



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

TESIS DOCTORAL:

**PRONÓSTICO HOSPITALARIO DE LA  
ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA:  
IMPORTANCIA DE LA CIRUGÍA URGENTE**

Presentada por Ana Revilla Orodea para optar al grado de  
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Javier López Díaz

Dr. José Alberto San Román Calvar





## **AGRADECIMIENTOS:**

A todas las personas que forman y han formado parte del grupo de trabajo en Endocarditis Infecciosa a lo largo de los años. Sin el esfuerzo y la implicación de todos vosotros, ninguno de estos trabajos habría sido posible.

A mis tutores de Tesis: Javier, compañero y amigo y

Alberto, maestro y ejemplo.

A mis padres, por su apoyo incondicional. Sin vosotros no sería la persona que soy hoy.

Y por último, a mis chicos, lo mejor de mi vida.



# INDICE



1.- INTRODUCCION Y CONTENIDO .....	Página 9
1.1.- CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL .....	11
1.2.- SITUACION ACTUAL DEL PROBLEMA.....	13
1.3.- JUSTIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DEL TRABAJO .....	20
2.- PROPÓSITO DEL GRUPO.....	21
3.- HIPOTESIS.....	25
4.- OBJETIVOS GENERALES.....	29
5.- METODOLOGÍA.....	33
5.1.- MARCO DEL ESTUDIO .....	35
5.2.- RECOGIDA DE DATOS / PROTOCOLO DE ACTUACIÓN.....	35
5.3.- GRUPO DE ESTUDIO .....	38
5.4- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
6.- RESUMEN DE LOS TRABAJOS (RESULTADOS) .....	41
6.1 PROGNOSTIC STRATIFICATION OF PATIENTS WITH LEFT-SIDED ENDOCARDITIS DETERMINED AT ADMISSION. Am J Med. 2007;120:369.e1-7 .....	43
6.2- CLINICAL AND PROGNOSTIC PROFILE OF PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS WHO NEED URGENT SURGERY. Eur Heart J. 2007;28:65-71 .....	55
6.3- PRONÓSTICO HOSPITALARIO DE LA ENDOCARDITIS PROTÉSICA TRAS CIRUGÍA URGENTE. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1388- 94 .....	69
7.- LIMITACIONES.....	81
8.- CONCLUSIONES FINALES.....	85

9.- BIBLIOGRAFÍA.....	89
10.- ANEXOS.....	103
ANEXO 1. Definición de términos.....	105
ANEXO 2. Criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa ...	119
ANEXO 3. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa .....	125
ANEXO 4. Cuaderno de recogida de datos .....	131
ANEXO 5. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. Am J Med. 2007;120:369.e1-7 .....	147
ANEXO 6. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. Eur Heart J. 2007;28:65-71 .....	157
ANEXO 7. Pronóstico hospitalario de la endocarditis protésica tras cirugía urgente. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1388-94 .....	167

# **1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO**



## 1.1.- CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL

Esta Tesis Doctoral presenta el resultado de una detallada investigación sobre los factores pronósticos de la endocarditis infecciosa. Se presenta en forma de **compendio de publicaciones**, e incluye tres artículos aparecidos en revistas científicas con elevado factor de impacto. Los artículos incluidos son los siguientes:

### **1.- Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission.**

José Alberto San Román, Javier López, Isidre Vilacosta, María Luaces, Cristina Sarriá, Ana Revilla, Ricardo Ronderos, Walter Stoermann, Itziar Gómez, Francisco Fernández-Avilés.

American Journal of Medicine 2007;120:369.e1-7

#### Índices de calidad:

Índice de impacto año 2007: 4.907 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Medicine, General & Internal* »

Posición: 11/100 tercil 1 y cuartil 1

Año: 2007

Número de citas recibidas: 68

Este artículo analiza cuáles son los factores predictores precoces de mal pronóstico en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda y genera un modelo cuantitativo de estratificación del riesgo.

## **2.- Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery.**

Ana Revilla, Javier López, Isidre Vilacosta, Eduardo Villacorta, María J. Rollán, José R. Echevarría, Yolanda Carrascal, Salvatore Di Stefano, Enrique Fulquet, Enrique Rodríguez, Luis Fiz<sup>†</sup>, José A. San Román

European Heart Journal 2007;28:65-71

### Índices de calidad:

Índice de impacto año 2007: 7.924 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiac and cardiovascular systems* »

Posición: 4/74 tercil 1 y cuartil 1

Año: 2007

Número de citas recibidas: 58

Este artículo analiza en detalle las características clínicas y los factores pronósticos de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente. Se describe su perfil clínico, microbiológico, ecocardiográfico y pronóstico y se analizan los factores predictores independientes de mortalidad en este grupo de pacientes.

## **3.- Pronóstico hospitalario de la endocarditis protésica tras cirugía urgente.**

Ana Revilla, Javier López, Teresa Sevilla, Eduardo Villacorta, Cristina Sarriá, María del Carmen Manzano, Enrique Fulquet, Eduardo Pozo, Pedro Mota, Itziar Gómez, Isidre Vilacosta, José Alberto San Román

Revista Española de Cardiología 2009;62:1388-94

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2009: 2.746 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiac and cardiovascular systems* »

Posición: 34/95 tercil 2 y cuartil 2

Año: 2009

Número de citas recibidas: 6

Este artículo profundiza en el análisis de los pacientes que precisan cirugía urgente, en este caso pacientes con endocarditis protésica izquierda. Describimos su perfil clínico, microbiológico, ecocardiográfico y pronóstico y analizamos los factores predictores de mortalidad en este grupo de pacientes.

## **1.2.- SITUACION ACTUAL DEL PROBLEMA**

La endocarditis infecciosa es una enfermedad inflamatoria caracterizada por un daño endocárdico que afecta principalmente a las válvulas cardiacas y que está provocada por diversos microorganismos, generalmente bacterias y con menor frecuencia por hongos. Cuando fue descrita por primera vez en 1885 por Sir William Osler (1) se trataba de una enfermedad mortal y prácticamente todos los pacientes afectados morían por infección incontrolable. El descubrimiento de los antibióticos mejoró el infausto pronóstico aunque su mortalidad seguía siendo elevada principalmente por insuficiencia cardiaca debida a disfunción valvular secundaria a destrucción del tejido por la infección. La introducción de la cirugía cardiaca supuso un hito en el tratamiento de esta enfermedad y mejoró su pronóstico, aunque inicialmente se realizaba solo en pacientes en los que la infección había sido erradicada con el

tratamiento antibiótico. En 1965 se publicó el primer caso de cirugía cardíaca durante la fase activa de la infección (2), aunque no comenzó a realizarse con asiduidad hasta hace dos décadas. Esta logró mejorar aún más la supervivencia de los pacientes con endocarditis infecciosa.

A pesar de los avances en el diagnóstico de la enfermedad, en la detección de complicaciones y en las técnicas quirúrgicas, el pronóstico de la endocarditis continúa siendo malo, con una mortalidad elevada y que no ha disminuido en las últimas décadas según la mayoría de las series (3,4):

- El trabajo de Ferreiros et al (5) compara las características de la endocarditis infecciosa en varios centros argentinos en 1992-1993 y en 2001-2002. A pesar de una detección más precoz de la enfermedad y un mayor abordaje quirúrgico, la mortalidad se mantiene estable y elevada (24,6%) en el grupo del 2001-2002.
- El metaanálisis de Tleyjeh et al (6) analiza por décadas la evolución de la endocarditis entre 1969 y 2000. Incluye 15 estudios de 15 países distintos que los autores catalogan como metodológicamente correctos (que cumplen una serie de requisitos de calidad), lo que supone un total de 2371 casos de endocarditis. Aunque con varias limitaciones que los autores explican, como la comparación de poblaciones distintas en distintos periodos de tiempo, la mortalidad de la endocarditis permanece elevada a pesar de un aumento en el abordaje quirúrgico de la enfermedad.
- El trabajo de Fernández-Hidalgo (7) incluye 209 casos de endocarditis infecciosa y estudia las diferencias entre los casos asociados a cuidados médicos y los adquiridos en la comunidad. El perfil clínico y pronóstico es peor en los

pacientes con endocarditis asociada a cuidados médicos, con una mortalidad hospitalaria del 45,8%. No obstante, la mortalidad en el grupo de endocarditis comunitarias también es elevada (22%).

