tenien EI sobre DEC. Entre els episodis d'EIVP diagnosticats al llarg de tot el període d'estudi, 43 (21.4%) van ser diagnosticats dins dels primers 12 mesos després de la cirurgia (EIVP precoç; 18 (9%) d'aquests episodis es van produir als primers 3 mesos) i 158 (78.6%) posteriorment (EIVP tardana).

5.2.1. Característiques clíniques i evolució dels pacients diagnosticats d'EIVP

De la cohort global d'EIVP, 131 (65.2%) pacients eren homes, amb una edat mitjana de 74 anys (RIQ: 64-79) i una puntuació mitja de l'índex de comorbiditat Charlson de 4 punts (RIQ: 3-6). Els episodis adquirits a la comunitat i aquells nosocomials van representar el 69% (139 casos) i el 29.5% (60 casos) respectivament. La implicació de vàlvula protètica biològica va ser del 58% i la vàlvula aòrtica va ser la més afectada (74%). L'afectació simultània de vàlvula nativa i de DEC, juntament amb l'EIVP, es va produir en 14 (7%) i 6 (3%) episodis respectivament.

Pel que fa a l'etiologia, els estreptococs del grup Viridans [33 (16%)] i *Enterococcus faecalis* [33 (16%)] van ser els microorganismes causants més freqüents, seguits de *Streptococcus gallolyticus* [30 (15%)], ECN [30 (15%)] i *Staphylococcus aureus* [23 (11%)]. A banda de l'ETT, es va realitzar una ETE en 171 (85%) pacients afectes d'EIVP. Es van identificar insuficiència valvular severa en 44 (22%), vegetacions valvulars en 121 (60%) amb una mida mitjana de 8 mm (RIQ: 6-13 mm) i abscessos intracardíacs en 56 (28%). Es va realitzar (¹⁸F) FDG PET/TC en 58 pacients (29%) (**Taules 12 i 13**).

Taula 12. Característiques demogràfiques i microbiologia aïllada en els pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

	Total	Hospitals comunitaris	Centre cirurgia cardíaca	P-valor
PACIENTS, n (%)	201	118	83	
Home, n (%)	131 (65.2)	84 (71.2)	47 (56.6)	0.035
Edat (anys), mediana (RIQ)	74 (64-79)	76 (67-81)	72 (63-77)	0.035
Índex Charlson, mediana (RIQ)	4 (3-6)	5 (3-6)	4 (3-6)	0.529
COMORBIDITATS				
MPOC, n (%)	25 (12.4)	21 (17.8)	4 (4.8)	0.002
Malaltia coronària, n (%)	45 (22.4)	22 (18.6)	23 (27.7)	0.138
Insuficiència cardíaca, n (%)	67 (33.3)	40 (33.9)	27 (32.5)	0.839
Diabetis mellitus sense dany orgànic, n (%)	38 (18.9)	19 (16.1)	19 (22.9)	0.237
Diabetis mellitus amb dany orgànic, n (%)	10 (5)	7 (5.9)	3 (3.6)	0.439
Insuficiència renal crònica, n (%)	37 (18.4)	23 (19.5)	14 (16.9)	0.633
Demència, n (%)	5 (2.5)	4 (3.4)	1 (1.2)	0.288
Malaltia hepàtica crònica, n (%)	24 (11.9)	6 (5.1)	18 (21.7)	0.001
Infecció per VIH, n (%)	4 (2)	0 (0)	4 (4.8)	0.042
MICROBIOLOGIA				
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	23 (11.4)	11 (9.3)	12 (14.5)	0.276
SASM, n (%)	18 (9)	9 (7.6)	9 (10.8)	0.444
Estafilococs coagulasa-negativa, n (%)	30 (14.9)	17 (14.4)	13 (15.7)	0.807
Estreptococs grup Viridans, n (%)	33 (16.4)	23 (19.5)	10 (12)	0.146
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	30 (14.9)	17 (14.4)	13 (15.7)	0.807
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	33 (16.4)	20 (16.9)	15 (15.7)	0.808
<i>Enterococcus faecium</i> , n (%)	5 (2.5)	3 (2.5)	2 (2.4)	0.952
Grup HACEK, n (%)	3 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.4)	0.408
Bacils Gram Negatius NO-HACEK, n (%)	6 (3)	5 (4.2)	1 (1.2)	0.171
Fongs, n (%)	5 (2.5)	3 (2.5)	2 (2.4)	0.952
Hemocultius negatius, n (%)	14 (7)	7 (5.9)	7 (8.4)	0.505
Altres, n (%)*	12 (6)	7 (5.9)	5 (6)	0.978

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella* spp.

* Altres (n=12): *Mycobacterium chimaera* (1), *Neisseria meningitidis* (1), *Coxiella burnetii* (2), *Lactobacillus* sp. (1), *Corinebacterium difteriae* (1), *Granulicatella adiacens* (1), *Cutibacterium granulosum* (1), *Cutibacterium acnes* (2), *Micrococcus luteus* (1), desconegut (1)

Taula 13. Característiques clíniques dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

	Total	Hospitals comunitaris	Centre cirurgia cardíaca	<i>P-valor</i>
PACIENTS, n (%)	201	118	83	
LLOC D'ADQUISICIÓ				
Comunitària, n (%)	139 (69.2)	96 (81.3)	43 (51.8)	<0.001
Nosocomial, n (%)	32 (15.9)	13 (11.02)	19 (22.9)	0.030
Nosohusial, n (%)	28 (13.9)	8 (6.78)	20 (24.1)	0.001
Desconeguda, n (%)	2 (1)	1 (0.85)	1 (1.2)	0.808
TIPUS D'ENDOCARDITIS				
Vàlvula aòrtica, n (%)	148 (73.6)	84 (71.2)	64 (77.1)	0.342
Vàlvula mitral, n (%)	75 (37.3)	45 (38.1)	30 (36.1)	0.774
Vàlvula tricúspide, n (%)	5 (2.5)	3 (2.5)	2 (2.4)	0.952
Vàlvula pulmonar, n (%)	2 (1)	2 (1.7)	0 (0)	0.155
Vàlvula nativa, n (%)	14 (7)	8 (6.8)	6 (7.2)	0.903
Vàlvula protètica biològica, n (%)	116 (57.7)	70 (59.3)	46 (55.4)	0.583
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	80 (39.8)	44 (37.3)	36 (43.4)	0.388
TAVI, n (%)	3 (2.5)	3(2.5)	0 (0)	0,081
ECOCARDIOGRAFIA				
Transtoràcica juntament amb transesofàgica, n (%)	30 (14.9)	22 (18.6)	8 (9.6)	0.064
Transexofàgica, n (%)	171 (85.1)	96 (81.4)	75 (90.4)	0.064
Regurgitació severa, n (%)	44 (21.9)	16 (13.6)	28 (33.7)	0.001
Abscés intracardíac, n (%)	56 (27.9)	22 (18.6)	34 (41)	0.001
Tamany vegetació (mm), mediana (RIQ)	8 (6-13)	9 (6-13)	7.5 (4.5-12)	0.117

n (%): nombre i percentatge de casos; TAVI: vàlvula aòrtica d'implantació transcatheter; RIQ: rang interquartílic

Quant a complicacions locals, 50 (25%) pacients van patir xoc cardiogènic o edema agut pulmonar, mentre que 109 (54%) no van presentar cap grau d'insuficiència cardíaca. Es van diagnosticar complicacions extracardíaques en 156 (78%) pacients, sent la insuficiència renal aguda (74.4%) la més freqüent, seguida de l'embolisme sistèmic (38.2%) i els esdeveniments neurològics (32 (16%) embòlies a SNC i 12 (6%) hemorràgies a SNC) (**Taula 14**).

De les 201 EIVP, es va indicar cirurgia cardíaca en 117 (58%) pacients, però finalment es va realitzar en 64 (55%), cosa que representa un 32% de la cohort global d'EIVP. Durant el període d'un any de seguiment, tres pacients (1.5%) van ser diagnosticats de recidiva i 11 (5.5%) van presentar una reinfecció. La mortalitat hospitalària va ser del 25% (50/201) i la mortalitat a l'any del 32% (63/195) (**Taula 14**).

Taula 14. Complicacions, tractament i evolució clínica dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

	Total	Hospitals comunitaris	Centre cirurgia cardíaca	<i>P-valor</i>
COMPLICACIONS				
Insuficiència cardíaca				
No, n (%)	109 (54.2)	73 (61.9)	36 (43.4)	0.009
Edema agut pulmonar, n (%)	29 (14.4)	10 (8.5)	19 (22.9)	0.007
Xoc cardiogènic, n (%)	21 (10.4)	3 (2.5)	18 (21.7)	<0.001
Abscés intracardíac, n (%)	56 (27.9)	22 (18.6)	34 (41)	0.001
Altres complicacions paravalvulars, n (%)	16 (8)	7 (5.9)	9 (10.8)	0.226
Bacterièmia persistent, n (%)	10 (5)	7 (5.9)	3 (3.6)	0.439
Esdeveniments neurològics				
Ictus isquèmic, n (%)	32 (15.9)	14 (11.9)	18 (21.7)	0.071
Hemorràgia, n (%)	12 (6)	4 (3.4)	8 (9.6)	0.088
Embolisme no SNC, n (%)	38 (18.9)	27 (22.8)	11 (13.3)	0.074
Insuficiència renal aguda, n (%)	74 (36.8)	42 (35.6)	32 (38.6)	0.669
TRACTAMENT				
Indicació de cirurgia, n (%)	117 (58.2)	56 (47.5)	61 (73.5)	0.000
Cirurgia no realitzada, n (%)	53 (26)	25 (12.4)	28 (14)	0.954
TADE, n (%)	51 (25.4)	29 (24.6)	22 (26.5)	0.758
Mortalitat hospitalària, n (%)	50 (24.9)	25 (21.2)	25 (30.1)	0.157
Seguiment a l'any *				
Cirurgia, n (%)	8 (4)	4 (3.4)	4 (4.8)	0.992
Recidiva, n (%)	3 (1.5)	0 (0)	3 (3.6)	0.079
Reinfecció, n (%)	11 (5.5)	7 (5.9)	4 (4.8)	0.729
Mortalitat a l'any, n (%)	63 (32.3)	33 (28.7)	30 (37.5)	0.201

n (%): nombre i percentatge de casos; SNC: sistema nerviós central; TADE: Teràpia Antibiótica Dirigida Endovenosa
* 6 (3%) pacients amb pèrdua de seguiment

5.2.2. Característiques de l'EIVP diagnosticada als hospitals comunitaris i al centre de referència per a cirurgia cardíaca

Del total de 201 episodis d'EIVP, 118 pacients (58.7%) van ser diagnosticats a hospitals comunitaris i 83 (41.3%) al centre de referència per a cirurgia cardíaca.

Respecte els primers, els diagnosticats a l'hospital de referència eren més joves (70 anys *vs* 76 anys, $p=0.035$), més freqüentment dones (43% *vs* 29%, $p=0.035$) i amb predomini de certes comorbiditats com l'hepatopatia crònica (22% *vs* 5%, $p=0.001$) o la infecció per VIH (5% *vs* 0%, $p<0.05$). A diferència de l'adquisició nosocomial i nosohusial, l'EIVP adquirida a la comunitat va ser més freqüent als hospitals comunitaris (81% *vs* 52%, $p<0.001$) així com també els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) (18% *vs* 5%, $p<0.05$). **(Taula 12)**

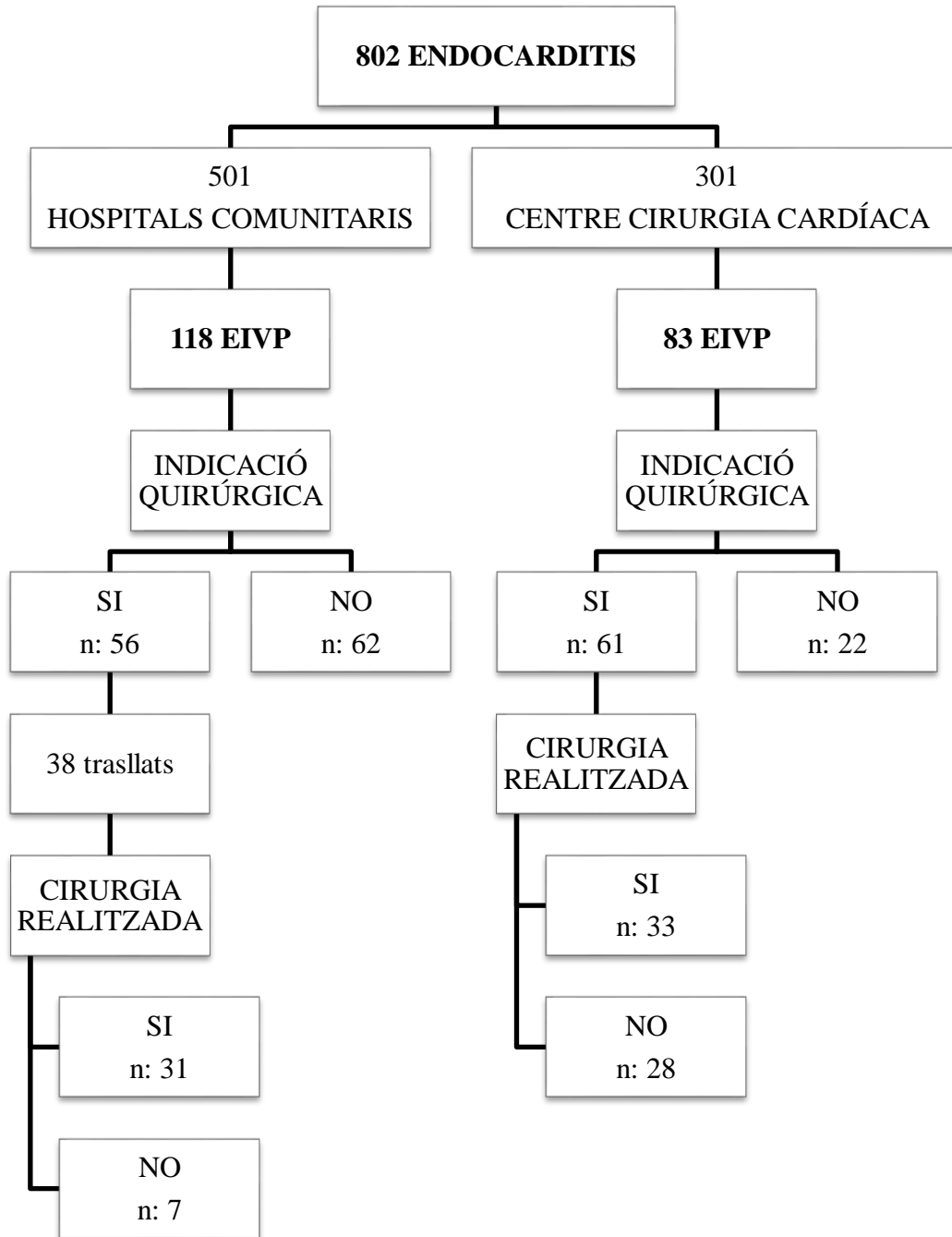
Les EIVP diagnosticades al centre de referència per a cirurgia cardíaca presentaven més freqüentment complicacions en forma d'insuficiència valvular severa (34% *vs* 14%, $p=0.001$), abscessos perivalvulars (41% *vs* 19%, $p=0.001$) i insuficiència cardíaca en grau sever (45% *vs* 11%, $p<0.01$) **(Taula 14)**.

No es van identificar diferències significatives pel que fa als agents causals, el tipus d'afectació valvular, la taxa de complicacions extracardíaques, les recidives o les reinfeccions. Tant la mortalitat hospitalària (21% *vs* 30%) com a l'any (29% *vs* 38%) van ser similar en ambdues cohorts **(Taula 13 i 14)**.

5.2.3. Indicació i realització de la cirurgia als hospitals comunitaris i al centre de referència per a cirurgia cardíaca

Entre tots els pacients diagnosticats d'EIVP, 51 (25%) van ser traslladats des d'hospitals comunitaris, el 75% (38/51) d'ells tenien indicació quirúrgica **(Figura 5)**. La resta de pacients trasllats van acabar a un hospital quirúrgic diferent al de referència (on havien estat prèviament intervinguts) (4/12) o bé es van traslladar al centre de referència malgrat no ser finalment intervinguts (2 en situació d'edema agut pulmonar, 5 tenien vegetacions >10 mm i 1 per dubte diagnòstic). Aquests darrers van evolucionar correctament sense necessitat de cirurgia a excepció d'un dels pacients que va ser éxitus per xoc sèptic.

Figura 5. Distribució dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa protètica a la Catalunya central en funció de la indicació i realització de la cirurgia cardíaca



Els pacients traslladats van ser majoritàriament homes (80% vs 57%, $p=0.001$) i van mostrar una major prevalença d'adquisició comunitària (80% vs 52%, $p<0.001$); al contrari que la insuficiència cardíaca greu en estadi de xoc cardiogènic que va ser predominant als pacients diagnosticats al centre de referència en cirurgia cardíaca (22% vs 6%, $p<0.01$). A banda, els pacients traslladats tenien vegetacions més grans (12.5 mm vs 7.5 mm, $p=0.01$) i una major freqüència d'embolismes sistèmics al diagnòstic (31% vs 13%, $p<0.01$). No es van observar diferències significatives pel que fa a la indicació quirúrgica entre les dues cohorts ni en mortalitat hospitalària ni a l'any.

Dels 201 episodis diagnosticats d'EIVP, en 117 d'ells estava indicada la intervenció quirúrgica: 56 (48%) provenien d'hospitals comunitaris i 61 (52%) directament havien ingressat al centre de referència en cirurgia cardíaca. Els primers eren predominantment homes (75% vs 57%, $p<0.05$), tenien EIVP adquirida a la comunitat (80% vs 51%, $p<0.001$) i presentaven menys malaltia hepàtica crònica (7% vs 20%, $p<0.05$) (**Taula 15**).

La insuficiència cardíaca greu també va ser menys prevalent en aquest grup de pacients trasllats (el 54% no presentava signes d'insuficiència cardíaca a l'ingrés o només la presentava en grau lleu-moderat (un 29%)). Per contra, la troballa d'abscess intracardíac va ser més freqüent entre els pacients que van ingressar al centre de cirurgia cardíaca (37.5% vs 55.7%, $p<0.05$) sense observar-se altres diferències significatives entre ambdues cohorts.

Tanmateix, entre els pacients amb indicació quirúrgica, la realització final de cirurgia va ser més freqüent als pacients traslladats (31/38 [82%] vs 33/61 [54%]; $p=0.01$). En ambdós grups, la raó més freqüent per no dur a terme la cirurgia va ser el risc quirúrgic inacceptable representat per un 43% (3/7) i 71% (20/28), respectivament (**Taula 16**).

Taula 15. Característiques demogràfiques i microbiologia aïllada en els pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica amb indicació de cirurgia a la Catalunya central

	Hospitals comunitaris	Centre cirurgia cardíaca	P-valor
PACIENTS, n (%)	56	61	
Home, n (%)	42 (75)	35 (57.4)	0.042
Edat (anys), mediana (RIQ)	71.5 (63.5-78.5)	70.0 (61.0-77.0)	0.213
Índex Charlson, mediana (RIQ)	4.0 (3.0-6.0)	4.0 (3.0-6.0)	0.529
COMORBILITATS			
MPOC, n (%)	7 (12.5)	3 (4.9)	0.912
Malaltia coronària, n (%)	7 (12.5)	16 (26.2)	0.058
Insuficiència cardíaca, n (%)	19 (33.9)	17 (27.9)	0.480
Diabetis mellitus sense dany orgànic, n (%)	10 (18)	12 (19)	0.802
Diabetis mellitus amb dany orgànic, n (%)	4 (7.1)	2 (3.3)	0.351
Insuficiència renal crònica, n (%)	9 (16.1)	9 (14.8)	0.844
Demència, n (%)	0 (0)	1 (1.6)	0.315
Malaltia hepàtica crònica, n (%)	4 (7.1)	12 (19.7)	0.044
Infecció per VIH, n (%)	0 (0)	3 (4.9)	0.078
MICROBIOLOGIA			
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	7 (12.5)	11 (18)	0.405
SASM, n (%)	6 (10.7)	8 (13.1)	0.689
Estafilococs coagulasa-negativa, n (%)	11 (19.6)	11 (18)	0.824
Estreptococs grup Viridans, n (%)	8 (14.3)	7 (11.5)	0.652
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	6 (10.7)	6 (9.8)	0.876
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	7 (12.5)	10 (16.4)	0.549
Grup HACEK, n (%)	1 (1.8)	1 (1.6)	0.952
Bacils Gram Negatiu NO-HACEK, n (%)	2 (3.6)	0 (0)	0.153
Fongs, n (%)	1 (1.8)	1 (1.6)	0.952
Hemocultius negatiu, n (%)	5 (8.9)	7 (11.5)	0.649
Altres, n (%)*	3 (5.4)	5 (8.2)	0.540

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticil·lina; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella* spp.

* Altres (n=8): *Mycobacterium chimaera* (1), *Coxiella burnetti* (1), *Lactobacillus* sp. (1), *Corinebacterium difteriae* (1), *Cutibacterium granulorum* (1), *Cutibacterium acnes* (2), *Micrococcus luteus* (1).

Taula 16. Característiques clíniques, complicacions, tractament i evolució clínica dels pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica amb indicació de cirurgia a la Catalunya central

	Hospitals comunitaris	Centre cirurgia cardíaca	P-valor
LLOC D'ADQUISICIÓ			
Comunitària, n (%)	45 (80.4)	31 (50.8)	0.001
Nosocomial, n (%)	8 (14.2)	15 (24.6)	0.157
Nosohusial, n (%)	2 (3.6)	14 (23)	0.001
TIPUS ENDOCARDITIS			
Vàlvula aòrtica, n (%)	44 (78.6)	47 (77)	0.843
Vàlvula mitral, n (%)	19 (33.9)	22 (36.1)	0.809
Vàlvula nativa, n (%)	5 (8.9)	4 (6.6)	0.633
Vàlvula protètica biològica, n (%)	30 (53.6)	32 (52.5)	0.904
Vàlvula protètica mecànica, n (%)	25 (44.6)	28 (45.9)	0.892
ECOCARDIOGRAFIA			
Insuficiència valvular severa, n (%)	13 (23.2)	24 (39.3)	0.058
Tamany vegetació (mm), mediana (RIQ)	10.0 (6.0-16.0)	8.5 (5.0-14.5)	0.211
COMPLICACIONS			
Absència d'insuficiència cardíaca, n (%)	30 (53.6)	20 (32.8)	0.022
Edema agut pulmonar, n (%)	7 (12.5)	17 (27.9)	0.010
Xoc cardiogènic, n (%)	3 (5.4)	18 (29.5)	<0.001
Abscés intracardíac, n (%)	21 (37.5)	34 (55.7)	0.047
Altres complicacions paravalvulars, n (%)	6 (10.7)	9 (14.8)	0.512
Bacterièmia persistent, n (%)	4 (7.1)	3 (4.9)	0.615
Ictus isquèmic, n (%)	9 (16.1)	16 (26.2)	0.177
Hemorràgia a SNC, n (%)	4 (7.1)	7 (11.5)	0.419
Embolisme no SNC, n (%)	14 (25)	7 (11.5)	0.059
Insuficiència renal aguda, n (%)	25 (44.6)	25 (41)	0.690
Indicació de cirurgia, n (%)	56 (100)	61 (100)	
Cirurgia no realitzada, n (%)	7 (12)	28 (46)	0.954
TADE, n (%)	5 (8.9)	13 (21.3)	0.059
Mortalitat hospitalària, n (%)	15 (26.8)	22 (36.1)	0.279
Seguiment a l'any *			
Cirurgia, n (%)	4 (7.1)	2 (3.3)	0.351
Recaiguda, n (%)	0 (0)	1 (1.6)	0.315
Reinfecció, n (%)	4 (7.1)	4 (6.6)	0.901
Mortalitat a l'any, n (%)	20 (37)	25 (43.1)	0.513

n (%): nombre i percentatge de casos; RIQ: rang interquartílic; SNC: Sistema Nervios Central; TADE: Teràpia Antibiótica Domiciliària Endovenosa

* 5 (4.2%) pacients amb pèrdua de seguiment

5.2.4. Factors de risc associats amb la cirurgia cardíaca en pacients amb EIVP

La cirurgia cardíaca es va realitzar finalment en 64 pacients diagnosticats de EIVP, dels quals 31 (61%) eren pacients traslladats i 33 (40%) diagnosticats directament al centre de referència en cirurgia cardíaca.

A l'anàlisi multivariant, la insuficiència valvular severa [OR: 7.47 (2.74, 20.36)] i la presència d'abscess paravalvular [OR: 6.55 (2.73, 15.70)] es van identificar com a factors de risc independents per a cirurgia cardíaca en pacients amb EIVP. En canvi, l'índex de comorbilitat de Charlson [OR: 0.77 (0.65, 0.92)] es va considerar com un factor protector. El centre on es va diagnosticar la EIVP no es va associar amb la probabilitat de sotmetre's a cirurgia [OR: 0.95 (0.42, 2.16)]. (Taula 17)

Tot i no assolir la significació estadística en l'anàlisi multivariant, s'observa una disparitat entre els gèneres relacionada amb el trasllat i la intervenció quirúrgica. A l'anàlisi univariant, el gènere masculí es va correlacionar amb una major probabilitat de trasllat [OR: 4.7 (1.3, 17.2)] i de sotmetre's a cirurgia [OR: 3 (1.3, 6.7)].

Taula 17. Factors de risc de cirurgia cardíaca en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Variable	Pacients operats 64 (32%)	Pacients no operats* 137 (68%)	Anàlisi univariant		Anàlisi multivariant		
			OR	p	OR	95% CI	p
Edat, mediana (RIQ)	67.5 (60.0-73.0)	76.5 (68.0-81.0)	0.95	0.286			
Home, n (%)	48 (75%)	83 (61%)	1.95	0.054			
Índex Charlson, mediana (RIQ)	3.0 (2.0-5.0)	5.0 (3.0-7.0)	0.76	<0.001	0.77	(0.65, 0.92)	0.004
Insuficiència valvular severa, n (%)	27 (42%)	16 (12%)	5.47	<0.001	7.47	(2.74, 20.36)	<0.001
Abscess paravalvular, n (%)	32 (50%)	23 (17%)	4.91	<0.001	6.55	(2.73, 15.70)	<0.001
Centre de referència cirurgia cardíaca, n (%)	33 (51.5%)	50 (37%)	1.83	0.049			

RIQ: rang interquartílic; n (%): nombre i percentatge de casos

* 1 (0.5%) pacients amb pèrdua de seguiment

5.2.5. Factors independents associats amb la mortalitat hospitalària en pacients amb EIVP

De manera global a la cohort d'EIVP, la taxa de mortalitat hospitalària va ser del 24.9%.

Dels 50 pacients que van ser èxits durant l'ingrés, el 50% pertanyien a hospitals comunitaris.

En ambdós grups la majoria van ser homes (15 en cada grup), amb una mitjana d'edat superior als 70 anys, amb EIVP tardana (19 casos comunitaris i 21 casos del centre de referència) sobretot sobre vàlvula aòrtica. El percentatge de vàlvules protètiques biològiques i mecàniques va ser similar en ambdós grups amb un lleu increment de les mecàniques (13 casos comunitaris i 14 casos del centre de referència). Les etiologies predominants van predominar els ECN, seguit de *S.aureus* i *E.faecalis* en ambdues poblacions. El 16% (4/25) dels pacients que provenien d'hospitals comunitaris havien estat sotmesos a cirurgia; mentre que el 36% (9/25) ho havien estat al centre de referència per a cirurgia cardíaca.

La causa predominant de mort, en ambdues cohorts va ser el xoc (sèptic, cardiogènic o mixte).

L'anàlisi multivariant (**Taula 18**) va identificar els següents factors de risc independents:

- EIVP per ECN (OR: 4.37 [1.54, 12.35])
- Insuficiència cardíaca (OR: 4.03 [1.64, 9.93])
- Puntuació de Charlson (OR: 1.40 [1.17, 1.69])

La EIVP biològica (OR: 0.42 [0.19, 0.96]) es va identificar com un factor protector de la mortalitat hospitalària únicament.

El diagnòstic al centre de referència per a cirurgia cardíaca no es va identificar com un factor ni protector ni de risc per a la mortalitat hospitalària (OR: 1.57 [0.82, 2.99]).

Taula 18. Factors de risc de mortalitat hospitalària en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Variable	Morts hospitalaris	Vius a l'alta*	Anàlisi univariant			Anàlisi multivariant		
	50 (25%)	151 (75%)	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Edat, mediana (RIQ)	76.0 (68.0-78.0)	73.0 (63.0-80.0)	1.01	(0.99, 1.04)	0.25			
IndexCharlson, mediana (RIQ)	6.0 (4.0-7.0)	4.0 (3.0-6.0)	1.29	(1.11, 1.49)	0.001	1.40	(1.17, 1.69)	<0.001
Vàlvula protètica biològica, n (%)	23 (46)	91 (61)	0.54	(0.28, 1.04)	0.064	0.42	(0.19, 0.96)	0.039
ECN, n (%)	15 (30)	15 (10)	3.83	(1.71, 8.58)	0.001	4.37	(1.54, 12.35)	0.005
Insuficiència cardíaca, n (%)	24 (48)	26 (17.5)	5.01	(2.45, 10.23)	<0.001	4.03	(1.64, 9.93)	0.002
Centre Referència Cirurgia Cardíaca, n (%)	25 (50)	57 (37.7)	1.57	(0.82, 2.99)	0.171			

RIQ: rang interquartílic; n (%): nombre i percentatge de casos; ECN: estafilococs coagulasa-negativa
* 6 (3%) pacients amb pèrdua de seguiment

5.2.6. Factors independents associats amb la mortalitat a l'anyen pacients amb EIVP

La taxa de mortalitat a l'any entre les EIVP va ser del 32.3%.

Dels 13 pacients que van ser èxits posteriorment a l'ingrés, més de la meitat (7/13: 54%) ho van ser abans dels sis mesos posteriors a l'episodi d'EI.

D'aquests, 8 provenien de centres comunitaris, un 61.5% (8/13) eren dones i l'edat mitjana era de 70 anys. La pràctica totalitat van ser EIVP tardanes i amb agents causals d'adquisició comunitària (*S.aureus*, estreptococs del grup Viridans, *S.gallolyticus*). Tot i que la majoria van ser secundàries a insuficiència cardíaca (4/7), destacar que en dues ocasions es va produir la mort a conseqüència d'hemorràgia digestiva per l'anticoagulació de base.

A l'anàlisi multivariant (**Taula 19**) es van identificar els següents factores de risc independents per a la mortalitat intrahospitalària que coincidien també amb els de mortalitat a l'any:

- EIVP per ECN (OR: 3.40 [1.31, 8.86]) **Taula 20**
- Insuficiència cardíaca (OR: 4.26 [2.08, 8,71])
- Puntuació de l'índex de comorbiditat de Charlson (OR: 1.27 [1.09, 1.48])

El diagnòstic al centre de referència per a cirurgia cardíaca no es va identificar com un factor ni protector ni de risc per a la mortalitat a l'any (OR: 1.50 [0.83, 2.70]).