- En el trabajo de Correa de Sa (8) se analizan todos los casos de endocarditis infecciosa entre 1970 y 2006 en un condado de Minnesota, EEUU (Olmsted). No encontraron diferencias en los 150 casos analizados en cuanto el tratamiento aplicado a lo largo de los años a los pacientes ni en su pronóstico a corto y largo plazo, manteniéndose la mortalidad estable, en torno al 28%.
- El trabajo de Pérez-Villardón (9) recoge las características de 107 casos de endocarditis infecciosa diagnosticados entre 1996 y 2008 en un hospital de tercer nivel de nuestro país. A pesar de un elevado porcentaje de cirugía durante el ingreso hospitalario (48.6%) la mortalidad continúa siendo elevada (19.6%).
- El trabajo de Hoen et al (10) es uno de los pocos que ha objetivado una disminución de la mortalidad. Se trata de un registro francés que analiza las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, de cirugía y pronósticas todos los casos de endocarditis infecciosa en 6 regiones de Francia en 1999 y las compara con otro registro de 1991. Incluye 390 episodios de endocarditis infecciosa. Los autores observan que la incidencia de la enfermedad no ha aumentado con el tiempo y que la mortalidad ha disminuido significativamente, del 26,6% en 1991 al 16,6% en 1999. También observan un incremento significativo del abordaje quirúrgico del 31,2% al 49,7%, hecho que los autores plantean como causa de la disminución de la mortalidad.
- En un trabajo realizado por nuestro grupo (11) se analizaron 600 casos de endocarditis recogidos consecutivamente en tres centros terciarios. Se realizó un análisis de mortalidad por subgrupos de edad. La mortalidad fue

significativamente más elevada en los pacientes más mayores (>72 años mortalidad del 36%). La mortalidad más baja se observó en el grupo de menor edad (<50 años) que, no obstante, fue del 20%.

- En un trabajo reciente de un grupo chileno que incluye 506 pacientes con endocarditis infecciosa, la mortalidad durante el ingreso hospitalario fue del 26,1%. Los predictores de mala evolución durante el ingreso fueron la infección persistente, el fallo del tratamiento médico y la no realización de cirugía cardíaca.
- (12)

La incidencia de la endocarditis infecciosa se ha mantenido estable en las últimas décadas (10,13-16), entre 15 a 60 casos por millón de habitantes, e incluso está aumentando en algunos grupos poblacionales como las mujeres (8). Clásicamente la valvulopatía reumática era la cardiopatía predisponente más frecuente en los casos de endocarditis y aunque su incidencia ha disminuido drásticamente en los países desarrollados, el aumento de la edad de la población y de otros factores predisponentes como la valvulopatía degenerativa, las prótesis, los dispositivos intracavitarios y las enfermedades que conllevan inmunodepresión, como la insuficiencia renal o la diabetes mellitus, justifican ampliamente que la incidencia de esta enfermedad no haya disminuido y que incluso esté aumentando (5,6,8,11,17).

Según la localización de la infección, los episodios de endocarditis infecciosa se dividen en 3 grupos con unas características demográficas, clínicas y evolutivas completamente diferentes (18):

- **Izquierdas:** afectan al corazón izquierdo (válvulas mitral y/o aórtica)

- **Derechas:** afectan al corazón derecho (principalmente válvula tricúspide)
- **Endocarditis sobre dispositivos intracavitarios** (sobre estructuras introducidas en el sistema vascular: cables de marcapasos o desfibriladores, catéteres de diálisis...)

El pronóstico de la afectación derecha o sobre dispositivo intracavitario es claramente mejor que la izquierda, con una baja mortalidad e incidencia de complicaciones (19-24). Por ese motivo es fundamental separar las endocarditis derechas e izquierdas a la hora de estudiar su perfil y pronóstico. Debido al peor pronóstico y mayor relevancia clínica de las endocarditis izquierdas, los trabajos que conforman la presente Tesis Doctoral se han centrado únicamente en endocarditis que afectan al lado izquierdo del corazón.

El desarrollo de complicaciones y la mortalidad en la endocarditis infecciosa se producen principalmente en la fase hospitalaria de la enfermedad, cuando la infección no está controlada y existe una mayor destrucción de tejidos y complicaciones, por lo que la mayoría de los estudios en endocarditis se han centrado en esta fase de la enfermedad. Por este motivo los trabajos de la presente Tesis Doctoral se central la fase hospitalaria de esta enfermedad. El pronóstico una vez superada la fase hospitalaria está marcado principalmente por las secuelas valvulares que haya dejado la infección aguda y las comorbilidades de los pacientes (diabetes, insuficiencia renal...) (7,9).

La cirugía cardíaca en la endocarditis infecciosa puede plantearse de tres formas según las guías de actuación en Endocarditis Infecciosa (25):

- **Emergente:** en las primeras 24 horas desde que se sienta la indicación de cirugía.
- **Urgente:** realizada en “los siguientes días” desde que se sienta la indicación de cirugía.
- **Electiva:** tras 1-2 semanas de tratamiento antibiótico.

En nuestra opinión, la diferencia entre cirugía emergente y urgente es artificial. La indicación de ambas es similar (una mala evolución clínica con insuficiencia cardiaca grave o refractaria, infección persistente, shock séptico...) y por ello, en el momento en el que se decide que la intervención quirúrgica es necesaria, esta debe realizarse lo antes posible, generalmente en las primeras 24-48 horas. Por este motivo, en nuestros trabajos hemos establecido dos indicaciones de cirugía:

- **Urgente o en fase activa:** realizada antes de la finalización del tratamiento antibiótico debido a un curso clínico desfavorable. Una vez sentada la indicación de cirugía, ésta se realiza lo antes posible (en las primeras 24-48 horas).
- **Electiva:** cirugía reparadora de las secuelas de la enfermedad que se realiza tras la finalización del tratamiento antibiótico.

Está demostrado que la necesidad de cirugía urgente en la endocarditis infecciosa es un importante factor predictor de mortalidad hospitalaria (11,26-28). La mortalidad se incrementa de forma llamativa, de un 10-15% en el caso de cirugía electiva a un 35-45% en los pacientes que precisan cirugía urgente (11,29-34).

También es bien conocido que el pronóstico de los pacientes con afectación protésica es especialmente grave (35,36). Clásicamente se ha considerado de peor

pronóstico que la nativa y conlleva una alta morbimortalidad por la aparición de complicaciones cardiacas o extracardiacas (36-38). En su manejo con frecuencia es necesaria la cirugía cardiaca (26,38-40), muchas veces de manera urgente y numerosos estudios sugieren que el pronóstico de los pacientes con afectación protésica es mejor con un abordaje combinado médico-quirúrgico que con tratamiento antibiótico solo (38,40-43). No obstante, la cirugía en la endocarditis protésica es compleja y conlleva una alta mortalidad, entre el 15 y el 64% según distintas series (26,35,44,45).

En resumen, la endocarditis infecciosa es una enfermedad muy compleja en la que es muy difícil establecer un pronóstico general. El conjunto de las distintas series publicadas dan cifras de mortalidad en torno al 20%-30%, pero suelen incluir formas de endocarditis con pronósticos muy distintos, como derechas e izquierdas o nativas y protésicas. Es por tanto prioritario determinar cuáles son los factores asociados a peor pronóstico en esta enfermedad en sus distintas formas de presentación clínica. Su incidencia mantenida e incluso en aumento y su mal pronóstico a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos justifican suficientemente esta necesidad, que es mayor si cabe en los contextos clínicos en los que se ha demostrado una mayor mortalidad:

- Afectación izquierda
- Fase hospitalaria de la enfermedad
- Cirugía urgente
- Endocarditis protésica

Este sería el primer paso para poder detectar precozmente aquellos pacientes con mayores posibilidades de mala evolución. Posteriormente, estudios que analicen la toma

de medidas de tratamiento agresivas en estos pacientes, como la cirugía cardiaca precoz, podrán dilucidar si se puede mejorar el pronóstico aún sombrío de esta enfermedad.

### **1.3.- JUSTIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DEL TRABAJO**

Los tres trabajos incluidos en la presente Tesis Doctoral siguen una línea de investigación homogénea. Todos ellos:

- Se centran en el estudio de las endocarditis izquierdas.
- Intentan determinar factores determinantes del pronóstico en esta enfermedad.
- Incluyen pacientes en situaciones clínicas que se conoce se asocian a un peor pronóstico:

1. Pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda.
2. Pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda que precisa cirugía urgente.
3. Pronóstico de la endocarditis infecciosa protésica izquierda que precisa cirugía urgente.



## **2.- PROPÓSITO DEL GRUPO**



En 1996 los Servicios de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid y el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital La Princesa de Madrid se unieron por su interés común en el estudio y tratamiento de la endocarditis infecciosa y formaron el “Grupo de Trabajo en Endocarditis Infecciosa”, que tiene como objetivo fundamental mejorar el conocimiento en esta enfermedad a través del análisis de todos los casos atendidos por los tres grupos a lo largo de los años. Con este propósito se decidió iniciar un registro prospectivo multipropósito que incluyera todas las endocarditis infecciosas diagnosticadas y tratadas en estos tres centros. Esto ha dado lugar a uno de los registros de casos de endocarditis infecciosa con mayor número de pacientes del mundo, que a 31 de diciembre de 2013 recoge ya 1249 episodios de esta enfermedad. Este registro ha dado lugar a lo largo de los años a numerosos trabajos científicos sobre diversos aspectos de esta enfermedad, 3 de los cuales son los incluidos en la presente Tesis Doctoral.