Taula 19. Factors de risc de mortalitat a l'any en pacients diagnosticats d'endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a la Catalunya central

Variable	Morts	Vius	Anàlisi univariant		Anàlisi multivariant		
	(a l'any)	(a l'any)*	OR	p	OR	95% CI	p
	63 (31.3%)	132 (65.7%)					
Edat, mediana (RIQ)	76.0 (68.0-80.0)	72.0 (62.5-79.0)					
IndexCharlson, mediana (RIQ)	6.0 (4.0-7.0)	4.0 (3.0-6.0)	1.24	0.001	1.27	(1.09, 1.48)	<0.001
ECN, n (%)	16 (25.5)	12 (9)	3.53	0.002	3.40	(1.31, 8.86)	0.012
Insuficiència cardíaca, n (%)	26 (41)	23 (17.5)	5.07	<0.001	4.26	(2.08, 8.71)	<0.001
Centre Referència Cirurgia Cardíaca, n (%)	30 (47.6)	50 (38)	1.50	0.175			

RIQ: rang interquartílic; n (%): nombre i percentatge de casos; ECN: estafilococs coagulasa-negativa
* 6 (3%) pacients amb pèrdua de seguiment

Taula 20. Característiques dels pacients amb EIVP per estafilococs coagulasa-negativa (ECN) a la Catalunya central

n	HC CRCC	Gènere	Edat	Índex Ch.	T	Tipus de vàlvula	IQ	CIR	Éxitus Hospital	Causa d'èxitus
1	HC	Dona	73	5	T	Mec. Mi	Si	Si	No	N/A
2	HC	Home	77	4	T	Mec. Ao	Si	No	Si	Xoc cardiogènic i sèptic
3	HC	Dona	55	5	T	Mec. Mi	Si	No	Si	Xoc cardiogènic i sèptic
4	HC	Dona	83	4	P	Bio. Mi	No	No	No	N/A
5	HC	Dona	76	9	T	Mec. Ao	Si	No	Si	Xoc cardiogènic
6	HC	Home	67	3	P	Bio. Ao	Si	Si	No	N/A
7	HC	Home	77	7	T	Mec. Ao/Mi	Si	No	Si	BAV complet. Insuficiència cardíaca
8	HC	Home	69	9	T	Bio. Ao	No	No	No	N/A
9	HC	Dona	77	3	P	Bio. Ao	Si	Si	Si	No aportat
10	HC	Home	56	1	MP	Bio. Ao	Si	No	Si	Embolisme SNC
11	HC	Dona	68	6	T	Bio. Mi	No	No	No	N/A
12	HC	Home	48	0	MP	Bio. Mi	No	No	No	N/A
13	HC	Home	84	5	T	Mec. Ao/Mi	No	No	Si	Xoc sèptic
14	HC	Home	38	0	T	Bio. Ao	Si	Si	No	N/A
15	HC	Dona	83	5	T	Bio. Ao	No	No	No	N/A
16	HC	Home	61	4	T	Mec. Mi	Si	Si	No	N/A
17	HC	Dona	68	8	T	Bio. Ao	No	No	Si	Xoc cardiogènic
18	CRCC	Home	75	4	T	Bio. Ao	No	No	No	N/A
19	CRCC	Dona	80	7	P	Bio. Ao	Si	No	No	N/A
20	CRCC	Home	77	8	P	Bio. Ao	Si	Si	Si	Fallida multiorgànica
21	CRCC	Home	77	5	T	Bio. Ao	No	No	Si	Fallida multiorgànica
22	CRCC	Home	49	0	T	Mec. Mi	Si	Si	Si	Insuficiència cardíaca
23	CRCC	Home	44	4	T	Bio. Mi	Si	No	Si	Xoc cardiogènic
24	CRCC	Dona	76	6	P	Mec. Mi	Si	No	Si	Insuficiència cardíaca
25	CRCC	Dona	77	4	MP	Bio. Ao	Si	Si	No	N/A

n: nombre de cas; HC: Hospital comunitari; CRCC: Centre de referència en cirurgia cardíaca; Índex Ch: Índex de comorbiditat de Charlson;
T: Temporalitat (P: precoç, MP: molt precoç, T: tardana); Mec: vàlvula protètica mecànica; Bio: vàlvula protètica biològica; Ao: aòrtica; Mi: mitral;
IQ: indicació quirúrgica; CIR: cirurgia; N/A: no aplica; BAV: Bloqueig auriculo-ventricular; SNC: sistema nerviós central

6. DISCUSSIÓ

La informació disponible a la literatura científica sobre l'EI diagnosticada als hospitals comunitaris és molt escassa. Aquest treball és la primera descripció sobre aquest tema, basada en l'anàlisi completa d'una àrea geogràfica i de tots els episodis diagnosticats a cadascun dels centres hospitalaris que presten servei. Específicament, ens hem fixat en dues poblacions escassament descrites prèviament, cosa que genera interrogants sobre el maneig més apropiat i el pronòstic associat: els pacients amb indicació quirúrgica que no son traslladats a un centre de referència per a cirurgia cardíaca i els pacients afectes d'EIVP diagnosticats als hospitals comunitaris.

Similituds i diferències respecte estudis poblacionals anteriors

Gràcies a la nostra recerca, podem fer una descripció fiable de la incidència poblacional i les característiques de l'EI de manera global. El present estudi va incloure tots els episodis diagnosticats en una superfície àmpliament poblada, permetent una estimació de la incidència poblacional real actual en aquesta àrea i una descripció acurada dels episodis recollits. Estudis realitzats prèviament a l'any 2000 havien calculat una incidència anual d'EI que oscil·lava entre 1.7 i 11.6 episodis per 100.000 habitants/any [55-58]. Estudis poblacionals realitzats posteriors al 2008 van reportar incidències d'EI entre 3.24 i 4.7 episodis per 100.000 persones/any i una taxa de derivació a centres de cirurgia cardíaca del 35%. De forma similar al nostre estudi, s'havien notificat taxes de mortalitat entre el 14% i el 26% [11, 59, 60].

En aquests estudis previs no es van analitzar les característiques específiques dels pacients diagnosticats en hospitals comunitaris ni dels que, malgrat tenir una indicació quirúrgica, no van ser traslladats a centres de referència per a cirurgia cardíaca, de manera que no podem comparar els nostres resultats amb experiències prèvies.

Similituds i diferències amb les cohorts internacionals

En aquest treball es mostren diferències significatives en les característiques clíniques, microbiològiques, terapèutiques i pronòstiques dels pacients diagnosticats als centres comunitaris respecte la informació continguda als registres internacionals, fonamentats

sobre els episodis diagnosticats majoritàriament als centres de referència per a cirurgia cardíaca, confirmant-se la hipòtesi de la recerca efectuada, sobre l'existència d'un biaix de derivació significatiu que determina les descripcions realitzades a les cohorts internacionals.

En comparació amb els registres internacionals, al nostre estudi, els pacients traslladats tenien una edat similar, mentre que els pacients no traslladats eren més grans que els descrits a les cohorts ICE (mediana de 58 anys) [42] i EURO-ENDO (mediana de 63 anys) [12]. A més, l'adquisició comunitària va ser més freqüent en els nostres tres subgrups en comparació amb les cohorts ICE (72%) i EURO-ENDO (66%). A banda, els estreptococs del grup Viridans i *Streptococcus gallolyticus* figuraven en una proporció significativament més alta respecte als percentatges observats en el registre ICE (17% i 6%) i la cohort EURO-ENDO (12% i 7%), mentre que *S.aureus* estava menys representat a les nostres tres cohorts que als registres internacionals (ambdós 31%). Totes aquestes característiques clíniques són coherents amb la hipòtesi que els episodis diagnosticats als centres comunitaris tenen un perfil menys associat a l'atenció sanitària que els diagnosticats al centre de referència. Pel que fa a les complicacions, la insuficiència cardíaca i els esdeveniments neurològics van ser menys freqüents, especialment en els subgrups no traslladats, respecte del registre ICE (32% i 17%) i la cohort EURO-ENDO (41% i 27%, respectivament). Aquestes discrepàncies es poden explicar per una complexitat menor dels casos diagnosticats als centres no quirúrgics.

En referència al tractament, la taxa d'indicació quirúrgica descrita a la cohort EURO-ENDO (69%) és molt més alta que l'observada al nostre estudi. Per contra, estudis poblacionals anteriors [11,59,61] han descrit proporcions de cirurgia cardíaca molt similars a les nostres i novament inferiors a les reportades als registres internacionals (48% (ICE); 51% (EURO-ENDO)).

En gairebé tots els episodis no traslladats, coincidint amb publicacions prèvies, la cirurgia va ser finalment rebutjada a causa dels riscos associats amb la situació premòrbida del pacient o la cirurgia en sí mateixa [12,62]. Per tant, atès que la cirurgia cardíaca és un factor pronòstic independent de mortalitat en pacients amb EI, la major mortalitat observada en el nostre estudi en pacients no traslladats amb indicació quirúrgica era l'esperada. El registre ICE i la cohort EURO-ENDO reporten taxes de mortalitat

hospitalària del 18% i el 17% respectivament, similars a les de les nostres cohorts de pacients traslladats i la dels pacients no traslladats sense indicació quirúrgica.

Descripció de tres cohorts diferenciades als centres comunitaris

El present estudi proporciona informació sobre els episodis d'EI diagnosticats a hospitals comunitaris i identifica tres cohorts ben diferenciades: pacients traslladats (36.5%), pacients no traslladats amb (17.7%) i sense (46%) indicació quirúrgica.

El primer aspecte destacable a assenyalar és la menor mortalitat dels pacients traslladats respecte dels pacients no traslladats que tenien indicació de cirurgia, amb unes taxes molt similars a les observades en els pacients que van romandre als seus hospitals comunitaris per no tenir indicació quirúrgica. Aquest fet coincideix amb la correlació negativa observada entre mortalitat i atenció en centres de referència per a cirurgia cardíaca referida per Olmos *et al* [11] quan hi ha indicació de cirurgia. De la mateixa manera, Ostegaard *et al* també descriuen un menor risc de mortalitat relacionat amb insuficiència cardíaca o ictus en pacients que han estat sotmesos a cirurgia [27]. Les dues cohorts de pacients no traslladats reflectides en aquesta tesi estan poc o gens descrites en estudis multicèntrics anteriors.

Al present treball es constata que els pacients no traslladats en conjunt tenien més edat i més comorbiditats que els traslladats; amb una predominància d'EI sobre vàlvula aòrtica adquirida a la comunitat en aquest segon grup. Per contra, *S.aureus*, com a agent causal, va ser més freqüent en la cohort de pacients no traslladats amb indicació quirúrgica, així com una taxa augmentada de complicacions en comparació amb aquells sense indicació quirúrgica. No obstant això, vam observar que cap d'aquests pacients va ser finalment traslladat atès el seu mal pronòstic a curt i mig termini tot i la indicació ferma de cirurgia.

Factors pronòstics de mortalitat hospitalària i a l'any

L'anàlisi multivariant va identificar la puntuació a l'índex de comorbiditat de Charlson, les adquisicions nosocomial i nosohusial, l'etiologia per *S.aureus*, la insuficiència cardíaca i les complicacions a nivell de SNC com a factors de risc independents associats a la mortalitat hospitalària i a l'any, de manera similar a descripcions anteriors [11,12,62].

És important destacar que en una anàlisi posterior orientada a identificar l'impacte clínic del (^{18}F) FDG-PET/TC, al nostre estudi, s'ha identificat aquesta tècnica d'imatge nuclear com a factor pronòstic independent. Aquesta associació s'ha vist també reflectida a algun altre estudi recent [63], i es pot explicar pels diagnòstics precoços d'EI i/o de complicacions a distància identificats mitjançant aquesta tècnica. En la cohort EURO-ENDO, la proporció de resultats positius va ser similar a la nostra (42,9%), especialment en la EIVP, que és un dels escenaris clínics en què està específicament indicada [64]. Per assegurar que no es tractava d'un biaix d'indicació (que és el problema fonamental dels estudis observacionals) es va treballar amb diferents supòsits: anàlisi dels episodis d'EI entre el 2014 i 2018 (on sistemàticament es realitzava (^{18}F) FDG-PET/TC quan estava indicat), anàlisi amb exclusió dels pacients que havien estat èxits durant els primers 7 dies d'ingrés (tant en un anàlisi global de tota la cohort com només en el període 2014-2018; a qui podríem no haver realitzat l'exploració per la mortalitat precoç) i anàlisi amb *propensity score* entre els pacients que tenien (^{18}F) FDG-PET/TC realitzat i els que no. En cap de les anàlisis hi va haver una conclusió diferent a l'exposada on identifiquem aquesta eina d'imatge com a factor pronòstic independent de mortalitat.

En referència al tractament, la manca de cirurgia quan estava indicada va ser el principal factor que predeia un pronòstic devastador per a pacients traslladats i no traslladats. A la literatura hi ha forces treballs que reporten la cirurgia com a factor predictor independent de supervivència [12,26,27] tant a nivell global com en EIVP concretament. A la majoria de treballs només s'analitzen els pacients amb indicació de cirurgia que s'intervenien atès que les dades provenen de centres de referència per a cirurgia cardíaca i hi ha una manca clara d'informació sobre els pacients amb indicació quirúrgica que no s'acaben intervenint on es demostra un alt impacte en la mortalitat coincidint amb les conclusions d'algun treball recent [62]. Aquest fet enllaça amb l'anàlisi pre-operatòria subòptima dels factors predictors de risc quirúrgic amb l'ús de *scores* en determinades poblacions, que no permet descartar un possible biaix de selecció [37].

Pel que fa a les principals causes de mortalitat hospitalària a la nostra cohort, concordant amb publicacions prèvies [27,31] van predominar el xoc cardiogènic i/o sèptic, en contrast amb una proporció molt baixa de complicacions a nivell de SNC respecte l'estudi

d'Ostegaard *et al* on es descriu un 19.7% de mortalitat associada a events isquèmics a SNC [27].

Endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica

L'EIVP és una qüestió crucial reconeguda com una de les formes més complexes d'EI [65]. El seu maneig continua sent objecte de debat [10]. L'enfocament meticulós en la seva gestió a l'hora d'avaluar el risc quirúrgic és imperatiu. D'altra banda, la implantació creixent de vàlvules protètiques a la pràctica clínica habitual (tant amb cirurgia extracorpòria com d'implantació endovascular) s'ha associat a una tendència ascendent en la incidència de l'EIPV, que avui en dia és propera al 25%, tal com es mostra en registres internacionals [12,42] i altres estudis [66,67].

En la nostra cohort, la majoria dels casos inclosos van ser EIPV tardanes (diagnòstic més enllà dels 12 mesos de la cirurgia) i les etiologies causants van ser força similars a les habitualment observades a la comunitat, amb predomini d'estreptococs del grup Viridans, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gallolyticus* i, finalment, estafilococs, que van causar una proporció menor d'EIVP en comparació amb les xifres d'altres estudis previs [62,67]. Entre els episodis precoços (<12 mesos després de la cirurgia) i molt precoços (<3 mesos després de la cirurgia) d'EIPV, els estafilococs (predominantment ECN) i els enterococs van ser les etiologies més freqüents. Destacar l'alt percentatge d'enterococs en aquest subgrup d'EIVP precoces respecte estudis més antics [67] on hi havia clara predominància d'ECN. Per contra, a cohorts més properes a la nostra [62], els enterococs tenen representació similar superant les EIVP precoces per *S.aureus*.

Els resultats del present estudi pel que fa a mortalitat van ser similars als descrits en publicacions prèvies [62,68], on es van observar taxes del 20-40% en pacients diagnosticats amb EIPV. Cal destacar, com ja s'ha suggerit anteriorment, la detecció d'un possible biaix de gènere (a nivell d'EI de manera global, no únicament en EIVP). Les dones acostumen a estar infradiagnosticades (es contempla un retard diagnòstic de 30 dies respecte als homes) i infratractades (hi ha més tractament mèdic de manera aïllada i amb menor percentatge de trasllats respecte als homes per realitzar cirurgia cardíaca). Les seves estances hospitalàries son més perllongades en dones i es comptabilitza una major quantitat d'altres voluntàries [69-71]. Tots aquests condicionants podrien influir potencialment sobre

els resultats pronòstics, reflectint un augment en la mortalitat hospitalària, als 30 dies i a l'any. Fet que fa considerar el ser dona com a factor de risc independent de mortalitat [72-75].

És crucial que els professionals de la salut estiguin alerta per reconèixer i abordar les disparitats de gènere en l'atenció sanitària de cara a garantir un tractament equitatiu i millors resultats en salut per a tots els pacients. Es requereix una investigació més profunda dels factors subjacents que contribueixen a aquests biaixos a fi de desenvolupar estratègies per mitigar-los i millorar la qualitat de l'atenció proporcionada a tots els individus, independentment del gènere.

Endocarditis infecciosa sobre vàlvula protètica a hospitals comunitaris

La troballa més notable en aquest subestudi va ser l'absència de diferències en l'evolució clínica dels pacients que tenien indicació quirúrgica diagnosticats als hospitals comunitaris o al centre de referència en cirurgia cardíaca. Recentment, el nostre grup ha presentat al darrer congrés de la *International Society of Cardiovascular Infectious Diseases* (ISCVID) l'anàlisi dels 223 episodis de cirurgia realitzada per EI aguda esquerre entre els anys 2014 i 2022, en el qual no es van observar diferències significatives en aquestes dues cohorts pel que fa a les complicacions postquirúrgiques i a la mortalitat hospitalària o a l'any. Per tant, podem concloure que el sistema sanitari de la nostra regió garanteix l'equitat per a tots els ciutadans. Aquesta troballa contradiu alguns estudis previs [68,76] i, fins i tot a les guies europees recentment publicades [10], on es recomana el maneig de tots els pacients amb EIPV a centres de referència per a cirurgia cardíaca, independentment de la presència de disfunció o altres complicacions associades. Al contrari, la nostra experiència reforça la importància de la gestió col·laborativa multidisciplinària entre l'*Endocarditis Team* dels hospitals comunitaris i el seu centre de referència per a cirurgia cardíaca.