### **3.- HIPÓTESIS**



La hipótesis general de esta Tesis Doctoral es que existen factores demográficos, clínicos, analíticos, radiológicos, electrocardiográficos, microbiológicos, ecocardiográficos y evolutivos en la endocarditis infecciosa izquierda que permiten determinar qué pacientes presentarán una mala evolución clínica y que se comportan como predictores independientes de mortalidad.

Cada uno de los trabajos que forman parte de esta Tesis Doctoral tiene una hipótesis de trabajo específica:

- Existen factores demográficos, clínicos, analíticos, radiológicos, electrocardiográficos, microbiológicos y ecocardiográficos obtenidos durante las primeras 72 horas del ingreso hospitalario que están asociados a un mal pronóstico (necesidad de cirugía urgente o mortalidad hospitalaria) en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda.
- Existen factores clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos y evolutivos en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente que se asocian a una mayor mortalidad en estos pacientes.
- Existen factores clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos y evolutivos en los pacientes con endocarditis protésica izquierda que precisan cirugía urgente que se asocian a una mayor mortalidad en estos pacientes.



## **4.- OBJETIVOS GENERALES**



El objetivo general de los trabajos que conforman la presente Tesis Doctoral es determinar cuáles son los factores predictores de mal pronóstico hospitalario en tres formas de presentación clínica de la endocarditis infecciosa izquierda que se conoce se asocian a una mayor mortalidad hospitalaria (endocarditis izquierdas, cirugía urgente y endocarditis protésica):

1. Predictores precoces (obtenidos durante las primeras 72 horas del ingreso hospitalario) de mal pronóstico en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda.
2. Predictores de mal pronóstico en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente.
3. Predictores de mal pronóstico en los pacientes con endocarditis infecciosa protésica izquierda que precisan cirugía urgente.



## **5.- METODOLOGÍA**



## **5.1.- MARCO DEL ESTUDIO**

Este estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid y el Hospital La Princesa de Madrid. Los tres son centros terciarios del Sistema Nacional de Salud y disponen de Servicio de Cirugía Cardíaca. Aparte de sus poblaciones de influencia directa, los tres centros son de referencia para otros hospitales satélites de Castilla y León y la Comunidad de Madrid, por lo que su población real de influencia es mayor. Este hecho condiciona que las conclusiones del estudio solo sean aplicables a centros de tercer nivel, de similares características a los que forman este grupo.

## **5.2.- RECOGIDA DE DATOS / PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

Desde el origen del Grupo de Trabajo en Endocarditis Infecciosa en 1996, los tres centros establecieron un protocolo de actuación común y un cuaderno de recogida de datos con definiciones consensuadas (Anexo 1), para asegurar al máximo posible la homogeneidad en el diagnóstico y manejo de cada caso atendido por los grupos. Estos conceptos y protocolo de actuación han ido cambiando a lo largo de los años según se ha ido modificando la evidencia científica en esta enfermedad, pero estos cambios siempre se han realizado simultáneamente y con la conformidad de los tres centros.

Todos los pacientes son atendidos en cada centro por un equipo multidisciplinar especializado en el manejo de los pacientes con endocarditis infecciosa que incluye cardiólogos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas. El diagnóstico de endocarditis infecciosa se realizó siguiendo los criterios de Duke (46)

(Anexo 2) hasta el año 2002 y los de Duke modificados a partir de 2002 (47) (Anexo 3). Los pacientes con criterios de endocarditis posible en los que durante el curso clínico se llegó a un diagnóstico alternativo al de endocarditis infecciosa fueron excluidos del registro. En cada caso sospechoso de endocarditis infecciosa atendido por los grupos se realiza el protocolo de actuación común y se inicia tratamiento antibiótico empírico si el clínico que atiende al paciente lo considera indicado. El tratamiento antibiótico fue el indicado por las guías de actuación vigentes en cada momento (3,48,49). Tras el resultado de los hemocultivos se realiza un ajuste del tratamiento guiado por antibiograma. Las decisiones en cuanto a la indicación de cirugía o su rechazo por alto riesgo siempre son consensuadas por este grupo multidisciplinar en sesiones médico-quirúrgicas periódicas llevadas a cabo en los distintos hospitales participantes en el estudio.

El protocolo de actuación común, que se realiza en todos los pacientes con sospecha clínica de endocarditis infecciosa incluye:

- Historia clínica exhaustiva.
- Examen físico completo.
- Analítica de sangre (sistemático y bioquímica) y analítica de orina en el momento del ingreso y posteriormente según la evolución clínica.
- Radiografía de tórax en proyecciones postero-anterior y lateral.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones en el momento del ingreso. En casos de endocarditis sobre válvula aórtica, electrocardiogramas repetidos cada 48 horas para la monitorización del segmento PR.

- Hemocultivos obtenidos en el momento del ingreso de tres venopunciones diferentes, con una separación en el tiempo de al menos 30 minutos. Los hemocultivos son repetidos por protocolo a las 48-72 horas.
- En caso de hemocultivos negativos se obtienen serologías para *Chlamydia*, *Brucella*, *Coxiella*, *Legionella* y *Mycoplasma*.
- Ecocardiograma transtorácico y transesofágico.
- Otras pruebas complementarias como la tomografía computerizada cerebral o abdominal, ecografía abdominal, cateterismo cardiaco, etc. son realizadas según la situación clínica del paciente y el criterio del equipo médico que lo atiende.

Uno de los aspectos más importantes a consensuar por los centros fueron las indicaciones de cirugía urgente. La cirugía urgente se define como aquella cirugía realizada en la fase activa de la infección y dentro de las primeras 48 horas desde que se realiza su indicación. La indicación de cirugía urgente se establece por la presencia de alguna de las siguientes situaciones:

- Edema agudo de pulmón o insuficiencia cardiaca no controlada con tratamiento médico máximo.
- Shock séptico.
- Infección persistente (persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos tras 7 días de tratamiento antibiótico correcto tras haber descartado otros posibles focos de infección/fiebre).
- Embolias de repetición a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado con persistencia de vegetaciones en el ecocardiograma.

- La presencia inicial de una complicación perianular en pacientes con un favorable curso clínico no se considera una indicación de cirugía urgente, pero sí lo es el aumento del tamaño de los pseudoaneurismas y abscesos o su evolución a fístula.

Para asegurar la homogeneidad de los datos recogidos en cada caso, se creó un cuaderno de recogida de datos (Anexo 4) en el que se reflejan las características de cada episodio atendido. Con ellos se creó una base de datos en donde cada centro vuelca los parámetros de cada caso atendido de forma consecutiva. El cuaderno de recogida de datos incluye 197 variables (29 demográficas, 81 clínicas, 9 radiológicas, 7 electrocardiográficas, 31 analíticas, 13 microbiológicas y 27 ecocardiográficas). Además incluye informes clínicos de cada caso analizado que pueden ser consultados en caso necesario por todos los miembros del Grupo. Desde el año 2011 existe una base on-line donde se recogen los datos de todos los episodios atendidos por los grupos y que puede ser consultado por los miembros de éste.

### **5.3.- GRUPO DE ESTUDIO**

Desde la creación del Grupo de Trabajo en 1996 hasta el 31 de diciembre de 2013 se han atendido 1249 casos de endocarditis infecciosa en los tres centros, con una distribución de 395 (34%) en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 343 (30%) en el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid y 423 (36%) en el Hospital de La Princesa de Madrid.

Los episodios de endocarditis infecciosa se dividen en 3 grupos: izquierdas,

derechas y endocarditis sobre dispositivos intracavitarios, debido a que sus características demográficas, clínicas, y evolutivas son completamente diferentes. Los pacientes con endocarditis mixta (izquierda y derecha o izquierda y dispositivo intracavitario) se incluyeron en el grupo de las izquierdas. En los presentes trabajos hemos incluido solo las endocarditis izquierdas ya que su pronóstico es claramente peor que el resto de endocarditis y suponen un mayor reto clínico.

#### **5.4- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los siguientes métodos estadísticos generales se utilizaron en los 3 artículos que componen esta Tesis Doctoral.

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje y las continuas como media  $\pm$  desviación estándar y/o mediana e intervalo intercuartílico. Se comprobó la presunción de normalidad de las variables cuantitativas. Para comparar las variables cualitativas se utilizaron el test de la  $\chi^2$  y el exacto de Fisher cuando fue necesario. Las variables continuas se compararon mediante el test de la t de Student o su homólogo no paramétrico, el test de la U de Mann-Whitney, si no se cumplía la hipótesis de normalidad. Todos los valores de p son bilaterales. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el software SSPS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

En cada uno de los 3 artículos que componen esta Tesis Doctoral se utilizaron diferentes métodos estadísticos que se describirán de manera individual en los apartados correspondientes.



## **6.- RESUMEN DE LOS TRABAJOS (RESULTADOS)**



## **6.1 ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA AL INGRESO DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA.**

### ***PROGNOSTIC STRATIFICATION OF PATIENTS WITH LEFT-SIDED ENDOCARDITIS DETERMINED AT ADMISSION.***

Am J Med 2007;120:369.e1-7. (Anexo 5)

#### **Introducción:**

Poder determinar el pronóstico de un paciente desde el momento en que se le diagnostica una determinada patología es ideal en cualquier enfermedad. Supone una ayuda para el médico no solo para mejorar el tratamiento del paciente, sino también para poder dar una información más adecuada a éste y su familia sobre cuales son las expectativas evolutivas.

En el caso de enfermedades tratables y curables, como la endocarditis infecciosa, si sabemos precozmente que el paciente tiene un buen pronóstico se realizará un tratamiento médico esperando una buena evolución clínica y la curación. Si el pronóstico fuera malo podrían proponerse medidas de tratamiento más agresivas, como la cirugía urgente o precoz, con objeto de intentar modificar la probable mala evolución de la enfermedad.

Se han determinado numerosos factores predictores de mala evolución clínica en la endocarditis infecciosa: epidemiológicos (edad avanzada, escala de CHARLSON...), clínicos (insuficiencia cardiaca, infección persistente, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular...), microbiológicos (Estafilococo aureus...), analíticos (leucocitosis,

leucopenia, velocidad de sedimentación globular, anemia, plaquetopenia, hematuria, proteinuria...), electrocardiográficos (desarrollo de bloqueo aurículo ventricular...), radiográficos (congestión pulmonar, embolias sépticas...), ecocardiográficos (tamaño de la vegetación, endocarditis prótesica, complicaciones perianulares...). Muchos de ellos aparecen en fases avanzadas de la enfermedad, cuando la situación clínica es tan grave que poco se puede hacer por mejorar el pronóstico del paciente.

El número de factores predictores descritos en la endocarditis infecciosa es tan extenso que es difícil determinar en un caso concreto cuál es el riesgo real del paciente, ya que es probable que presente uno o varios de los descritos. Además no existen escalas de cuantificación del riesgo basadas en la presencia de estos factores que permitan determinar con precisión el riesgo de un determinado paciente en un momento concreto.

Para que un factor asociado a mal pronóstico sea útil en la práctica clínica diaria debe de cumplir dos condiciones básicas:

- Debe ser fácil de determinar en el ambiente hospitalario.
- Debe de estar presente en la fase precoz de la enfermedad que es cuando más interesa determinar el pronóstico, pues es cuando se pueden poner en marcha estrategias de tratamiento que puedan cambiarlo.

**Objetivo:**

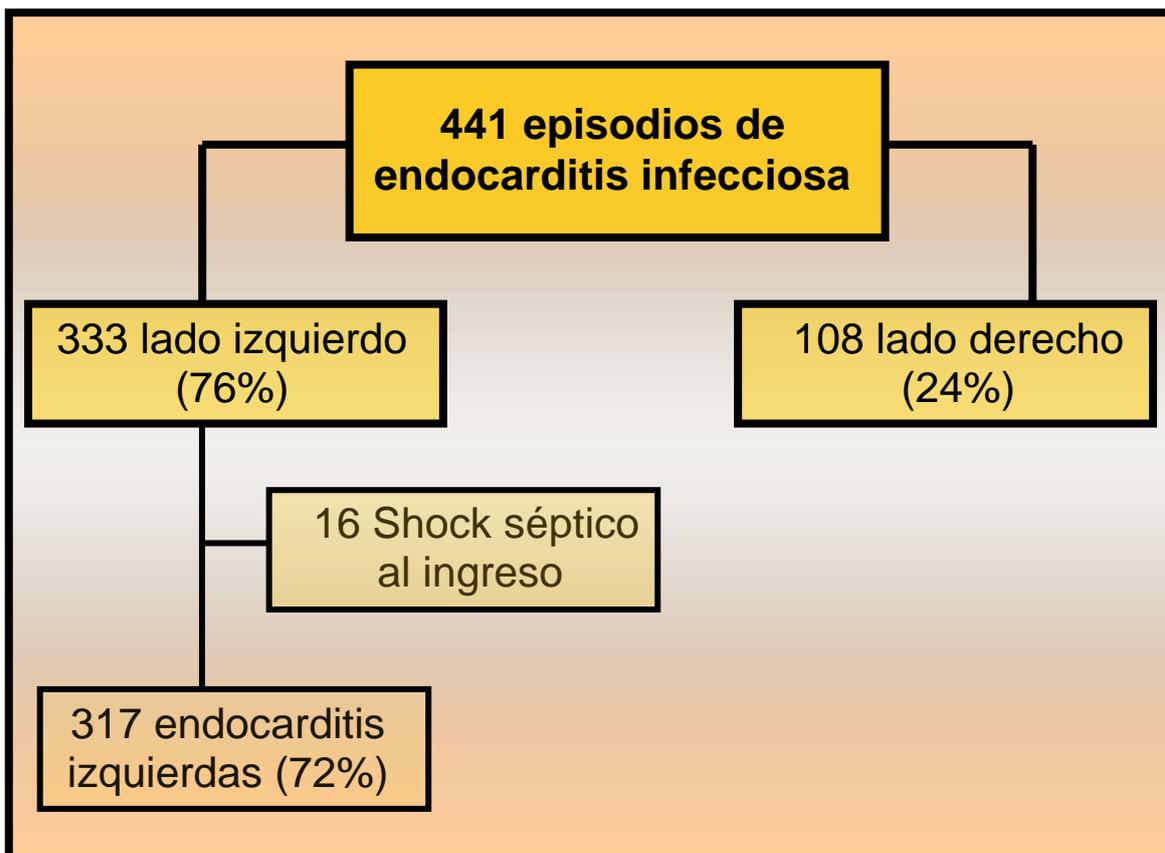
El objetivo de este trabajo ha sido determinar los factores predictores precoces de mal pronóstico en la endocarditis infecciosa izquierda.

Se definió como mal pronóstico la aparición de un evento clínicamente significativo en la evolución, que fueron la muerte hospitalaria por cualquier causa o la necesidad de cirugía en fase activa de la infección, antes de finalizar el ciclo de tratamiento antibiótico. Decidimos considerar evento la cirugía, ya que el hecho de ser necesaria en fase activa de la infección se debe a una mala evolución clínica (insuficiencia cardíaca, infección persistente...) y de su no realización solo puede derivarse un empeoramiento clínico del pacientes e incluso la muerte.

**Grupo de estudio:**

De un total de 441 episodios de endocarditis infecciosa diagnosticados entre 1996 y 2003, 333 afectaron al lado izquierdo del corazón. Se excluyeron 16 casos que se presentaron en el momento del ingreso en situación de shock séptico, indicación absoluta de cirugía urgente. Por lo tanto, el grupo de análisis de este trabajo incluye un total de 317 episodios de endocarditis infecciosa izquierda. En todas ellas se llevó a cabo el protocolo de recogida de datos y de atención clínica descrito previamente en el apartado 5.2. La figura 1 muestra la distribución total de los pacientes de nuestra serie en el momento de realizar este trabajo.

**Figura 1.** Distribución del total de casos de endocarditis infecciosa y tratamiento recibido



**Estadística:**

En el análisis multivariado para determinar los factores predictores de evento construimos un modelo de regresión logística por el método de máxima verosimilitud por pasos hacia atrás en tres etapas. Este modelo simula lo que acontece en la práctica clínica diaria en la que a los datos inicialmente disponibles, derivados de la valoración clínica, se añaden posteriormente los del ecocardiograma y los resultados de los hemocultivos. En cada etapa se han incluido las variables que resultaron ser estadísticamente significativas en el análisis bivariado y otras consideradas clínicamente relevantes.

Se consideró como evento la mortalidad durante el ingreso hospitalario en el que se estableció el diagnóstico de endocarditis infecciosa independientemente de su causa, o la necesidad de cirugía urgente. En pacientes con más de un evento, solo el primero fue considerado para el análisis. La presencia o ausencia del evento divide nuestros pacientes en dos grupos, que han sido comparados siguiendo lo descrito en el apartado 5.4 de estadística general para variables cualitativas y cuantitativas.