Factors de risc per a cirurgia en la EIPV

Una troballa important al nostre estudi és l'associació entre l'índex de comorbiditat de Charlson i l'augment de risc de mortalitat, juntament amb taxes més baixes de realització de cirurgia. Com ja va destacar recentment Fernández *et al* [37], els *scores* d'avaluació de risc quirúrgic poden no captar completament la complexitat en pacients amb EIPV. De fet,

s'obtenen puntuacions que poden subestimar el risc en alguns pacients amb major fragilitat mentre que potencialment exclouen pacients operables [77,78]. Insistim en la importància de l'avaluació per part de l'*Endocarditis Team* tant dels hospitals comunitaris com dels centres de referència en cirurgia cardíaca. L'enfocament multidisciplinar que implica especialistes de diferents camps mèdics i quirúrgics pot proporcionar una avaluació més acurada de la condició de cada pacient, considerant factors individuals més enllà de les puntuacions provinents dels *scores* tradicionals i permetent estratègies de tractament personalitzades que optimitzen els resultats i minimitzen els riscos dels pacients amb EIPV.

En la nostra cohort, la intervenció quirúrgica es va indicar en la meitat dels pacients aproximadament. La variable "hospital de diagnòstic" (dicotòmica, hospital comunitari *vs* centre de referència) no es va associar amb la cirurgia, demostrant una selecció i gestió adequades als hospitals comunitaris amb un *Endocarditis Team* local que avalua cada pacient. Cal destacar que les taxes quirúrgiques dels estudis prèviament comentats [62,67] són més altes que les nostres superant el 65% (74.5% i 66%). Aquestes diferències poden ser degudes a la selecció de pacients predominantment de centres cardíacs quirúrgics, com ho demostraria la taxa de 73.5% en indicació quirúrgica de la cohort de pacients diagnosticats al centre de referència per a cirurgia cardíaca del nostre estudi.

Factors pronòstics de mortalitat hospitalària i a l'any en la EIVP

El nostre estudi va identificar la puntuació de l'índex de comorbiditat de Charlson, la insuficiència cardíaca, l'etiologia per ECN i l'EIVP mecànica com a factors pronòstics independents per a la mortalitat hospitalària.

D'entre les anteriors, resulta sorprenent la implicació dels ECN com a agents associats a un increment de risc independent per a mortalitat, tot i que algun estudi recent [79] descriu complicacions embolígenes, taxes de cirurgia i de mortalitat similars als episodis d'EI causats per ECN i *S.aureus*. Analitzant amb detall la cohort dels episodis causats per ECN, observem que es tracta de pacients amb més edat i comorbiditats, cosa que podria indicar la implicació de factors surrogats no específicament recollits per al nostre estudi.

Per altra banda, l'associació d'EIVP biològica amb un menor risc de mortalitat hospitalària observada en el present estudi resulta igualment intrigant. Tot i que la majoria d'articles [80,81], així com les guies actuals [10], suggereixen que les pròtesis mecàniques tenen un millor pronòstic gràcies a un menor risc d'endocarditis i una menor taxa de recurrència, aquestes conclusions sovint es basen en la premissa que els pacients més joves, habitualment són els candidats preferits per a aquest tipus de vàlvules cardíques.

La manca d'associació demostrada entre la cirurgia i la supervivència en els pacients afectes d'EIVP és una troballa important que s'alinea amb investigacions prèvies com la de López *et al* [67] i d'altres autors [82,83] on no troben clara evidència que la modalitat de tractament rebut (mèdic o quirúrgic) tingui clara evidència sobre el pronòstic. De totes maneres, sí que afirmen que cal seleccionar correctament els pacients per assignar-los un o altre tipus de tractament. Per contra, estudis més recents [63] han identificat la cirurgia indicada però no realitzada com un factor pronòstic independent associat amb la mortalitat hospitalària, destacant la complexitat de les decisions pel que fa al tractament de l'EIVP. De fet, comparar les taxes de mortalitat dels subgrups de l'estudi amb les descrites a la literatura existent presenta alguns reptes degut a les diferències de categorització dels pacients. La majoria d'estudis divideixen els pacients en grups operats i no operats, en lloc d'examinar específicament aquells amb indicació quirúrgica que se sotmeten a cirurgia *versus* aquells que no ho fan. Ramos-Martinez *et al* [63] van observar taxes de mortalitat similars a les nostres tant en pacients operats com en no operats basant-se en la indicació quirúrgica. És important destacar que, coincidint amb els nostres resultats a la cohort global d'EI, van trobar una major taxa de mortalitat en pacients amb indicació quirúrgica que no es van sotmetre a cirurgia, destacant el potencial impacte de la presa de decisions quirúrgiques en aquests resultats.

6.1. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

La principal limitació del nostre estudi és el seu **disseny retrospectiu**, que limita inherentment el control sobre les variables de confusió i pot introduir un biaix de registre. No obstant això, l'enfocament pel diagnòstic i la terapèutica uniforme dels *Endocarditis Team* als deu centres ajuda a minimitzar aquesta qüestió. Aquesta uniformitat ens ha permès identificar tres cohorts ben diferenciades de pacients en funció de la indicació quirúrgica i la activitat quirúrgica final als centres de cirurgia cardíaca.

El nostre estudi també va enfrontar-se a reptes per **identificar diferències significatives** entre els episodis d'EI diagnosticats en hospitals comunitaris i els diagnosticats al centre de referència per a cirurgia cardíaca. Les característiques clíniques, el maneig i els resultats dels pacients traslladats eren més semblants a les de les cohorts internacionals que no pas les dels pacients no traslladats. A banda, a la literatura no trobem referències al subgrup “indicació quirúrgica no operat” i, per tant, els resultats obtinguts són difícilment comparables. Aquesta discrepància reforça la necessitat de realitzar més estudis poblacionals per millorar el nostre coneixement sobre l'EI.

Respecte al **diagnòstic de l'EI**, el fet que els episodis d'EI s'hagin classificat segons els criteris de les guies ESC del 2015 [17], atès que eren els vigents en el moment de l'estudi, podria fer que, si empréssim els criteris de Duke/ISCVID o els de les guies ESC de 2023 a la nostra cohort global, es poguessin contemplar casos classificats com a EI possibles que actualment serien EI definitives i incloure-les en l'anàlisi amb possibles modificacions en les conclusions.

El (¹⁸F) **FDG-PET/TC** forma part dels criteris diagnòstics d'EIVP i en aquesta tesi doctoral realitzar-la ha sigut un factor protector de mort, després d'ajustar l'anàlisi per diferents biaixos com l' “*immortal time bias*” per estudis observacionals. El fet que aquest estudi hagi estat retrospectiu, pot fer que existeixi un possible biaix que no s'hagi detectat. Caldrien estudis prospectius de cara a confirmar o rebutjar les nostres troballes.

A banda, **l'heterogenicitat dins del grup d'indicació quirúrgica**, particularment en referència als criteris emprats per definir el risc associat a les intervencions quirúrgiques degut a canvis de guies clíniques durant l'estudi, representa una altra limitació. Hi ha una gran diversitat de *scores* quirúrgics no homogeneïtzats que donen informació parcial impedit una comparació directa i l'avaluació de risc amb les mateixes variables. Aquesta avaluació pot veure's millorada amb la participació de l'*Endocarditis Team*, però caldrien uns criteris més ben establerts a nivell global. Tot i això, aquest treball és el primer anàlisi multicèntric sobre EI diagnosticada a hospitals comunitaris sense cirurgia cardíaca i és pioner en examinar el subgrup de pacients amb indicació quirúrgica que no són traslladats malgrat la necessitat de cirurgia, reflectint els motius pels quals es desestima l'acte quirúrgic.

Finalment, assenyalar que, en aquest estudi, no hi ha casos d'**EI sobre TAVI**, que seran cada cop més freqüents en el nostre medi atenent a l'envelliment de la població i l'increment de comorbiditats que contraindiquen una cirurgia cardíaca convencional. Caldria nous estudis en centres comunitaris que incloguin casos d'EI sobre pròtesis TAVI en els anàlisis, atès el seu maneig diferenciat vers altres pròtesis valvulars implantades per cirurgia cardíaca.

7. CONCLUSIONS

1. Aquest és **un dels primers estudis** que analitza les característiques clíniques i el pronòstic de la EI diagnosticada a hospitals comunitaris que no disposen de cirurgia cardíaca. Una gran part dels pacients tenen un **perfil clínic i microbiològic diferent** del de les series publicades a la literatura pels centres amb cirurgia cardíaca. Son pacients amb edat més avançada, amb més comorbiditats i amb una microbiologia on predominen els aïllaments d'enterococs i *S.aureus*, sent menys freqüents els estreptococs. Estudis com aquest, reflecteixen el perfil real de l'EI al nostre medi i son essencials per poder millorar el maneig mèdic i quirúrgic d'aquests pacients.

2. És important destacar que **una tercera part** dels pacients diagnosticats d'EI als hospitals comunitaris **no són traslladats** al centre quirúrgic de referència malgrat tenir indicació quirúrgica. **Aquesta informació era desconeguda fins ara** i és molt rellevant ja que la **mortalitat hospitalària i al any de seguiment és de 2'5 a 3 vegades més gran** en aquesta població. Per tant, és molt important que la presa de decisions sobre operar o no un pacient, que té implicacions vitals, sigui compartida entre els hospitals comunitaris i el centre de referència per a cirurgia cardíaca, a través d'equips multidisciplinars (*Endocarditis Team*) que valorin de forma ràpida i adient la situació clínica dels malalts.

3. La **cirurgia cardíaca** es demostra com un **factor pronòstic protector** als pacients diagnosticats d'EI, sent les taxes de mortalitat hospitalària i a l'any dels pacients operats semblant o millor que la dels pacients sense indicació quirúrgica. Per tant, com hem dit anteriorment, és essencial establir protocols adequats entre els hospitals comunitaris i els seus centres de referència per a cirurgia cardíaca de cara a garantir la gestió òptima i equitativa d'aquests pacients.

4. Les noves tècniques diagnòstiques com el (¹⁸F) **FDG-PET/TC** han permès millorar el diagnòstic de l'EI en alguns escenaris i es poden utilitzar als hospitals comunitaris. A més a més, en aquesta sèrie de pacients, la realització del (¹⁸F) FDG-PET/TC s'ha associat a un millor pronòstic. Fan falta més estudis que confirmin aquesta troballa de forma prospectiva en hospitals comunitaris i als centres de referència per a cirurgia cardíaca.

5. En la EIVP diagnosticada a hospitals comunitaris, s'ha identificat un possible **biaix de gènere** en referència a les taxes de trasllat al centre quirúrgic (OR [IC 95%]: 4.7 [1.3; 17.2]) i de cirurgia cardíaca (OR [IC 95%]: 3 [1.3; 6.7]) de les dones respecte als homes, que es reflecteixen en pitjors resultats en aquelles dones diagnosticades d'EI. Són necessaris estudis prospectius per confirmar aquests resultats i per conèixer els possibles factors associats a aquesta diferència de gènere per poder dissenyar estratègies per evitar-los.

6. El **diagnòstic de l'EIVP a un hospital comunitari no té un pitjor pronòstic** en el nostre medi, on existeix una bona comunicació amb el centre de referència per a cirurgia cardíaca. Aquesta troballa subratlla la necessitat de la implementació dels *Endocarditis Team* als hospitals comunitaris i posa èmfasi en la importància d'establir protocols efectius entre aquests hospitals i el seu centre de referència per a cirurgia cardíaca de cara a garantir una gestió òptima dels pacients i una equitat en l'atenció mèdica proporcionada a tots els ciutadans de l'àrea de referència.

8. LÍNIES DE FUTUR

Atenent a les conclusions extretes en aquest treball, seguirem amb el registre prospectiu de les endocarditis infeccioses a nivell dels hospitals comunitaris i del centre de referència per a cirurgia cardíaca. Com s'està fent fins ara, es revisaran els pacients amb criteris quirúrgics en sessions multidisciplinars, per seguir garantint el correcte maneig en tots els hospitals i es continuaran fent les sessions de mortalitat i jornades de formació anuals.

Destacar que, amb les darreres guies diagnòstiques publicades a l'any 2023 (Societat Europea de Cardiologia i els nous criteris de Duke/ISCVID), es podria fer un estudi de validació de la sensibilitat i especificitat d'aquests criteris en relació a la població de pacients amb EI diagnosticades en hospitals comunitaris.

S'ha sol·licitat finançament a la “CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE I+D+I EN SALUD” del Ministerio de Ciencia e Innovación per al projecte “*Use of predictive models and machine learning in the management of infectious endocarditis diagnosed in non surgical centers. Ambispective study (2009-2026)*” (*PredIQt-Com*) amb l'objectiu de desenvolupar eines de suport clínic que permetin dos objectius clarament diferenciats:

- Identificar pacients diagnosticats d'EI amb indicació quirúrgica que caldria traslladar al centre de referència per a cirurgia cardíaca de cara a ser operats.
- Identificar pacients diagnosticats d'EI amb baix risc de patir complicacions després de la cirurgia cardíaca a fi de retornar al centre d'origen d'una manera precoç i segura.

També s'estudiaran els possibles biaixos en la selecció dels pacients per a ser intervinguts de cara a implementar mesures addicionals que permetin una actuació més acurada i estricta pel adreçades especialment a les poblacions més vulnerables com els pacients de major edat, amb més comorbiditats i fragilitat; així com al gènere femení.

Per últim, es plantejaran treballs prospectius de cara a fer un estudi més exhaustiu i ampli del valor pronòstic del (^{18}F) FDG-PET/TC identificat en el present treball, així com de l'EI sobre TAVI no contemplada en aquesta tesi.

9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Fernel JF. Medicina, ad Henricum II, Galliarum regem christianissimum. Paris 1554.
2. Bouillaud JB. Traité des maladies du coeur, précédé de recherches nouvelles sur l'anatomie et la physiologie de cet organe. Paris: Baillière. 1835.
3. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J. 1885 Mar 21;1(1264):577-9. DOI: 10.1136/bmj.1.1264.577.
4. Contrepois A. Notes on the Early History of Infective Endocarditis and the Development of an Experimental Model. Clin Infect Dis. 1995 Feb; 20(2):461-6. DOI: 10.1093/clinids/20.2.461.
5. Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open heart surgery. N Eng J Med 1961; 264: 907-910. DOI: 10.1056/NEJM196105042641804
6. Wallace AG, Young WG, Osterhart S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. Circulation 1965; 31: 450-453. DOI: 10.1161/01.cir.31.3.450
7. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, Azadnajafabad S, Ebrahimi N, Mohammadi E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. Eur J Prev Cardiol 2022;29: 1287–1297. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab211
8. Werdan, K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. Nat. Rev. Cardiol. 2014 Jan; 11 (1): 35–50. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.174
9. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miró JM, Fowler VG. Infective endocarditis. Nat. Rev. Dis. Primers 2016 Sep 1;2:16059. DOI: 10.1038/nrdp.2016.59

10. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *EurHeart J*. 2023 Oct 14;44(39):3948–4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193
11. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez-Perez C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2795e2804. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.005
12. Habib G, Erba PA, Iung 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. *EurHeart J* 2019; 40:3222–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
13. Dahl A, Fowler V, Miró JM, Bruun N. Sign of the Times: Updating Infective Endocarditis Diagnostic Criteria to Recognize *Enterococcus faecalis* as a Typical Endocarditis Bacterium. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 29;75(6):1097-1102. DOI: 10.1093/cid/ciac181.
14. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-17. DOI: 10.7326/0003-4819-94-4-505
15. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994 Mar; 96(3): 200-9. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90143-0.
16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000 Apr 1;30(4):633–8. DOI: 10.1086/313753
17. Habib C, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *EurHeart J*. 2015; 36:3075e3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
18. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, Dahl A, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for

Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *CID* 2023; 77(4): 518-26.
DOI: 10.1093/cid/ciad271

19. Goehringer F, Lalloué B, Selton-Suty C, Alla F, Botelho-Nevers E, Chirouze C, Curlier E, et al. Compared Performance of the 2023 Duke–International Society for Cardiovascular Infectious Diseases, 2000 ModifiedDuke, and 2015 EuropeanSociety of CardiologyCriteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis in a FrenchMulticenterProspective Cohort. *CID* 2024; 78 (4): 937-48. DOI: 10.1093/cid/ciae035

20. Van der Vaart TW, Bossuyt PM, Durack D, Baddour LM, Bayer AS, Durante-Mangoni E et al. External Validation of the 2023 Duke–International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Diagnostic Criteria for Infective Endocarditis. *CID* 2024; 78 (4): 922-29. DOI: 10.1093/cid/ciae033

21. Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Vilacosta I, Olmos C, Saez C, Lopez J, et al. Contemporaryepidemiologyandoutcomes in recurrent infective endocarditis. *Heart*2020; 106:596–602. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315433

22. Citro R, Chan KL, Miglioranza MH, Laroche C, Benvenga RM, Furnaz S, et al. Clinicalprofileandoutcome of recurrent infective endocarditis. *Heart*2022; 108: 1729–1736. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320652

23. Mandell GL, Benett JE and Dolin R. Mandell, Douglas y Benett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. ISBN ediciónespañola: 978-84-8086-885-3 (obra completa)

24. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415–424. DOI: 10.1056/NEJMoa1808312

25. Pericas JM, Llopis J, Munoz P, Gonzalez-Ramallo V, Garcia-Leoni ME, de Alarcon A, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment vs hospitalization for infective endocarditis: validation of the OPAT-games criteria. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac442. DOI: 10.1093/ofid/ofac442

26. Iung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Le Moing V, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *EurHeart J* 2016;37: 840–848. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv650
27. Ostergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, Dahl A, Chaudry M, Gislason G, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nation wide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54:860–866. DOI: 10.1093/ejcts/ezy156
28. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B; AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230–1239. DOI: 10.1093/cid/cis199
29. Luciani N, Mossuto E, Ricci D, Luciani M, Russo M, Salsano A, et al. Prosthetic valve endocarditis: predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:768–774. DOI: 10.1093/ejcts/ezx169.
30. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic valve endocarditis after surgical aortic valve replacement. *Circulation* 2017;136:329–331. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783
31. Salem M, Friedrich C, Saad M, Frank D, Salem M, Puehler T, et al. Active infective native and prosthetic valve endocarditis: short- and long-term outcomes of patients after surgical treatment. *J Clin Med* 2021;10:1868. DOI: 10.3390/jcm10091868
32. Luehr M, Bauernschmitt N, Peterss S, Li Y, Heyn O, Dashkevich A, et al. Incidence and surgical outcomes of patients with native and prosthetic aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:93–101. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.029
33. Nashef S, Roques F, Sharples R, Nilsson J, Smith C et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Apr; 41(4):734-44; discussion 744-5. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043

34. Gaca JC, Sheng S, Dabeshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Jan;141(1):98-106.e1-2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.016
35. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al; Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en ESpaña (GAMES). Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol* 2014;175:133–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.266
36. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, Maroto L, Fernandez C et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart* 2017 Sep;103(18):1435-1442. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311093
37. Fernández-Cisneros A, Hernández-Meneses M, Llopis J, Sandoval E, Pereda D, Alcocer J, et al. Risk scores' performance and their impact on operative decision-making in left-sided endocarditis: a cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2023 Jan 8;42(1):33–42. DOI: 10.1007/s10096-022-04516-2
38. CatSalut. Instrucció 08/2014 Ordenació i configuració del model organitzatiu dels serveis de cirurgia cardíaca
39. Hall R, Shaughnessy M, Boll G, Warner K, Boucher HW, Bannuru RR, Wurcel AG. Drug use and postoperative mortality following valve surgery for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69: 1120–1129. DOI: 10.1093/cid/ciy1064
40. Wei XB, Liu YH, He PC, Yu DQ, Zhou YL, Tan N, Chen JY. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24: 676–684. DOI: 10.1177/2047487316686436
41. Sevilla T, Lopez J, Gomez I, Vilacosta I, Sarria C, Garcia-Granja PE, et al. Evolution of prognosis in left-sided infective endocarditis: a propensity score analysis of 2 decades. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:111–112. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.052

42. Murdoch 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;169:463e473. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
43. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
44. Friedman ND. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 19;137(10):791. DOI: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007
45. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:513e520. DOI: 10.1111/1469-0691.12180
46. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017.
47. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435e1486. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
48. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, et al. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:313e322. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.01.003
49. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth microdilution. EUCAST Discussion Document E.Def 2003, 5.1. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:1e10. NO trobo el DOI

50. Miró JM, Ambrosioni J. Infective endocarditis: an ongoing global challenge. *EurHeart J*. 2019;1e4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz694
51. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, et al. Prosthetic vascular graft infection: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2007;48:1230e1236. DOI: 10.2967/jnumed.107.040253
52. Granados U, Fuster D, Pericas JM, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med*. 2016;57:1726e1732. DOI: 10.2967/jnumed.116.173690
53. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, Oristrell G, Gracia-Sánchez L, González JJ, Rodríguez-Palomares J, Galiñanes M, Maisterra-Santos O, Garcia-Dorado D, Castell-Conesa J, Almirante B, Aguadé-Bruix S, Tornos P. 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 Sep 22; 132(12): 1113-26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015316
54. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. 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;30:2369e2413
55. King JW, Nguyen VQ, Conrad SA. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. *Am J Med Sci*. 1988;295:517e527. DOI: 10.1097/00000441-198806000-00005
56. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: a 1-year survey. *EurHeart J*. 1995;16:394e401. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060923
57. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective

endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75e81. DOI: 10.1001/jama.288.1.75

58. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol*. 1995;76:933e936. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80264-1.

59. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, et al. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:48. DOI: 10.1186/1471-2334-11-48

60. Raymond W Sy, Kritharided L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *EurHeart J*. 2010;31:1890e1897. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq110

61. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293:3022e3028. DOI: 10.1001/jama.293.24.3022

62. Ramos-Martínez A, Domínguez F, Muñoz P, Marín M, Pedraz Á, Fariñas MC, et al. Clinical presentation, microbiology, and prognostic factors of prosthetic valve endocarditis. Lessons learned from a large prospective registry. *PLoSOne*. 2023 Sep 8;18(9):e0290998. DOI: 10.1371/journal.pone.0290998

63. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, Norscini G, Arregle F, Martel H, Oliver L, Torras O, Renard S, Ambrosi P, Camoin L, Casalta AC, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Lepidi H, Collart F, Raoult D, Drancourt M, Habib G. Prognostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(8): 1031-1040. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.050

64. Gomes A, Glaudemans AW, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, Natour E, Prakken NH, Borra RJ, van Geel PP, Slart RH, van Assen S, Sinha B. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e1–14. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30141-4

65. Cuervo G, Quintana E, Regueiro A, Perissinotti A, Vidal B, Miró JM, Baddour L. The Clinical Challenge of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Apr 16;83(15):1418-1430. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.01.037
66. Zulet P, Olmos C, Fernández-Pérez C, del Prado N, Rosillo N, Bernal JL, et al. Regional differences in infective endocarditis epidemiology and outcomes in Spain. A contemporary population-based study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2024 Feb; 2:S1885-5857(24)00038-0. DOI: 10.1016/j.rec.2024.01.003.
67. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *EurHeart J*. 2007 Feb 28;28(6):760–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl486
68. Olmos C, Vilacosta I, López J, Sarriá C, Ferrera C, San Román JA. Actualización en endocarditis protésica. *Cirugía Cardiovascular*. 2017 Jan;24(1):33–40. DOI: 10.1016/j.circv.2016.11.001
69. Slouha E, Al-Geizi H, Albalat BR, Burle VS, Clunes LA, Kollias TF. Sex Differences in Infective Endocarditis: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Dec 2; 15(12):e49815. DOI: 10.7759/cureus.49815
70. Van Spall HGC, Jaffer I, Mamas MA. Bias: does it account for low surgical rates in women with infective endocarditis? *Heart*. 2021 Nov;107(21):1688–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319944
71. Varela Barca L, Vidal-Bonnet L, Fariñas M, Muñoz P, Valerio Minero M, de Alarcón A, et al. Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart*. 2021 Nov;107(21):1717–24. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319254
72. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):94–101. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.003

73. Weber C, Gassa A, Rokohl A, Sabashnikov A, Deppe AC, Eghbalzadeh K, et al. Severity of Presentation, Not Sex, Increases Risk of Surgery for Infective Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2019 Apr;107(4):1111–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.033
74. Bell A, Adegboye OA. The Epidemiology of Infective Endocarditis in New South Wales, Australia: A Retrospective Cross-Sectional Study From 2001 to 2020. *Heart Lung Circ.* 2023 Apr;32(4):506–17. DOI: 10.1016/j.hlc.2022.12.002
75. Friedrich C, Salem M, Puehler T, Panholzer B, Herbers L, Reimers J, et al. Sex-Specific Risk Factors for Short- and Long-Term Outcomes after Surgery in Patients with Infective Endocarditis. *J Clin Med.* 2022 Mar 28;11(7):1875. DOI: 10.3390/jcm11071875
76. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a Multidisciplinary Management Strategy on the Outcome of Patients With Native Valve Infective Endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013 Oct;112(8):1171–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.060
77. Forestier E, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Patry C, Gavazzi G, Hoen B, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2019 Oct; 25(10):1246–52. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.021
78. Agrawal A, Arockiam AD, Jamil Y, El Dahdah J, Honnekeri B, Chedid El Helou M, et al. Contemporary risk models for infective endocarditis surgery: a narrative review. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2023 Jan 30;17. DOI: 10.1177/17539447231193291
79. Bourget M, Pasquie M, Charbonneau, Bonnet E. Comparable clinical course between coagulase-negative staphylococcal and *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infection* 2022; 50:483–490. DOI: 10.1007/s15010-021-01738-y
80. Lee HA, Wu VCC, Chan YS, Cheng YT, Lee JK, Chu PH, et al. Infective endocarditis after surgical aortic or mitral valve replacement: A nationwide population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Oct; 166(4):1056-1068.e7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.12.027

81. Kahrovic A, Angleitner P, Herkner H, Kocher A, Ehrlich M, Laufer G, et al. Mechanical versus biological valve prostheses for left-sided infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jul 11;62(2):ezac056. DOI: 10.1093/ejcts/ezac056
82. Akowuah EF. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 2003 Mar 1; 89(3):269–72. DOI: 10.1136/heart.89.3.269
83. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Mesa D, Franco M, González E, et al. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol*. 2004 May; 93(9):1185–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.056

10. ANNEXES

10.1 MANUAL DE L'INVESTIGADOR

**PROYECTO ENDOCARDITIS
INFECCIOSA EN 10 HOSPITALES
DE BARCELONA (2009-2018)**

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Barcelona, junio 2019

VARIABLES A ANALIZAR

1. Identificación del paciente

VARIABLES que nos van a permitir identificar a los pacientes (evitar duplicidades, etc), saber origen de adquisición de la endocarditis, el microorganismo responsable y si se realizó ecocardiografía:

Hospital de procedencia (seleccionar hospital en el desplegable) *columna B Excel*

Número de caso: cada centro numerará sus casos por orden cronológico

Fecha de ingreso en hospital de procedencia (dd-mm-aa)

Traslado a Hospital Clínic: codificar si, no u otro hospital

Fecha de consulta a Hospital Clínic (dd-mm-aa)

* si no se comentó, dejar casilla vacía*

Fecha de traslado a Hospital Clínic (dd-mm-aa)

* si no se procedió a traslado, dejar casilla vacía*

Edad del paciente en el episodio (codificado en años)

Género (hombre o mujer)

Lugar de adquisición, se definen las categorías como:

- *Comunidad*: Infección adquirida previa al ingreso y/o que aparece en las primeras 48horas del mismo.

- *Nosocomial*: Infección adquirida tras más de 48 horas de ingreso en hospital

- *Nosohusial* (asociada al sistema sanitario): Infección adquirida tras contacto reciente con la asistencia sanitaria:

* Ingreso superior a 24 horas en hospital de agudos en los últimos 3 meses

* Tratamiento intravenoso domiciliario o en Hospital de Día, cuidados domiciliarios especializados o hemodiálisis en los últimos 30 días

* Residentes en centros de crónicos o residencias sociosanitarias

- *Desconocido*

Microorganismo-Grupo (seleccionar categoría en el desplegable) *columna A de Excel*

Microorganismo-Etiología (especificar microorganismo de la categoría anterior, si procede)

Microorganismo-Resistencia (si procede) *columna G de Excel*

Ecocardiograma (se especifica si se hizo o no y si fue transtorácico y/o transesofágico)

* Si están los dos realizados, codificar solo ETE *

2. Tipos de válvulas afectadas

Codificar si o no a las tres opciones (nativa, protésica biológica y protésica metálica)

3. Localización

Codificar si o no a las diferentes opciones (TAVI, aórtica, mitral, tricúspide, pulmonar)

Codificar numéricamente en caso que se trate de MCP, DAI o TRICAMERAL

Codificar (en meses) tiempo de colocación de prótesis o de dispositivo

4. Comorbilidades previas (basado en índice de comorbilidad de Charlson)

Como predictor de mortalidad al año en función de las patologías crónicas asociadas

Charlson: calcular el índice utilizando el siguiente link:

<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

Codificar si o no en cada patología (se anotan algunas consideraciones):

EPOC → si en historia clínica consta como antecedente (cualquier clase GOLD 2-4)

Enfermedad coronaria

→ solo si existe historia de cardiopatía isquémica previa (angina, infarto, revascularización)

Insuficiencia cardíaca (cualquier clase NYHA II-IV)

Diabetes mellitus SIN afectación orgánica (tanto con hipoglucemiantes como con insulina)

Diabetes mellitus CON afectación orgánica (retinopatía, nefropatía, cardiopatía, etc)

Neoplasia NO metastásica

→ se excluyen las neoplasias de hace > 5 años y pacientes libres de enfermedad.

Neoplasia metastásica (tumor de órgano sólido)

Insuficiencia renal crónica

→ moderada (FG 30-59mL/min; estadio III) o severa (FG <30mL/min; estadios IV-V)

Hemodiálisis

Enfermedad cerebrovascular

→ solo si existe historia de ICTUS (tanto isquémico [incluyendo AIT] como hemorrágico)

Enfermedad vascular periférica

→ Incluye aneurismas aórticos > 6cm

Demencia de cualquier tipo

Enfermedad del tejido conectivo

Hepatopatía crónica leve, moderada o cirrosis sin ninguna descompensación

Cirrosis hepática con alguna descompensación.

Embolia sistémica (no territorio SNC) previa

Leucemia

Linfoma

VIH-SIDA, clasificar como: no, VIH sin criterios de Sida; VIH con criterios de Sida.

UDVP (Usuario Drogas Vía Parenteral) activo al ingreso.

→ se excluyen los pacientes en programa de metadona.

5. Complicaciones al diagnóstico o durante el seguimiento

En base a los hallazgos ecocardiográficos indicar los valores de los siguientes variables:

Regurgitación

Estenosis

Vegetación, codificando además el tamaño en milímetros.

→ en caso de no constar el tamaño en el informe ecocardiográfico, dejar en blanco

Presencia de absceso

Fístula intracardiaca

** si hay más de una válvula afecta, se podrán los datos peores **

Complicaciones clínicas:

Insuficiencia cardíaca (estratificado de menos a más severidad)

Infarto de miocardio

Bacteriemia persistente (definida como HHCC positivos a ≥ 7 días desde antibioticoterapia óptima)

Embolización a SNC

Hemorragia cerebral

Embolización sistémica → en caso afirmativo, especificar localización

Insuficiencia renal aguda

→ La insuficiencia renal aguda se definió como creatinina plasmática superior a 1,4 mg/dL en pacientes con creatinina basal normal y en pacientes con insuficiencia renal crónica, el empeoramiento del aclaramiento de creatinina inicial o creatinina plasmática en un 25% o superior.

6. Tratamiento antibiótico

Tratamiento definitivo

→ se codificará el tratamiento final (una vez conocidos los HC si los hay)

Duración (días)

→ solo se anotarán los días de tratamiento definitivo

→ si el tratamiento empírico también es de primera línea para el microorganismo (aunque sea diferente al tratamiento definitivo, debería contar también)

Tratamiento domiciliario (TADE): codificar si o no

7. Evolución hospitalaria

Indicación de cirugía → si “a priori” tiene indicación de cirugía

Motivo de cirugía *columna E Excel*

Motivo de NO cirugía *columna F Excel*

Cirugía

Tipo de cirugía (protésicas = mecánicas; biológicas = bioprótesis; homoinjerto = homoinjerto; otras = poner las TAVI y otras cirugías como reparación mitral, etc. aquí.

Fecha de cirugía (dd-mm-aa)

Éxito en el ingreso

Fecha del éxito (dd-mm-aa)

Causa del éxito (especificar causa)

8. Seguimiento al año

Cirugía

Tipo de cirugía (protésicas = mecánicas; biológicas = bioprótesis; homoinjerto = homoinjerto; otras = poner las TAVI y otras cirugías como reparación mitral, etc. aquí.

Fecha de cirugía (dd-mm-aa)

Recidiva/reinfección

Recidiva: endocarditis causada por el mismo microorganismo en < 180 días tras finalización antibiótico

Reinfección: endocarditis causada por un microorganismo distinto en cualquier momento o por el mismo microorganismo > 180 días tras finalización antibiótico

Fecha (dd-mm-aa)

Éxito al año

Fecha del éxito (dd-mm-aa)

Causa del éxito (especificar causa)

9. (¹⁸F) FDG/PET-TC

Si se realizó o no

Centro donde se realiza

Fecha de realización

Codificación: No realizado, Si realizado y positivo, Si realizado y negativo

10. Comentario clínico

Indicar de forma breve si hay algún comentario destacable.