Aplicando este modelo de regresión logística en una primera etapa hemos incluido las variables clínicas asociadas con el evento en estudio. Estas variables fueron: endocarditis nosocomial, insuficiencia cardiaca al ingreso, fiebre al ingreso, shock séptico al ingreso, bloqueo aurículo-ventricular e inicio de los síntomas inferior a 15 días. No se incluyó más de 1 variable por cada 10 eventos registrados, para evitar sobreajuste. De todas ellas mantuvieron su significación en el modelo la insuficiencia cardiaca y el inicio de los síntomas < 15 días. En la segunda etapa hemos añadido al modelo anterior las variables ecocardiográficas: complicaciones perivalvulares, vegetación en el ecocardiograma transesofágico y estenosis valvular, significativas en el análisis bivariado. El modelo que resulta es el formado por las 6 variables incluidas. En la tercera etapa añadimos las variables microbiológicas significativas en el análisis bivariado *Streptococo viridans* y *Estafilococo aureus*. Se obtuvo como modelo final el compuesto por las variables: Insuficiencia cardiaca, complicaciones perivalvulares, *Streptococo viridans* y *Estafilococo aureus*.

Para cada modelo se ha calculado la razón de probabilidades (“odds ratio”, OR) ajustada de cada una de las variables incluidas y sus intervalos de confianza al 95%. La

bondad del ajuste de cada modelo se ha determinado mediante el test de Hosmer-Lemeshow y el C-index.

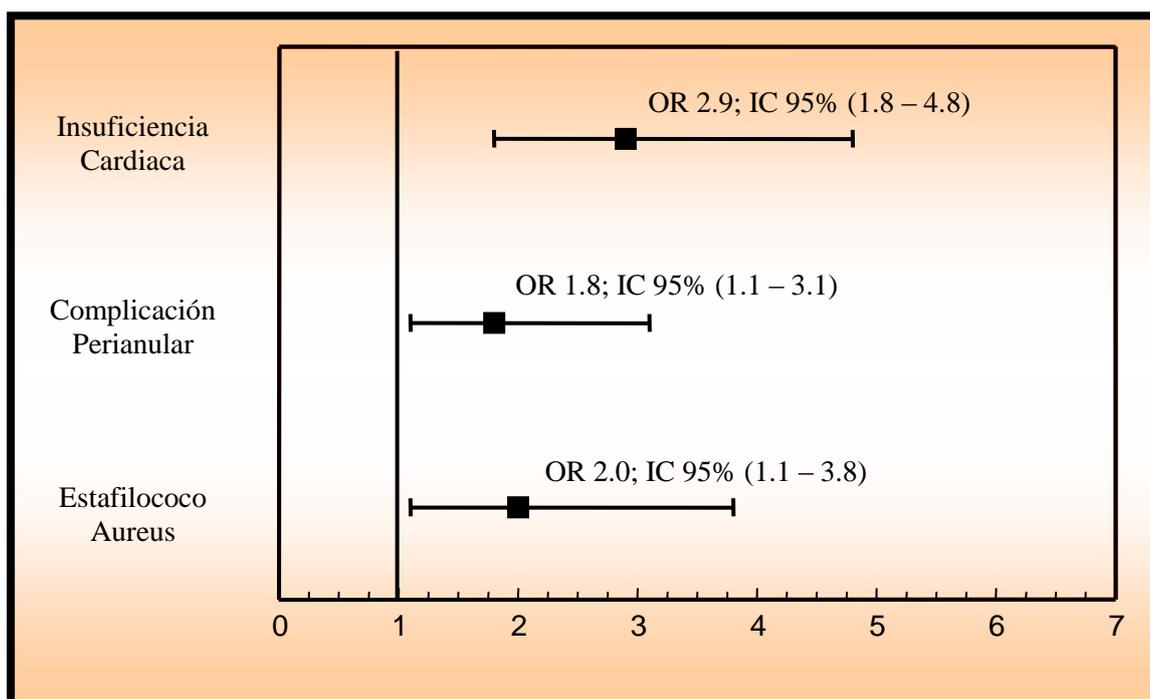
El análisis estadístico se realizó con el software SSPS (versión 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **Resultados:**

- El 41% de los pacientes (130) presentó un evento clínicamente relevante en la evolución: 65 cirugía en fase activa y 65 muerte.
- Las variables clínicas significativas en el análisis bivariado fueron: el ser referido de otro hospital, la disnea y la insuficiencia cardiaca al ingreso, la hematuria, la cardiomegalia y la congestión pulmonar en la radiografía de tórax y el bloqueo aurículo-ventricular en el electrocardiograma. En el análisis multivariado solo se mantuvieron como estadísticamente significativas el ser referido de otro hospital, el inicio agudo del cuadro clínico, el bloqueo aurículo-ventricular y la insuficiencia cardiaca al ingreso.
- En el análisis bivariado de los datos microbiológicos, la única variable estadísticamente significativa fue el estafilococo aureus y en el análisis bivariado de las variables ecocardiográficas lo fueron la afectación de la válvula mitral nativa, la presencia de abscesos y complicaciones perianulares.

- Tras añadir las variables microbiológicas y ecocardiográficas estadísticamente significativas en el análisis bivariado al modelo formado por las variables clínicas estadísticamente significativas en el análisis multivariado, solo tres variables tienen valor pronóstico precoz en la endocarditis infecciosa: la insuficiencia cardíaca al ingreso, las complicaciones perianulares y el *Estafilococo aureus* (figura 2). Por lo tanto, los tres pilares básicos en el diagnóstico de la enfermedad (clínica, ecocardiograma y hemocultivos) son también los pilares en la determinación del pronóstico precoz.

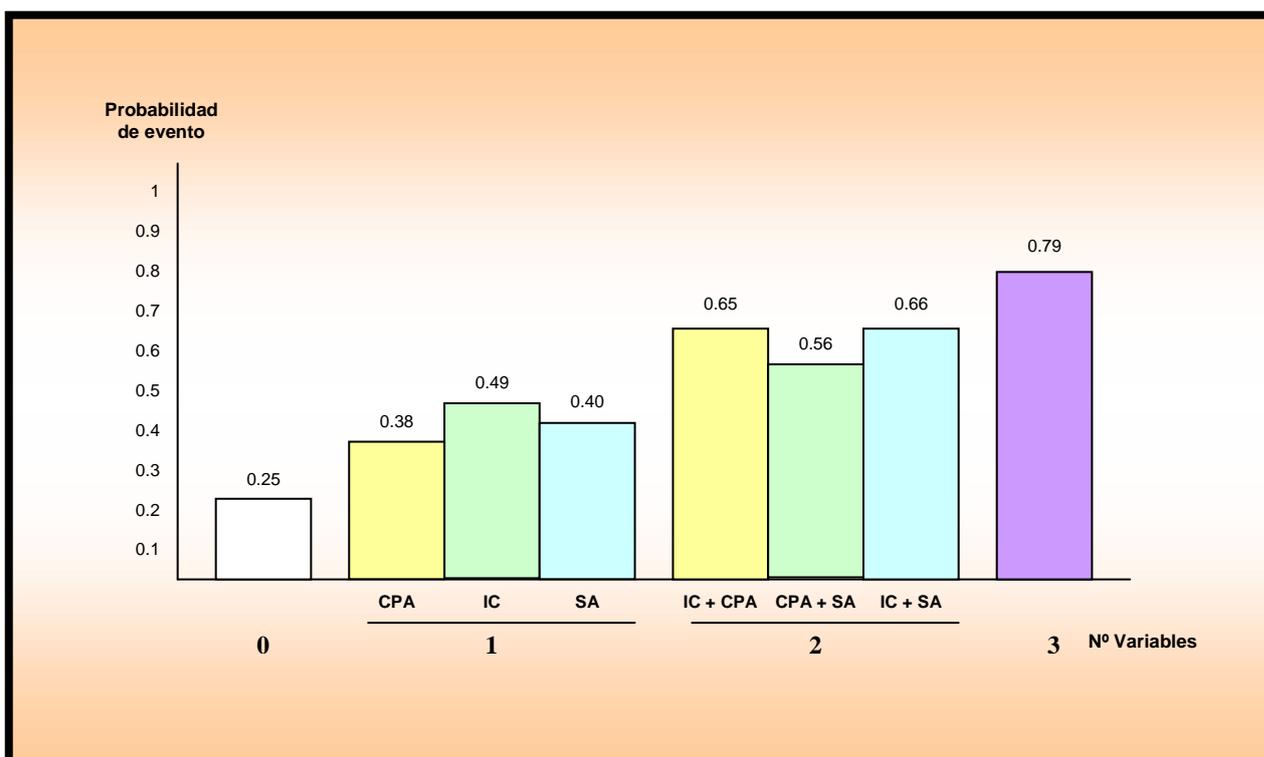
**Figura 2.** Resultados del análisis multivariado. Predictores precoces de evento en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda



- Se puede cuantificar el riesgo de un determinado paciente al ingreso según la presencia de uno o varios de estos factores de mal pronóstico: de este modo, la ausencia de estos factores supone un mejor pronóstico (probabilidad de evento

del 25%), frente a un muy mal pronóstico si estos tres factores están presentes (79% de posibilidades de evento). La presencia de uno o dos de estos factores supone un riesgo que puede cuantificarse tal y como se muestra en la figura 3.