10.2 ARTICLE PUBLICAT

Calzado S, Hernandez-Meneses M, Llopis J, Boix-Palop L, Dietl B, Calbo E, Andrés M, García X, Agustí C, Dorca E, Tricas JM, Díez de los Ríos J, Cuquet J, Cárdenas A, Roca JM, Ortiz M, Caresia AP, Guillamon L, Quintana E, Ambrosioni J, Gasch O, Miró JM and Central Catalonia 10 Endocarditis Teams (CC10ET). *The hidden side of infective endocarditis: Diagnostic and management of 500 consecutive cases in non cardiac surgery centers (2009-2018)*. *Surgery* 2023; 174: 602e610. DOI: 10.1016/j.surg.2023.04.061. PMID: 37321885.

Factor d'impacte 3.2



The hidden side of infective endocarditis: Diagnostic and management of 500 consecutive cases in noncardiac surgery centers (2009–2018)

Sonia Calzado, MD^a, Marta Hernández-Meneses, MD^b, Jaume Llopis, PhD^c, Lucía Boix-Palop, MD^d, Beatriz Dietl, MD^d, Esther Calbo, MD, PhD^d, Marta Andrés, MD^e, Xelo García, MD^e, Carme Agustí, MD^f, Esther Dorca, MD^f, José M. Tricas, MD^g, Javier Díez de los Ríos, MD^h, Jordi Cuquet, MDⁱ, Antonio Cárdenas, MD^j, Juan Manuel Roca, MD^k, María Ortiz, MD, PhD^k, Ana Paula Caresia, MD, PhD^a, Laura Guillamon, MD^a, Eduard Quintana, MD, PhD^b, Juan Ambrosioni, MD, PhD^{b,l}, Oriol Gasch, MD, PhD^{a,*}, José M. Miró, MD, PhD^{b,l}, and Central Catalonia 10 Endocarditis Teams (CC10ET)¹

^a Department of Infectious Diseases, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain

^b Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Spain

^c Department of Genetics, Microbiology, and Statistics, Faculty of Biology, University of Barcelona, Spain

^d Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

^e Department of Internal Medicine, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, Spain

^f Department of Internal Medicine, Hospital de Sant Celoni, Barcelona, Spain

^g Department of Internal Medicine, Fundació Sanitària Mollet, Barcelona, Spain

^h Department of Internal Medicine, Hospital de Vic, Barcelona, Spain

ⁱ Department of Internal Medicine, Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain

^j Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Spain

^k Department of Internal Medicine, Hospital Plató, Barcelona, Spain

^l CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 27 April 2023

Available online 14 June 2023

ABSTRACT

Background: We aimed to describe infective endocarditis cases from noncardiac surgery centers, as current knowledge on infective endocarditis is derived mostly from cardiac surgery hospitals.

Methods: An observational retrospective study (2009–2018) was conducted in 9 noncardiac surgery hospitals in Central Catalonia. All adult patients diagnosed with definitive infective endocarditis were included.

Sonia Calzado and Marta Hernández-Meneses contributed equally.

* Reprint requests: Oriol Gasch, Infectious Diseases Service, Hospital Parc Taulí, Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain.

E-mail address: ogasch@tauli.cat (O. Gasch);

Twitter: @GaschOriol_Inf

¹ Central Catalonia 10 Endocarditis Teams (CC10ET) members: Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain: Jose M. Miró, Juan Ambrosioni, Marta Hernández-Meneses, Adrian Téllez, Juan M. Pericàs, Anders Dahl, Asuncion Moreno, Sergi Aguilar, Alba López (Infectious Diseases Service); Cristina García de la Mària, María Alejandra Cañas-Pacheco, Javier García-González (Experimental Endocarditis Laboratory); Manel Almela, Yuliya Zboromyrska, Climent Casals, Francisco-Javier Morales, Jordi Bosch, Francesc Marco, Jordi Vila (Microbiology Service); Eduard Quintana, Elena Sandoval, Juan C. Paré, Carlos Falces, Daniel Pereda, Ramon Cartañá, Salvador Ninot, Manel Azqueta, Marta Sitges, Barbara Vidal, José L. Pomar, Manuel Castella, José M. Tolosana, Anders Regueiro, José Ortiz (Cardiovascular Institute); Guillermina Fita, Irene Rovira (Anesthesiology Department); Andrés Perissinotti, David Fuster (Nuclear Medicine Department); Jose Ramirez, (Pathology Department); Mercè Brunet (Toxicology Service); Dolores Soy (Pharmacy Service); Pedro Castro (Intensive Care Unit); David Nicolás (OPAT) and Jaume Llopis (Department of Genetics, Microbiology and Statistics, Faculty of Biology, University of Barcelona); Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain: Sonia Calzado, Oriol Gasch, Aina Gomila-Grange, Marc Pedrosa (Infectious Diseases Service); Marina Alguacil, Isabel Sanfeliu (Microbiology Service); Eva Guillaumet, Laura Guillamon (Cardiology Service); Ana Paula Caresia (Nuclear Medicine Department) and Emilio Díaz (Intensive Care Unit); Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona, Spain: Lucía Boix-Palop, Beatriz Dietl, Laura Gisbert, Esther Calbo (Infectious Diseases Service); Mariona Xercavins (Microbiology Service, CatLab); Sonia Ibars (Cardiology Service) and Josep Trenado (Intensive Care Unit); Hospital Universitari de Vic, Barcelona, Spain: Javier Díez de los Ríos, Esteban Alberto Reynaga (Internal Medicine Service); María Navarro, Anna Vilamala (Microbiology Service); Silvia Montserrat and Rocío Robles (Cardiovascular Institute, Cardiology Service); Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain: Jordi Cuquet (Infectious Diseases Service), Itziar Arrieta, Núria Costa (Internal Medicine Service), Carmina Martí, Ángeles Pulido (Microbiology Service), Montserrat Ayats (Cardiology Service), Pau Garro, Xavier Esquirol (Intensive Care Unit) and Marco A. Bustamante (Emergency Service); Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Spain: Montserrat Sanmartí, Antonio Cárdenas and Gloria García (Internal Medicine Service); Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, Spain: Marta Andrés, María Consuelo García (Infectious Diseases Service) and Virginia Plasencia (Microbiology Service, CatLab); Hospital de Sant Celoni, Barcelona, Spain: Carme Agustí Hanacek and Esther Dorca (Internal Medicine Service); Hospital Plató, Barcelona, Spain: María Ortiz (Internal Medicine Service) and Juan Manuel Roca (Cardiology Service); Fundació Sanitària Mollet, Barcelona, Spain: José Maria Tricas, Elisabet Mauri (Infectious Diseases Service), Isabel Romeo (Cardiology Service) and Rosa Vidal-Galve (Microbiology Service).

Transferred and nontransferred cohorts were compared, and a logistic regression model was used to ascertain the prognostic factors.

Results: Overall, 502 infective endocarditis episodes were included: 183 (36.5%) were transferred to the cardiac surgery center, whereas 319 were not, with (18.7%) and without (45%) surgical indications. Cardiac surgery was performed in 83% of transferred patients. In-hospital (14% vs 23%) and 1-year (20% vs 35%) mortality rates were significantly lower in transferred patients ($P < .001$). Among the patients not undergoing cardiac surgery despite an indication, 55 (54%) died within 1 year. The multivariate analysis identified the following independent predictive factors for in-hospital mortality: *Staphylococcus aureus* infective endocarditis (odds ratio: 1.93 [1.08, 3.47]), heart failure (odds ratio: 3.87 [2.28, 6.57]), central nervous system embolism (odds ratio: 2.95 [1.41, 5.14]), and Charlson score (odds ratio: 1.19 [1.09, 1.30]), whereas community acquisition (odds ratio: 0.52 [0.29, 0.93]), cardiac surgery (odds ratio: 0.42 [0.20, 0.87]), but not transfer (odds ratio: 1.23 [0.84, 3.95]) were identified as protective factors. One-year mortality was associated with *S. aureus* infective endocarditis (odds ratio: 1.82 [1.04, 3.18]), heart failure (odds ratio: 3.74 [2.27, 6.16]), and Charlson score (odds ratio: 1.23 [1.13, 1.33]), whereas cardiac surgery (odds ratio: 0.41 [0.21, 0.79]) was identified as a protective factor.

Conclusion: Patients not transferred to a referral cardiac surgery center have a worse prognosis compared to those ultimately transferred, as cardiac surgery is associated with lower mortality rates.

© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a worrisome disease with an estimated incidence of 3.4 cases per 100,000 person-years in Spain¹ (around 1,600 episodes/year). Current knowledge of its characteristics is derived from large international cohorts. The International Collaboration on Endocarditis cohort (ICE)² reported 2,781 episodes diagnosed from 2000 to 2005, and, more recently, the European Infective Endocarditis Registry (EURO-ENDO)³ provided information on 3,116 episodes diagnosed between 2016 and 2018. These and other cohort studies^{1,4,5} show significant trends in the epidemiology and clinical characteristics of IE. First, these patients are older and have more comorbidity. Second, health care-associated IE and episodes affecting prosthetic valves or cardiac implantable electronic devices (CIEDs) are more frequent. Third, there is an upward trend in IE caused by enterococci or staphylococci.⁶ Last, nuclear image techniques (eg, 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [(¹⁸F) FDG-PET/CT]) have become useful diagnostic tools.^{7,8}

It is noteworthy that information on IE compiled by international registries is derived mostly from the cardiac-surgery-center case history. Approximately 40% of patients (42.2% in ICE) in international registers were transferred from community centers not equipped for cardiac surgery.² However, a significant proportion of patients diagnosed with IE will never reach the referral centers. Therefore, our current knowledge of IE is, at best, partial because the information from episodes managed at community noncardiac surgery centers is not made available to international cohorts. Hence, it is difficult to establish an overview of this infection. Indeed, as has been recently pointed out,⁹ this is the leading limitation of the cohorts.

Recent population-based studies of IE exclusively in noncardiac surgery centers are lacking, with the exception of small, single-center studies.¹⁰

The main objective of this study is to describe the epidemiological and clinical characteristics of IE diagnosed in noncardiac surgery centers and to compare the clinical characteristics, management, and outcomes between patients who were transferred to cardiac surgery centers and those who were not.

Material and methods

Setting

An observational retrospective study was conducted at 9 noncardiac surgery centers in Central Catalonia (ie, Hospital

Universitari Parc Taulí, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Hospital Universitari de Vic, Hospital General de Granollers, Hospital Universitari Sagrat Cor, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Sant Celoni, Hospital Plató, and Fundació Sanitària de Mollet), providing health services to 1,477,314 inhabitants. All have a multidisciplinary endocarditis team composed of either infectious diseases or internal-medicine specialists and microbiologists, although the availability of cardiology services and intensive-care units varies. Nuclear medicine specialists are available in only 1 center, but the other centers can refer their patients to it for (¹⁸F) FDG-PET/CT. Only the referral center (Hospital Clinic of Barcelona) has a Cardiovascular Surgery Department with 24/7 operative availability, and its cardiac surgery theater meets the characteristics included in the definition of the Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons.¹¹ IE management was decided by the Endocarditis Team of each center, according to the current guidelines.¹²

Hospital Clinic of Barcelona is the referral cardiac surgery center. All potential transferees with IE were discussed prospectively at a multidisciplinary meeting with the Endocarditis Team from each center. All indications, or otherwise, for surgery were agreed upon in each center. In case of doubt, at any time, the case could be discussed with the Hospital Clinic Endocarditis Team. Finally, only patients considered to have a surgical indication were transferred.¹³

All consecutive adult patients diagnosed with IE between 2009 and 2018 at participating centers were included in the study. A standardized case record form was retrospectively completed, gathering information from inpatient electronic medical records. Clinical and demographic data, therapy, and outcomes were recorded.

Definitions and variables

The Modified Duke Criteria¹⁴ and European Society of Cardiology 2015 modified criteria¹¹ were used to diagnose IE.

Clinical characteristics

The Modified Charlson Score¹⁵ was used to assess patient morbidities. Acquisition of IE was classified, according to the Friedman criteria,¹⁶ as community, in-hospital acquired, or health care-related IE. The following systemic complications were recorded: heart failure, central nervous system (CNS) complications, systemic embolism, and acute renal failure.

Microbiological studies

Blood cultures were extracted following the recommended methodology.^{17–20} Microorganism identification was performed using MALDI-TOF or phenotypic identification through biochemical tests, according to the center. Antibiotic susceptibility was studied using the microdilution method, as recommended by European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing.²¹ Serological tests for *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, and *Bartonella* spp. were performed in cases with negative blood culture, as recommended.¹²

Image studies

Findings from echocardiography were recorded (ie, affected valve, type of infection [native/prosthetic or CIED], presence and degree of regurgitation or stenosis, vegetation size, and presence of local extension with abscess or fistula).¹² An (¹⁸F) FDG-PET/CT was performed in some patients according to published recommendations.^{9,22,23}

Management

Definitive antibiotic therapy, length of treatment, indication for surgery according to the 2009 and 2015 European Society of Cardiology guidelines,^{24,12} valve surgery, cause of surgery rejection, and use of outpatient parenteral therapy were recorded.

Outcomes

Persistent bacteremia was defined as positive blood cultures yielding the causative microorganism after 7 days of effective antibiotic therapy. Relapse was defined as the isolation of the same microorganism in blood cultures within 180 days after the end of antibiotic treatment. Reinfection was defined as a new episode of IE caused by a different microorganism or the same microorganism after at least 180 days after the end of antibiotic treatment. Cardiac surgery and mortality were classified into 2 categories: in-hospital and 1-year mortality.

Statistical analysis

The incidence of definitive IE was obtained by dividing the total number of episodes by 1,477,314 (ie, the number of inhabitants in our health region. A 95% CI was estimated to assess the incidence across Catalonia, which counts 7,000,000 inhabitants.

Continuous variables were reported as median and IQR and compared using Student's *t* test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Categorical data were reported as numbers and percentages and compared using the χ^2 analysis. Survival analysis was performed by Kaplan–Meier analysis. Risk factors for in-hospital and 1-year mortality were analyzed using a logistic regression model with comparisons reported with odds ratios (ORs) with 95% CIs. Statistical analyses were performed using Stata statistical package version 14 (StataCorp, LLC, College Station, TX).

Ethical approval

The Ethics Review Board of the Hospital Clinic approved the implementation of this study (ERB no.: HCB/2018/0538, 21 Dec 2018). The requirement for informed written consent was waived, given the retrospective nature of the study. Patient identification was encoded, complying with the requirements of the Organic Law on Data Protection 15/1999.

Results

A total of 502 patients were diagnosed with IE throughout the whole study period, with a global incidence of 3.5 episodes/100,000 inhabitants (95% CI [3.45–3.56]), which represented 0.52 episodes/1,000 hospital admissions (95% CI [0.45–0.59]).

Description of IE episodes diagnosed in noncardiac surgery hospitals

Overall, 345 (69%) were male, with a median age of 72 years (IQR: 60–80) and a median Charlson index of 5 (IQR: 3–7) (Table I). There were 404 (80%) episodes of IE acquired in the community. Native valve endocarditis represented 72% of cases, with the aortic valve being the most frequently affected (54%) (Table II).

Staphylococcus aureus (109 [22%]) and Viridans group streptococci (101 [20%]) were the most frequent causative microorganisms, followed by enterococci (71 [14%]), coagulase-negative staphylococci (56 [11%]), and *Streptococcus gallolyticus* (50 [10%]) (Table II).

In addition to a transthoracic study, transesophageal echocardiography (TEE) was performed in 330 (66%) patients. Severe regurgitation was observed in 156 (31%) episodes, valve vegetations were identified in 375 (75%) with a median size of 9 mm (IQR: 6–14 mm), and abscesses were observed in 60 (12%) (Table II). An (¹⁸F) FDG-PET/CT scan was performed in 59 (12%) patients. Extra-cardiac complications were diagnosed in 369 (73%) patients, with the most frequent being systemic embolism (136 patients, 27%), followed by neurologic events in 74 patients (61 [12%] CNS embolisms and 13 [3%] CNS hemorrhages) and acute renal failure in 159 (32%) patients. During follow-up, 6 patients (1%) were diagnosed with relapse, and 11 (2%) presented reinfection (Table III).

Among the whole cohort, cardiac surgery was indicated in 240 (48%) patients, but it was ultimately performed in only 139 (28%). When contraindicated, the most frequent reasons were poor surgical prognosis (35 [15%] patients) and poor prognosis regardless of surgery (26 [11%] patients) (Table III and Supplementary Figure S1). In-hospital mortality was 19.5% (98/502), and 1-year mortality was 29.7% (139/468).