**Figura 3.** Estratificación del riesgo según la presencia de las variables significativas en el análisis multivariado.



IC: insuficiencia cardiaca; CPA: complicaciones perianulares; SA: Estafilococo aureus

### Conclusiones del trabajo:

1. Los tres pilares básicos en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (clínica, ecocardiograma y hemocultivos) son también los tres pilares en el pronóstico.
2. En los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda se puede cuantificar precozmente el riesgo de eventos (muerte hospitalaria o necesidad de cirugía

durante el ingreso) utilizando un sencillo modelo basado en la presencia o no de insuficiencia cardiaca al ingreso, complicaciones perivalvulares o *Estafilococo aureus*.

**Relevancia del trabajo:**

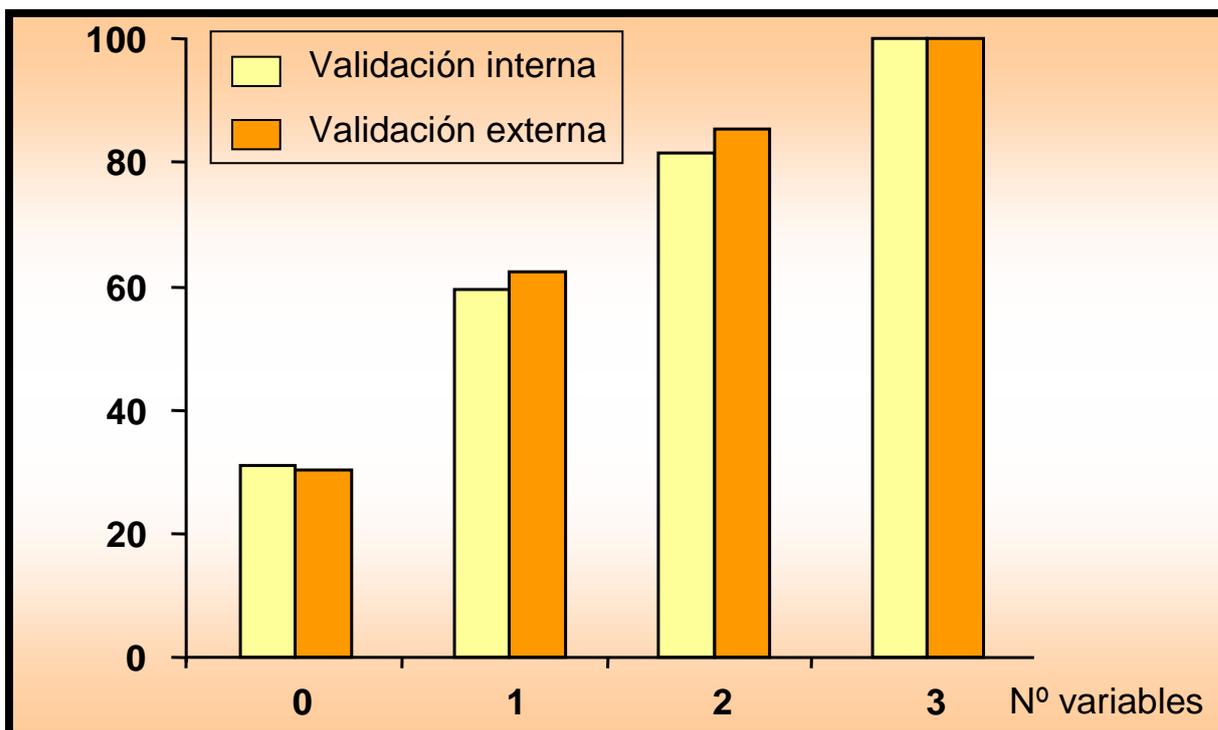
La principal aportación de este trabajo es la posibilidad de estratificar cuantitativa y precozmente el riesgo de los pacientes que ingresan con endocarditis infecciosa izquierda. De este modo, basándonos en la presencia de o no de los factores descritos, se puede cuantificar la probabilidad de muerte o necesidad de cirugía en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda, lo que es un dato fundamental en la toma de decisiones clínicas relevantes, como un tratamiento más agresivo, por ejemplo con cirugía precoz.

**Estudios más recientes concordantes con nuestros resultados:**

La utilidad de este modelo de estratificación del riesgo ha sido posteriormente validado en otro trabajo (50). En este, se aplica el modelo de estratificación del riesgo en dos cohortes prospectivas de casos de endocarditis infecciosa izquierda. La primera incluyó 263 casos diagnosticados los mismos 3 centros entre 2004 y 2008 de manera consecutiva y posterior al grupo de estudio del trabajo inicial (validación interna) y la segunda, 264 casos diagnosticados en otro hospital terciario de nuestro país (Vall d'Hebron, Barcelona) entre los años 2000 y 2008 (validación externa). En ambos grupos se confirmó el poder del modelo para determinar la aparición de eventos (figura 4).

Por lo tanto, el modelo de predicción pronóstica precoz basado en variables obtenidas en las primeras 72 horas del ingreso hospitalario es aplicable a poblaciones de pacientes con endocarditis izquierdas procedentes de otros hospitales terciarios con similares características a los nuestros.

**Figura 4.** Probabilidad de eventos según el número y tipo de variables presentes.



	Validación interna	Validación externa
<b>0 variables</b>	<b>31%</b>	<b>30%</b>
<b>1 variable</b>	<b>60%</b>	<b>62%</b>
<b>CPA</b>	<b>65%</b>	<b>58%</b>
<b>Estafilococo aureus</b>	<b>64%</b>	<b>41%</b>
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	<b>56%</b>	<b>78%</b>
<b>2 variables</b>	<b>82%</b>	<b>85%</b>
<b>Estafilococo aureus + CPA</b>	<b>80%</b>	<b>25%</b>
<b>Insuficiencia cardiaca + CPA</b>	<b>71%</b>	<b>95%</b>
<b>Estafilococo aureus + Insuficiencia cardiaca</b>	<b>100%</b>	<b>88%</b>
<b>3 variables</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**CPA: complicación perianular**



## **6.2- PERFIL CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA QUE PRECISAN CIRUGÍA URGENTE**

### ***CLINICAL AND PROGNOSTIC PROFILE OF PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS WHO NEED URGENT SURGERY.***

European Heart Journal 2007;28:65-71 (Anexo 6)

#### **Introducción:**

La necesidad de una actuación urgente en cualquier enfermedad supone un aumento del riesgo para el paciente y así lo reflejan las diversas escalas de valoración del riesgo quirúrgico que se utilizan en la práctica clínica diaria, como el EUROSCORE (51) y el STS (52). Por ejemplo, en la escala EUROSCORE, la necesidad de una actuación “emergente” aumenta dos veces el riesgo de muerte en el postoperatorio y un estado preoperatorio “crítico” con necesidad de ventilación o inotrópicos previamente a la cirugía aumenta tres veces el riesgo quirúrgico.

Además, el hecho de precisar cirugía durante la fase activa de la infección endocardítica aumenta más aún el riesgo de la intervención. De este modo en la escala EUROSCORE (51) la presencia de endocarditis activa en el momento de la cirugía eleva entre dos y tres veces más la mortalidad.

Por lo tanto, los pacientes con endocarditis infecciosa que precisan cirugía urgente durante la fase activa de la infección tienen peor pronóstico, con una mortalidad hospitalaria claramente superior a los pacientes en los que la intervención quirúrgica se

realiza de manera electiva (29-34). Según diferentes estudios, la mortalidad de la endocarditis infecciosa intervenida de forma electiva se encuentra torno al 9% (30) y aumenta hasta el 25-35% si la cirugía urgente es necesaria (29-34).

Para intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes el primer paso es identificar qué factores se asocian a mala evolución en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente.