Comparison of transferred to cardiac surgery referral center versus nontransferred cohorts

Overall, 183 patients (36.5%) were transferred to the cardiac surgery center, and 319 (63.5%) were not. Differences between these 2 cohorts were observed (Table I). Nontransferred patients were older, had more comorbidities, and were more frequently female than transferred patients. A lower proportion of nontransferred patients had aortic involvement (49% vs 63%), mechanical prosthetic heart valve (6.6% vs 12.6%), or CIED (5.3% vs 11%) infection ($P < .05$). Also, *S. aureus* was the most frequent causative agent in nontransferred patients compared with transferees (25% vs 16%, $P = .011$) (Table II). Compared to transferred patients, nontransferred patients with *S. aureus* IE were older (median age: 69.0 [IQR 55.5–80.0] vs 64.0 [IQR 47.0–75.0] years, $P = .123$) and presented more comorbidities (median Charlson index: 6.0 [IQR 4.0–8.0] vs 4.0 [IQR 2.0–5.0], $P = .01$) and higher in-hospital acquisition (32.5% vs 20.7%, $P = .02$). All kinds of extra-cardiac complications were more frequent in transferred patients.

Cardiac surgery was indicated in 88 (28%) and 152 (83%) nontransferred and transferred patients ($P < .001$), respectively. However, it was finally performed in 139 (28%) of them (2% vs 72%, $P < .001$) (Table III). Notably, 7 patients had their pacemakers extracted without being transferred to the referral center. In-hospital and 1-year mortality of transferred patients was significantly lower than

Table 1
Demographic characteristics and comorbidities of patients diagnosed with infective endocarditis

	Total	Nontransferred	Transferred	P value
Patients, n (%)	502	319	183	
Male, n (%)	345 (68.7)	204 (64)	141 (77)	.002
Age (y), median (IQR)	72 (60–80)	76 (65–83)	67 (54–75)	< .001
Charlson index, median (IQR)	5 (3–7)	5 (3–7)	3 (2–5)	< .001
Comorbidities				
COPD, n (%)	91 (18.1)	65 (20.4)	26 (14.2)	.072
Coronary disease, n (%)	78 (15.5)	54 (16.9)	24 (13.1)	.243
Heart failure, n (%)	111 (22.1)	78 (24.5)	33 (18)	.085
Diabetes mellitus without organic involvement, n (%)	102 (20.3)	66 (20.7)	36 (19.7)	.784
Diabetes mellitus with organic involvement, n (%)	38 (7.6)	31 (9.7)	7 (3.8)	.007
Solid nonmetastatic malignancy, n (%)	59 (11.8)	46 (14.1)	14 (7.7)	.020
Solid metastatic malignancy, n (%)	12 (2.4)	11 (3.4)	1 (0.5)	.013
Leukemia, n (%)	2 (0.4)	2 (0.6)	0 (0)	.157
Lymphoma, n (%)	6 (1.2)	6 (1.9)	0 (0)	.014
Chronic kidney disease, n (%)	90 (17.9)	71 (22.3)	19 (10.4)	< .001
Hemodialysis, n (%)	18 (3.6)	14 (4.4)	4 (2.2)	.163
Cerebrovascular disease (%)	67 (13.3)	42 (13.2)	25 (13.7)	.876
Dementia, n (%)	28 (5.6)	25 (7.8)	3 (1.6)	.001
Peripheral vascular disease, n (%)	33 (6.6)	25 (7.8)	8 (4.4)	.105
Connective tissue disease, n (%)	20 (4)	12 (3.8)	8 (4.4)	.742
Chronic liver disease, n (%)	42 (8.4)	31 (9.7)	11 (6)	.126
Compensated cirrhosis, n (%)	25 (5)	18 (5.6)	7 (3.8)	.344
Decompensate cirrhosis, n (%)	6 (1.2)	5 (1.6)	1 (0.5)	.248
Previous embolism systemic (no CNS), n (%)	10 (2)	6 (1.9)	4 (2.2)	.818
HIV infection, n (%)	12 (2.4)	12 (3.8)	0 (0)	< .001
AIDS, n (%)	2 (0.4)	2 (0.6)	0 (0)	.157
IDU on admission, n (%)	12 (2.4)	12 (3.8)	0 (0)	< .001

AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV, human immunodeficiency virus; IDU, intravenous drug user; non-CNS, not central nervous system.

that of nontransferred patients (14% vs 23%, $P = .008$; 20% vs 35%, $P < .001$, respectively).

Comparison of cohorts regarding surgical indication and performance

Among the 319 (63.5%) nontransferred patients, 88 (28%) had surgery indicated, compared to 231 (72%) who did not. Differences between these 2 cohorts were observed (Table 4), with mitral and CIED involvement being more frequent among nontransferred patients with surgical indication. The most frequent reasons to indicate surgery were uncontrolled infection (50.6%), heart failure (11.5%), prosthetic valve IE (11.5%), and repeated embolic events (8%). The most frequent reasons to reject surgery were unacceptable surgical risk (35%), the severity of comorbidities (26%), and satisfactory evolution with medical treatment (10%).

Notably, in-hospital and 1-year mortality of transferred patients (14% [95% CI 9.1–19.5] and 20% [95% CI 14.2–27.1]) were similar to those of nontransferred patients not indicated for surgery (15% [95% CI 11.5–21.4, $P = .591$] and 27% [95% CI 21.6–33.8; $P = .095$]), respectively, and significantly lower than that of nontransferred patients who were indicated for surgery (43% [95% CI 30.5–51.9] and 49% [95% CI 42.9–64.9], $P < .001$) (Figure 1).

Of the 152 patients transferred with surgical indication, 20 (13%) were ultimately not operated on, whereas 7 (8%) of the 88 patients not transferred despite surgical indication were operated on. All the latter involved IE on a CIED extracted in the diagnosing community center.

In-hospital and 1-year mortality rates for patients without surgical indication, for nonoperated and for operated patients with surgical indication were 16.15% (95% CI 11.59–20.72) and 27.24% (95% CI 21.56–32.91); 43.56% (95% CI 33.70–53.43) and 56.70% (95% CI 46.64–66.76); and 8.82% (95% CI 3.96–13.69) and 13.60% (95% CI 7.47–22.80), respectively. Independent predictive factors for 1-year mortality of patients with surgical indications who were not operated on were heart failure (OR 3.08 [95% CI 1.20–7.91]) and

a higher Charlson index (OR 1.29 [1.08–1.54]). A comparison of these patients according to transfer status to the referral hospital can be found in Supplementary Table S1. Neither in-hospital (43.2% vs 45%), 1-year mortality (56.4% vs 57.9%), nor any other complication differed significantly.

Factors associated with in-hospital and 1-year mortality

In-hospital mortality and 1-year mortality rates were 19.5% (95% CI 16.1–23.2) and 29.7% (95% CI 25.6–34.0), respectively. The multivariate analysis identified the following independent risk factors for in-hospital mortality: *S. aureus* IE (OR: 1.93 [1.08, 3.47]), heart failure (OR: 3.87 [2.28, 6.57]), CNS embolism (OR: 2.95 [1.41, 5.14]), and Charlson score (OR: 1.19 [1.09, 1.30]). Meanwhile, community acquisition (OR: 0.52 [0.29, 0.93]) and cardiac surgery (OR: 0.42 [0.20, 0.87]) were identified as protective factors (Table 5). Identified risk factors for 1-year mortality were *S. aureus* IE (OR: 1.82 [1.04, 3.18]), heart failure (OR: 3.74 [2.27, 6.16]), and Charlson score (OR: 1.23 [1.13, 1.34]), whereas cardiac surgery (OR: 0.41 [0.21, 0.79]) was a protective factor. Transfer was not a protective factor (OR: 1.23 [0.84, 3.95]) (Table 6).

Discussion

This is the first comprehensive multicenter description of IE diagnosed in noncardiac surgery centers, specifically IE in patients with surgical indications who were not transferred to a referral cardiac surgery center. Our findings show significant differences in clinical presentation and outcome when compared to international registers from referral centers, confirming the previously suggested hypothesis that a significant referral bias determines international-cohort descriptions.²⁵ This is, therefore, also a reliable description of the population-based incidence and characteristics of IE. It provides information on IE episodes from noncardiac surgery centers with 1-year follow-up and identifies 3 well-differentiated cohorts: transferred patients (36.5%) and nontransferred patients with

Table II
Microbiology and clinical characteristics of patients diagnosed with infective endocarditis

	Total	Nontransferred	Transferred	P value
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	109 (21.7)	80 (25)	29 (15.6)	.011
MSSA, n (%)	93 (18.5)	67 (21)	26 (14.2)	.049
Coagulase-negative staphylococci, n (%)	56 (11)	33 (10.3)	23 (12.4)	.457
Viridans group streptococci species, n (%)	101 (20)	58 (18.1)	43 (23.4)	.163
Penicillin-resistant, n (%)	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	.317
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	50 (9.9)	37 (11.6)	13 (6.9)	.086
Other <i>Streptococcus</i> , n (%)	32 (6.3)	16 (5)	16 (8.5)	.124
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	64 (12.6)	41 (12.8)	23 (12.4)	.927
Vancomycin-resistant, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	.000
Aminoglycosides-resistant, n (%)	4 (6.25)	3 (1)	1 (0.6)	.722
<i>Enterococcus faecium</i> , n (%)	7 (1.3)	5 (1.5)	2 (1.1)	.647
Vancomycin-resistant, n (%)	1 (14.2)	1 (0.3)	0 (0)	.326
Aminoglycosides-resistant, n (%)	1 (14.2)	0 (0)	1 (0.6)	.317
HACEK group, n (%)	6 (1.2)	2 (0.6)	4 (2.2)	.183
Gram-negative NO-HACEK group, n (%)	13 (2.5)	8 (2.4)	5 (2.4)	.880
Fungi, n (%)	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.4)	.909
Polymicrobial, n (%)	4 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.1)	.599
Negative blood culture, n (%)	40 (7.9)	29 (9)	11 (5.8)	.197
Other, n (%) [*]	23 (4.5)	8 (2.5)	15 (7.8)	.031
Acquisition of infective endocarditis				
Community acquired, n (%)	404 (80.5)	249 (78.1)	155 (84.7)	.060
In-hospital acquired, n (%)	49 (9.8)	35 (11)	14 (7.7)	.207
Health care-related, n (%)	46 (9.1)	33 (10.3)	13 (7.1)	.205
Unknown, n (%)	3 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	.909
Type of endocarditis				
Aortic valve, n (%)	270 (53.8)	155 (48.6)	115 (62.8)	.002
Mitral valve, n (%)	224 (44.6)	138 (43.3)	86 (47)	.419
Tricuspid valve, n (%)	29 (5.8)	21 (6.6)	8 (4.4)	.282
Pulmonary valve, n (%)	3 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.1)	.348
Native valve, n (%)	362 (72.1)	236 (74)	126 (68.9)	.224
Biological prosthetic heart valve, n (%)	70 (13.9)	43 (13.5)	27 (14.8)	.695
Mechanical prosthetic heart valve, n (%)	44 (8.8)	21 (6.6)	23 (12.6)	.034
TAVI, n (%)	3 (0.6)	3 (0.9)	0 (0)	.082
CIEDs, n (%)	37 (7.4)	17 (5.3)	20 (10.9)	.034
Echocardiography				
Transthoracic without transesophageal, n (%)	168 (33.5)	136 (42.6)	32 (17.5)	< .001
Transesophageal, n (%)	330 (65.7)	179 (56.1)	151 (82.5)	< .001
Not performed, n (%)	4 (0.8)	4 (1.3)	0 (0)	.045
Severe regurgitation, n (%)	156 (31.1)	58 (18.2)	98 (53.6)	< .001
Intracardiac abscess, n (%)	60 (12)	16 (5)	44 (24)	< .001
Vegetation size (mm), median (IQR)	9 (6–14)	8 (6–12)	13 (9–17)	< .001
Vegetation >10 mm, %	43.5	28.9	66.7	< .001

CIEDs, cardiac implantable electronic devices; HACEK, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* spp.; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

* Other (n = 23): *Granulicatella adiacens* (5), *Granulicatella elegans* (1), *Gemella morbillorum* (2), *Coxiella burnetii* (2), *Bartonella henselae* (1), *Neisseria meningitidis* (1), *Aerococcus urinae* (1), *Abiotrophia defectiva* (1), *Streptobacillus moniliformis* (1), *Chlamydia pneumoniae* (1), *Mycobacterium chimaera* (1), *Lactobacillus* sp. (1), *Enterococcus durans* (1), *Enterococcus* sp. (2), *Propionibacterium granulosum* (1), unknown (1).

(17.5%) and without (46%) surgical indications. Notably, the mortality of transferred patients was significantly lower than that of nontransferred patients who nevertheless had an indication for surgery.

Similarities and differences with previous population-based studies

Recent population-based information regarding the current incidence of IE is scarce. Previous studies calculated an annual incidence ranging from 1.7 to 11.6 episodes per 100,000 inhabitants.^{26–29} Our study included all the episodes diagnosed in a vast and populous area, enabling an estimation of the current real population incidence of IE and a description of the episodes. Recent population studies performed after 2008 reported incidences of between 3.24 and 4.7 episodes per 100,000 person-years and a transfer rate of 35%. Also, in line with our results, they reported mortality rates between 14% and 26%.^{1,30–32} However, they did not analyze the specific characteristics

of patients diagnosed in noncardiac surgery centers or those not transferred to referral centers despite a surgical indication.

Similarities and differences of patients transferred or not transferred to cardiac surgery hospitals

We have ascertained that patients not transferred were older and had more comorbidities than transferees. However, the transferred cohort did not significantly differ from nontransferred patients without surgical indication. Of note, community acquisition and aortic valve involvement were less frequent in nontransferred patients with a surgical indication in comparison to the other 2 subgroups. On the contrary, *S. aureus* etiology was more frequent in this cohort, as was the increased rate of complications compared to those without surgical indication. However, we observed that none of these patients were finally transferred because they had poor short and medium-term prognoses despite

Table III
Complications, treatment and outcomes of patients diagnosed with infective endocarditis

	Total	Nontransferred	Transferred	P value
Complications				
CHF				
No CHF, n (%)	342 (68.1)	247 (77.4)	95 (51.9)	< .001
Acute pulmonary edema, n (%)	28 (5.6)	8 (2.5)	20 (10.9)	.001
Cardiogenic shock, n (%)	22 (4.4)	10 (3.1)	12 (6.6)	.099
Intracardiac abscess, n (%)	60 (12)	16 (5)	44 (24)	< .001
Other paravalvular complications, n (%)	28 (5.6)	3 (0.9)	25 (13.7)	< .001
Persistent bacteremia, n (%)	29 (5.8)	16 (5)	13 (7.1)	.356
Neurologic events				
Stroke, n (%)	13 (2.6)	6 (1.9)	7 (3.8)	.227
Hemorrhage CNS, n (%)	136 (27.1)	78 (24.5)	58 (31.7)	.085
Non-CNS systemic embolism, n (%)	159 (31.7)	92 (28.8)	67 (36.6)	.076
Acute renal failure, n (%)				
Treatment/outcome				
Indication for surgery, n (%)	240 (47.8)	88 (27.6)	152 (83.1)	< .001
Cardiac surgery not performed, n (%)	101 (20) [*]	81 (25.4) [†]	20 (11.5)	< .001
OPAT, n (%)	95 (18.9)	69 (21.6)	26 (14.2)	.032
In-hospital mortality, n (%)	98 (19.5)	73 (22.9)	25 (13.7)	.008
One-year follow-up [‡]				
Surgical treatment, n (%)	17 (3.4)	11 (3.4)	6 (3.3)	.919
Relapses, n (%)	6 (1.2)	5 (1.6)	1 (0.5)	.248
One-year mortality, n (%)	139 (29.7)	106 (34.9)	33 (20.1)	< .001

CHF, congestive heart failure; CNS, central nervous system; OPAT, outpatient parenteral antibiotic treatment.

* Reasons to preclude surgery (n = 101): patient with poor surgical prognosis (35%), poor prognosis independent of IE (26%), satisfactory evolution with medical treatment (10%), hemodynamic instability due to sepsis (5%), patient or family refusal (4%), unavailability of urgent cardiac surgery (3%), death before surgery (3%), technical complexity (2%), stroke with severe neurological impairment (1%), intracranial hemorrhage (1%), other reasons (7%), and no data (4%).

[†] Includes 7 patients having had pacemakers removed at the community center.

[‡] 34 (6.7%) patients lost to 1-year follow-up.

the firm indication for surgery. Moreover, approximately half of them did not undergo a TEE, as their worse prognosis was probably associated with a less invasive diagnostic approach. This population is scarcely described in previous multicenter studies. We observed that the 1-year follow-up outcomes of transferred patients were similar to those of nontransferred patients without surgical indication.

Similarities and differences with international cohorts

Compared with international registers,^{2,3} transferred patients in our study had a similar age, contrary to nontransferred patients, who were older than those described in the ICE (median 58 years) and EURO-ENDO (median 63 years) cohorts. Moreover, community acquisition was more frequent in our 3 subgroups compared to the ICE (72%) and EURO-ENDO (66%) cohorts, although IE types were similar to those found in these large series. In addition, Viridans streptococci and *Streptococcus gallolyticus* figured in a significantly higher proportion with respect to the percentages observed in the ICE register (17% and 6%) and the EURO-ENDO cohort (12% and 7%). In contrast, *S. aureus* was less frequent than in ICE and EURO-ENDO (both 31%). All these clinical characteristics are consistent with the lower degree of case complexity found in community hospitals compared to referral centers. Regarding complications, heart failure and neurologic events were less frequent, especially in nontransferred subgroups, in contrast to the results from the ICE register (32% and 17%) and the EURO-ENDO cohort (41% and 27%, respectively). Once again, this may be explained by the lower complexity of cases in nonsurgical centers. Unfortunately, the presence of persistent bacteremia is not comparable, as the definitions used in these other studies differ from ours.

Regarding therapeutic management, the rate of surgery indication described in the EURO-ENDO cohort (69%) was far higher than ours, as it was significantly less frequent in nontransferred patients throughout our whole cohort. It is worth noting that

previous population-based studies have described proportions of cardiac surgery quite similar to ours,^{1,30,33} in contrast to the international registries, which reported 48% (ICE) and 51% (EURO-ENDO). In almost all nontransferred episodes, surgery was finally rejected due to risks associated with the pre-morbid situation or the surgery itself. Therefore, as cardiac surgery is a known independent risk factor for mortality in patients with IE,^{34,35} the higher mortality observed in our study in nontransferred patients with surgical indication was expected in line with other series.³⁶ The ICE registry and the EURO-ENDO cohort report in-hospital death rates of 18% and 17%, respectively, reflecting the rates in our cohorts of transferred patients and nontransferred patients without surgical indication.

Prognostic factors for in-hospital and 1-year mortality

Our multivariate analysis identified the Charlson score, in-hospital and health care–related acquisition, *S. aureus* etiology, heart failure, and CNS complications as independent prognostic factors for in-hospital and 1-year mortality, which is similar to previous descriptions.^{2,3,35,37} Regarding therapeutic management, failure to perform surgery when indicated was the main factor predicting a devastating prognosis for transferred and nontransferred patients. The major causes of in-hospital death in those patients were cardiogenic and septic shock, in contrast to a very low proportion of CNS complications.

Study limitations

The main limitation of our study is derived from the retrospective design. However, the homogenous diagnostic and therapeutic management of the Endocarditis Teams in the 9 centers allows us to overcome this issue. It enabled the identification of 3 cohorts of patients differing in terms of indication for surgery and final surgical management at the referral cardiac surgery center.

Table IV

Comparison of transferred and nontransferred of patients diagnosed with infective endocarditis according to indication for surgery (SI)

	Transferred	Nontransferred with SI	P value*	Nontransferred without SI	P value†
Patients, n (%)	183 (36.5)	94 (18.7)		225 (45)	
Male, n (%)	141 (77)	54 (57.4)	< .001	150 (66.7)	.058
Age (y), median (IQR)	67.0 (54–75)	79.0 (68.0–84.5)	< .001	75.0 (63.0–82.0)	< .001
Charlson index, median (IQR)	3.0 (2.0–5.0)	6.0 (4.0–7.0)	< .001	5.0 (3.0–8.0)	< .001
Community acquired, n (%)	155 (84.7)	65 (69.1)	.004	184 (81.8)	.419
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	29 (15.8)	27 (28.7)	.011	53 (23.6)	.098
MSSA, n (%)	26 (14.2)	20 (21.3)	.173	47 (21)	.128
Coagulase-negative staphylococci, n (%)	23 (12.6)	11 (11.7)	.769	22 (9.7)	.519
Viridans group streptococci species, n (%)	43 (23.5)	14 (14.9)	.087	44 (19.6)	.442
<i>Streptococcus gallolyticus</i> , n (%)	13 (7.1)	11 (11.7)	.124	26 (11.6)	.228
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	23 (12.6)	13 (13.8)	.987	28 (12.4)	.920
Native IE, n (%)	126 (68.9)	65 (69.1)	.908	175 (76)	.197
Biological prosthetic heart valve, n (%)	27 (14.8)	11 (11.7)	.433	32 (14.2)	.916
Mechanical prosthetic heart valve, n (%)	23 (12.6)	6 (6.4)	.142	15 (6.7)	.119
TAVI, n (%)	0 (0)	0 (0)		3 (1.3)	.082
CIEDs, n (%)	20 (10.9)	10 (10.6)	.912	7 (3.1)	.025
Aortic valve, n (%)	115 (62.8)	40 (42.6)	< .001	115 (51.3)	.076
Mitral valve, n (%)	86 (47)	46 (49)	.631	92 (41)	.312
Vegetation size (mm), median (IQR)	13.0 (9.0–17.0)	8.0 (6.0–13.0)	< .001	8.0 (6.0–11.5)	< .001
Vegetation >10 mm,%	86 (66.7)	20 (34.5)	< .001	39 (26.9)	< .001
Intracardiac abscess, n (%)	44 (24)	12 (12.8)	.041	4 (1.8)	.002
Intracardiac fistula, n (%)	25 (13.7)	3 (3.2)	.008	0 (0)	< .001
CHF, n (%)	88 (48)	28 (29.8)	.009	44 (19.5)	< .001
Acute pulmonary edema and cardiogenic shock, n (%)	32 (17.4)	18 (19.1)	.414	0 (0)	< .001
CNS embolism, n (%)	34 (18.6)	15 (16)	.751	12 (5.3)	.003
Systemic embolism, n (%)	58 (31.7)	27 (28.7)	.570	51 (22.7)	.124
Acute renal failure, n (%)	67 (36.6)	36 (38.3)	.883	56 (25)	.061
Persistent bacteremia, n (%)	13 (7.1)	6 (6.4)	.650	10 (4.4)	.447
Indication of surgery, n (%)	152 (83.1)	94 (100)	< .001	0 (0)	
Cardiac surgery performed, n (%)	132 (72.1)	7 (7.4)	< .001	0 (0)	
OPAT, n (%)	26 (14.2)	10 (10.6)	.506	59 (26.2)	.016
In hospital mortality, n (%)	25 (13.7)	40 (42.6)	< .001	33 (14.7)	.591
One-year mortality, n (%)	33 (20.1)	46 (49)	< .001	60 (26.7)	.095

CIED, cardiac implantable electronic device; CHF, congestive heart failure; CNS, central nervous system; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; IE, infective endocarditis; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; OPAT, outpatient parenteral antibiotic treatment.

* Comparison of transferred patients versus nontransferred patients with indication of surgery.

† Comparison of transferred patients versus nontransferred patients without indication of surgery.

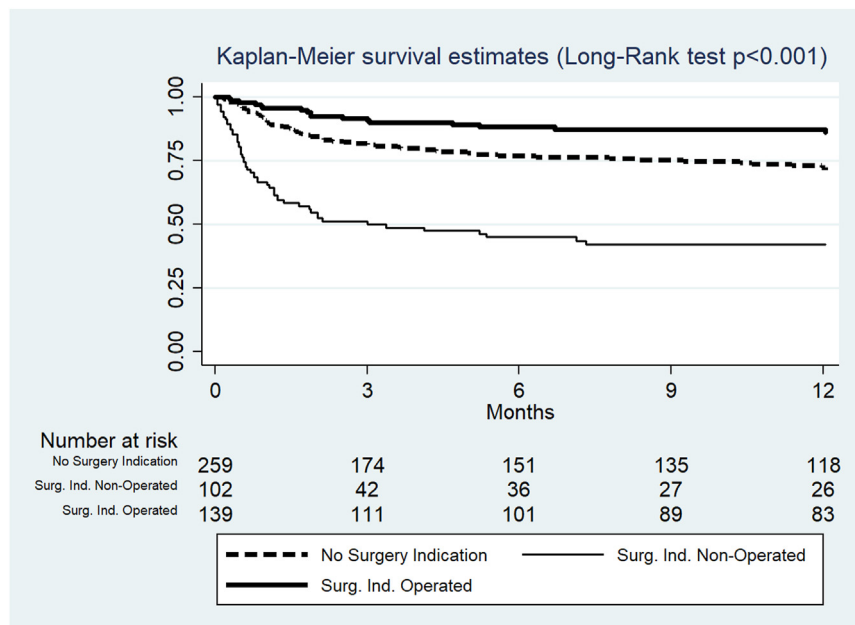


Figure 1. One-year survival analysis of patients with IE according to surgical indication (SI) and performance. Survival curves of patients with SI who were operated (bold line), patients with SI who went unoperated (thin line), and patients without surgical indication (broken line). Below the graph, the number of patients at risk of death per month in the 3 cohorts.

Table V
Risk factors for in-hospital mortality in 497 patients diagnosed with infective endocarditis

Variable	In-hospital death 98 (19.7%)	Alive at discharge* 399 (79.4%)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
			OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Age >70 y, n (%)	69 (70)	206 (52)	2.34	(1.46, 3.77)	< .001			
Charlson index, median (IQR)	6.0 (5.0–8.0)	4.0 (2.0–6.0)	1.22	(1.13, 1.32)	< .001	1.19	(1.09, 1.30)	< .001
Community acquisition, n (%)	65 (67)	334 (84)	0.42	(0.25, 0.69)	.001	0.52	(0.29, 0.93)	.027
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	32 (32)	75 (19)	2.09	(1.28, 3.42)	.003	1.93	(1.08, 3.47)	.027
Heart failure, n (%)	50 (51)	290 (73)	2.66	(1.69, 4.18)	< .001	3.87	(2.28, 6.57)	< .001
CNS embolism, n (%)	18 (18)	44 (11)	1.73	(0.94, 3.19)	.078	2.95	(1.41, 5.14)	.004
Transfer to cardiac surgery center, n (%)	25 (25)	154 (39)	0.54	(0.33, 0.89)	.017			
Surgery, n (%)	13 (13)	124 (31)	0.31	(0.16, 0.58)	< .001	0.42	(0.20, 0.87)	.020

CNS, central nervous system; IE, infective endocarditis.

* 5 patients lost to follow-up.

Table VI
Risk factors for 1-year mortality in 468 patients diagnosed with infective endocarditis

Variable	Death (1-year) 139 (28%)	Alive (1-year)* 329 (66%)	Univariate analysis		Multivariate analysis		
			OR	P value	OR	95% CI	P value
Age >70 y, n (%)	97 (70)	164 (50)	2.46	< .001			
Charlson index, median (IQR)	6.0 (5.0–8.0)	4.0 (2.0–6.0)	1.28	< .001	1.23	(1.13, 1.33)	< .001
Community acquisition, n (%)	101 (73)	276 (84)	0.51	.006			
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	39 (28)	59 (18)	1.78	.015	1.82	(1.04, 3.18)	.035
Heart failure, n (%)	63 (45)	83 (25)	2.46	< .001	3.74	(2.27, 6.16)	< .001
Transfer to cardiac surgery center, n (%)	33 (23)	131 (40)	0.47	< .001	1.23	(0.84, 3.95)	.129
Surgery, n (%)	17 (12)	108 (33)	0.29	< .001	0.41	(0.21, 0.79)	.008

OR, odds ratio.

* 34 patients were lost to follow-up.

Furthermore, we describe significant differences in the episodes of IE diagnosed in noncardiac surgery centers with respect to those diagnosed at referral centers. Of note, the clinical courses, management, and outcomes of the transferred patients were a closer fit for international cohorts than were those of the nontransferred patients. Therefore, further population-based studies similar to this one are still needed to improve our knowledge of IE. Indeed, we must mention the limitation here of the diverse nature of the interventions falling under “operated patients,” particularly with regard to the risk associated with the intervention. This is, however, the first multicenter study of IE diagnosed in community hospitals not providing cardiac surgery, and it is also the first study analyzing the subgroup of patients not transferred despite a surgical indication. Episodes of IE diagnosed by noncardiac surgery hospitals in patients not transferred to a referral cardiac surgery center have specific characteristics that differ from those diagnosed in patients who are finally transferred. Almost one-third of nontransferred patients had surgical indications; thus, their outcomes were very poor compared to patients transferred for cardiac surgical management. Cardiac surgery is a modifiable prognostic factor that, when indicated, may be considered to be part of the optimal management of IE. Therefore, it is essential to establish appropriate protocols between community centers and their referral cardiac surgery hospitals to ensure the optimal management of these patients.

Funding/Support

J.M.M. has received consulting honoraria and/or research grants from AbbVie, Angelini, Contrafect, Cubist, Genentech, Gilead Sciences, Jansen, Lysovant, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, and ViiV Healthcare, outside the submitted work. This article has been carried out in the framework of SC doctoral thesis in Medicine of Universitat Autònoma de Barcelona (Department of Medicine). O.G. received a personal research grant from the “Pla estratègic de recerca i innovació

en salut (PERIS) 2019–2021” (Departament de Salut, Generalitat de Catalunya). This work was supported by the Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). We thank all members of Central Catalonia 10 Endocarditis Teams group (CC10ET group) for their data collection. M.H.M. held a Rio Hortega Research Grant (CM17/00062) from the “Instituto de Salud Carlos III” and the “Ministerio de Economía y Competitividad,” Madrid (Spain) during 2018–2020. J.M.M. received a personal 80:20 research grant from “Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),” Barcelona, Spain, during 2017–2021. This study did not receive any specific grant from any funding agency, commercial, or nonprofit organizations.

Conflict of interest/Disclosure

The authors have no conflicts of interests or disclosures to report.

Supplementary materials

Supplementary materials associated with this article can be found in the online version, at [<https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.04.061>].

References

- 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;70:2795–2804.
- Murdoch 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.
- Habib G, Erba PA, Lung B, et al. on behalf of the EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology, and outcome of infectious endocarditis: results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infectious endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:3222–3232.

4. Yang X, Chen H, Zhang D, et al. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:1277–1286.
5. 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.
6. Fernández-Hidalgo N, Tornos P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:728–733.
7. San S, Ravis E, Tessonier L, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1031–1040.
8. 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;132:1113–1126.
9. Miró JM, Ambrosioni J. Infective endocarditis: an ongoing global challenge. *Eur Heart J*. 2019;1–4.
10. Capilla E, Poyet R, Tortat A-V, et al. Endocardite infectieuse: caractéristiques cliniques et pronostic entre 2004 et 2014 dans un hôpital non universitaire. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016;66:87–91.
11. Hardikar A, Skillington P, Shardey G, et al. Guidelines for the establishment of an adult cardiac surgery unit (CSU). *Heart Lung Circ*. 2013;22:699–702.
12. Habib C, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
13. Mestres CA, Paré JC, Miró JM. Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clínic de Barcelona. Organization and functioning of a multi-disciplinary team for the diagnosis and treatment of infective endocarditis: a 30-year perspective (1985–2014). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:363–368.
14. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–638.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
16. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;19:791–797.
17. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:513–520.
18. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares*. 2017.
19. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486.
20. Opota O, Croxatto A, Prod'homme G, et al. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:313–322.
21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth microdilution. EUCAST Discussion Document E.Def 2003, 5.1. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:1–10.
22. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, et al. Prosthetic vascular graft infection: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2007;48:1230–1236.
23. Granados U, Fuster D, Pericas JM, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med*. 2016;57:1726–1732.
24. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. 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;30:2369–2413.
25. Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, et al. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med*. 1990;88:582–588.
26. King JW, Nguyen VQ, Conrad SA. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. *Am J Med Sci*. 1988;295:517–527.
27. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: a 1-year survey. *Eur Heart J*. 1995;16:394–401.
28. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75–81.
29. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988–1990. *Am J Cardiol*. 1995;76:933–936.
30. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, et al. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:48.
31. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230–1239.
32. Raymond W Sy, Kritharided 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;31:1890–1897.
33. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293:3022–3028.
34. 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. *Nature Res*. 2020;10:2690.
35. Varela Barca L, López-Menéndez J, Navas Elorza E, et al. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:435–440.
36. 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 Cardiothor Surg*. 2018;54:860–866.
37. Barca LV, Elorza EN, Fernández-Hidalgo N, et al. Correction to: Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2019;47:897.