**Objetivo:**

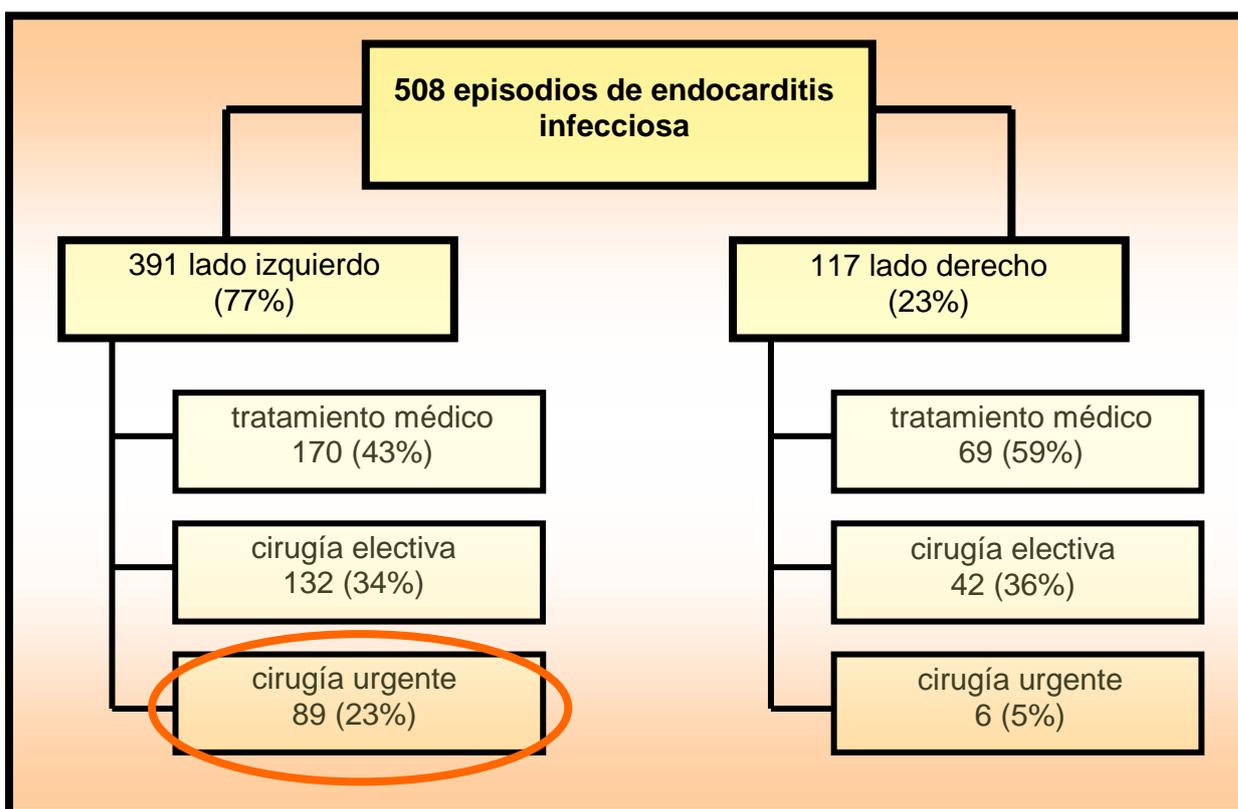
El objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico, microbiológico, ecocardiográfico y pronóstico de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente y determinar cuáles son los predictores independientes de mortalidad en estos pacientes.

Debido a que el desarrollo de infección persistente o insuficiencia renal se asociaron a un peor pronóstico hospitalario en nuestro grupo de pacientes, realizamos también un análisis de las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas recogidas precozmente (durante las primeras 72 horas del ingreso hospitalario) en estos subgrupos de pacientes, con objeto de conocer si existen predictores precoces que nos permitan detectar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar estas situaciones.

**Grupo de estudio:**

El grupo de estudio está formado por 89 pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisaron cirugía urgente, lo que supone un 23% de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda en nuestra serie. La figura 5 muestra la distribución del total de casos de endocarditis infecciosa de nuestra serie en el momento de realizar este trabajo.

**Figura 5.** Distribución del total de casos de endocarditis infecciosa y tratamiento recibido



El protocolo de recogida de datos y de atención clínica en cada caso fue el descrito previamente en el apartado 5.2.

### **Análisis estadístico:**

Es importante reseñar que las variables incluidas en el análisis multivariado fueron la insuficiencia renal, la infección persistente (ambas significativas en el análisis bivariado) y la insuficiencia cardiaca. El motivo de incluir la insuficiencia cardiaca, a pesar de que no resultó significativa en el análisis bivariado fue su gran relevancia clínica, ya que se considera un factor asociado a mal pronóstico en gran parte de los estudios en endocarditis (30,34,53-56).

Por otro lado, el shock séptico no se incluyó en el análisis multivariado, a pesar de ser significativa en el bivariado, debido a su estrecha relación con otras variables (94% de los pacientes con shock séptico presentan además infección persistente). Del mismo modo, diversas variables analíticas significativas en el análisis bivariado se relacionan estrechamente con otras variables clínicamente más relevantes como la presencia de insuficiencia renal (creatinina y urea, anemia, trombopenia), infección persistente (leucocitosis, anemia, trombopenia, transaminasas) o insuficiencia cardiaca (anemia, transaminasas), por lo que no fueron incluidas en el multivariado.

Para cada variable se ha calculado su razón de probabilidades (“odds ratio”, OR) ajustada y su intervalo de confianza al 95%. Para valorar la bondad de la regla de clasificación del modelo se utilizó validación cruzada (cross-validation).

El análisis estadístico se realizó con el software SSPS (versión 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y el software SAS (versión 8.2, SAS Institute INC., Cary, NC, USA).

**Resultados:**

- En la mayoría de los pacientes se pudo determinar el microorganismo causal (85%). El más frecuente fue el *Estafilococo aureus* (20%), en la mayoría de los casos sensible a oxacilina (89%).
- La mayoría de los pacientes presentaron vegetaciones en el ecocardiograma transesofágico (83%) y en 35 se detectó al menos una complicación perianular (39%): 20 abscesos, 16 pseudoaneurismas y 7 fístulas. Siete pacientes presentaron más de un tipo de complicación perianular. La insuficiencia valvular moderada o severa fue también un hallazgo frecuente, presente en 72 pacientes (81%).
- A lo largo de la evolución clínica, 38 pacientes (29%) presentaron alguna complicación y 12 de ellos (13%) más de una: 15 pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca, 15 insuficiencia renal, 13 sufrieron una embolia periférica, 12 shock séptico, 3 presentaron un accidente cerebrovascular isquémico y 1 hemorragia intracraneal.
- La principal causa de cirugía urgente fue la insuficiencia cardíaca que no respondió a tratamiento médico máximo o edema agudo de pulmón en 53 pacientes (60%), seguido de la infección persistente en 17 casos (19%) y ambas causas en 11 (12%).

- La cirugía consistió en la mayoría de los casos (85%) en el desbridamiento del tejido infectado y la sustitución de la válvula afectada por una prótesis mecánica.
- Durante el ingreso fallecieron 32 pacientes, lo que supone una mortalidad hospitalaria del 36%. La principal causa de muerte fue el shock séptico postoperatorio (34%). También fue frecuente la muerte intraoperatoria por fracaso de bomba e incapacidad para salir de circulación extracorpórea (28%) y el fracaso multiorgánico postoperatorio (16%).
- La mortalidad fue distinta según cual fue la indicación de la cirugía urgente. Mientras que en los pacientes que se intervinieron por insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón fue del 30%, en aquellos operados por infección persistente fue más elevada, del 59% ( $p=0.032$ ).
- En el análisis bivariado (figura 6) encontramos que diversas variables analíticas (leucocitosis máxima, anemia, trombopenia, urea y creatinina máxima y elevación de las transaminasas) se asociaron a una mayor mortalidad hospitalaria, al igual que la presencia de vegetaciones en el ecocardiograma. En cuanto a las variables clínicas, la insuficiencia renal, el shock séptico y la infección persistente se asociaron significativamente a un peor pronóstico. En cambio, la insuficiencia cardíaca no se asoció a mayor mortalidad, ni siquiera cuando se presentaba en clase funcional avanzada. La afección protésica tampoco fue un predictor de mortalidad, ni el tipo de cirugía realizada.

**Figura 6.** Resultados del análisis bivariado de mortalidad hospitalaria

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P-valor</b>
<b>Insuficiencia cardiaca al ingreso</b>	0.642	0.269 – 1.533	0.318
<b>NYHA III - IV</b>	0.889	0.190 – 4.162	0.881
<b>Leucocitosis máxima (x1000)</b>	1.063	1.008 – 1.121	0.025
<b>Hemoglobina</b>	0.764	0.598 – 0.976	0.031
<b>Plaquetas<sup>a</sup></b>	0.308	0.154 – 0.615	0.001
<b>Urea</b>	1.011	1.003 – 1.020	0.006
<b>Creatinina</b>	1.516	1.083 – 2.122	0.015
<b>GOT</b>	1.009	1.002 – 1.016	0.008
<b>GPT</b>	1.008	1.002 – 1.014	0.014
<b>LDH</b>	1.001	0.999 – 1.002	0.062
<b>Vegetaciones en el ETE</b>	4.091	0.853 – 19.609	0.078
<b>Insuficiencia renal</b>	2.917	1.133 – 7.505	0.026
<b>Shock séptico</b>	5.448	1.687 – 17.593	0.005
<b>Infección persistente</b>	3.745	1.505 – 9.321	0.005
<b>Tipo de cirugía (prótesis biológica o mecánica)</b>	0.857	0.237 – 3.106	0.814

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética, GPT: transaminasa glutámico-pirúvica,

LDH: lactato deshidrogenasa; ETE: ecocardiograma transesofágico; NYHA: New

York Heart Association; <sup>a</sup> Variable transformada con logaritmo

- El análisis multivariado (figura 7) determinó que únicamente la infección persistente y la insuficiencia renal se asocian de forma independiente a la

mortalidad hospitalaria en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente.

**Figura 7.** Análisis multivariado de mortalidad hospitalaria

	B (coeficiente)	p-valor	OR	95% IC
Insuficiencia cardiaca	-0.111	0.838	0.895	0.308 – 2.598
Insuficiencia renal	1.068	0.040	2.909	1.049 – 8.069
Infección persistente	1.254	0.018	3.504	1.236 – 9.934
Constante	-1.399	0.006	0.247	

- En el análisis del subgrupo de pacientes con infección persistente, solo la infección por *Estafilococo aureus* o bacilos Gram negativos se asoció con mayor frecuencia al desarrollo de infección persistente. Ningún otro factor clínico o ecocardiográfico precoz se asoció a esta situación.
- En el análisis del subgrupo de pacientes con insuficiencia renal, no encontramos ningún factor clínico, ecocardiográfico o microbiológico precoz asociado a su desarrollo.

#### **Análisis de los resultados:**

Según nuestros resultados, la infección persistente y la insuficiencia renal son los dos únicos predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente:

- La infección persistente indica un fallo del tratamiento antibiótico y se asocia a una elevada mortalidad (14,57,58). Las guías de práctica clínica indican que en esta situación la cirugía urgente es necesaria y no debe retrasarse su realización para completar el ciclo de tratamiento antibiótico. Nuestros resultados confirman la gravedad de esta situación: los pacientes con infección persistente tienen un riesgo de muerte cuatro veces mayor que los pacientes que no desarrollan esta situación.
  
- La insuficiencia renal es un factor asociado a mayor mortalidad en otras situaciones clínicas, como la cirugía cardíaca (59) o la cirugía en general (60) y forma parte de diversas escalas de cuantificación del riesgo preoperatorio como el EUROSCORE I y II (51,61) o STS (52). Nuestros hallazgos confirman que también es un predictor de mortalidad en la cirugía de la endocarditis infecciosa, cuando esta se precisa de forma urgente. La insuficiencia renal es una manifestación sistémica de la gravedad de la infección, lo que probablemente explica por qué se asocia a un peor pronóstico.
  
- Un hallazgo relevante y llamativo de nuestro trabajo es que la insuficiencia cardíaca no se asocia a una mayor mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que precisan cirugía urgente:
  - La importancia de la insuficiencia cardíaca como predictor de mortalidad en la endocarditis infecciosa varía según las series, mientras algunos lo consideran un predictor fundamental de mortalidad (30,34,54-56), otros

no encuentran su influencia en el pronóstico (62,63). Algunos autores postulan que estas discrepancias se deben a diferentes criterios utilizados para definir la insuficiencia cardiaca en los distintos trabajos (63).

- En nuestro grupo de estudio la insuficiencia cardiaca no es un predictor de mortalidad hospitalaria. La insuficiencia cardiaca en la endocarditis infecciosa se produce por disfunción valvular, generalmente por insuficiencia valvular. Por lo tanto la cirugía supone una solución al problema, al reparar o sustituir la válvula afectada, y no es de esperar que empeore el pronóstico por precisar la cirugía de forma urgente. En cambio, la indicación por infección persistente se asocia a una elevada mortalidad, ya que la cirugía aplica una solución local (la reparación o sustitución valvular) a un problema sistémico.
- Una diferencia importante entre nuestro trabajo y otros publicados previamente es que no encontramos ningún agente causal asociado significativamente a una mayor mortalidad, especialmente el *Estafilococo aureus*:
  - Algunos autores han relacionado la endocarditis por *Estafilococo aureus* con un peor pronóstico (29-34,39,55,56,63). Es ampliamente conocido que se trata de un microorganismo muy destructivo, con gran capacidad para producir complicaciones perianulares y embolias (64).
  - Nuestros resultados sugieren que el pronóstico tras cirugía urgente depende más de que la infección haya sido controlada que del agente

causal. No obstante sí encontramos una significativa mayor frecuencia de *Estafilococo aureus* en los pacientes con infección persistente, lo que sugiere que la infección por esta bacteria se asocia a un alto riesgo de desarrollo de infección persistente y por lo tanto a una mayor probabilidad de un curso clínico desfavorable.

- La afección protésica no es un factor predictor de mortalidad en la endocarditis infecciosa que precisa cirugía urgente. Que la afectación protésica tiene un peor pronóstico que la nativa (65,66) es un concepto básico en endocarditis. El hecho de que esto no sea así en nuestra serie puede deberse a que se trata de un grupo de estudio de muy alto riesgo. Nuestra población está formada por pacientes que precisan cirugía urgente debido a un severo deterioro clínico. Por lo tanto es de esperar que variables clínicas asociadas con un mal pronóstico sean predictores más potentes de mortalidad que el tipo de válvula afectada.

### **Conclusiones del trabajo:**

1. Los pacientes con endocarditis infecciosa que precisan cirugía urgente tienen una presentación clínica grave y una evolución desfavorable.
2. La principal causa de cirugía cardíaca urgente es la insuficiencia cardíaca que no se asocia a una mayor mortalidad en nuestros pacientes.
3. La infección persistente y la insuficiencia renal son los factores asociados a una mayor mortalidad tras la cirugía.

### **Relevancia del trabajo:**

De nuestro trabajo pueden derivarse como aplicaciones para la práctica clínica diaria las siguientes consideraciones:

1. Cuando un paciente con endocarditis infecciosa presenta mala evolución clínica debido al desarrollo de insuficiencia cardiaca que no responde al tratamiento médico, la cirugía urgente es aconsejable, ya que esta no aumenta el riesgo de muerte hospitalaria.
2. Cuando un paciente con endocarditis infecciosa presenta mala evolución clínica debido al desarrollo de infección persistente la cirugía urgente puede realizarse, pero debe asumirse que existe un alto riesgo de muerte.

### **Estudios más recientes concordantes con nuestros resultados:**

En 2011 el grupo de trabajo internacional en endocarditis infecciosa (67) ha publicado un trabajo que es concordante con nuestras conclusiones. Se trata de un registro multicéntrico prospectivo e incluyeron un total de 4075 pacientes con endocarditis definitiva (cabe destacar que incluyen endocarditis derechas e izquierdas, nativas y protésicas), 1359 de ellos con insuficiencia cardiaca. Como cabía esperar, los pacientes con insuficiencia cardiaca precisaron cirugía cardiaca durante el ingreso con mayor frecuencia (61.7% vs 43%,  $p < 0.001$ ) y su mortalidad fue mayor que en el grupo de pacientes sin insuficiencia cardiaca (29.7% vs 13.1%,  $p < 0.001$ ). Lo más interesante

de este trabajo es que dentro del grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca los intervenidos tuvieron una menor mortalidad que los no intervenidos (20.6% vs 44.5%,  $p < 0.001$ ). Por lo tanto, la cirugía cardiaca en el contexto de la endocarditis complicada con insuficiencia cardiaca se asocia a una menor mortalidad, lo que es concordante con nuestros resultados.



### **6.3- PRONÓSTICO HOSPITALARIO DE LA ENDOCARDITIS PROTÉSICA TRAS CIRUGÍA URGENTE.**

Rev Esp Cardiol. 2009;62: 1388-94 (Anexo 7)

#### **Introducción:**

Los pacientes con endocarditis infecciosa sobre prótesis valvular cardiaca tienen peor pronóstico que los pacientes en los que la enfermedad afecta a una válvula nativa. Esto es un hecho demostrado y son varios los trabajos que han evidenciado este aspecto (65,66). Además su manejo clínico es habitualmente más complejo. Este peor pronóstico puede explicarse por numerosos motivos:

- La enfermedad asienta sobre un material extraño (biológico o metálico) y sobre tejidos previamente manipulados (por la cirugía de implante de la prótesis).
- Los microorganismos causales suelen ser más agresivos, con frecuencia estafilococos, por lo que la destrucción del tejido valvular y paravalvular suele ser mayor. Además estas bacterias se asocian más habitualmente a complicaciones a distancia (embolias centrales o sistémicas).
- Con frecuencia estos pacientes presentan otras enfermedades asociadas o secuelas de su enfermedad valvular, lo que hace más difícil su manejo y más habituales las complicaciones.
- El diagnóstico ecocardiográfico es más complejo que en la endocarditis nativa. Un ecocardiograma transtorácico normal no es suficiente para descartar la enfermedad y el ecocardiograma transesofágico es necesario si existe alta

sospecha clínica. La valoración ecocardiográfica de las prótesis, sobre todo metálicas, es más difícil que la de las válvulas nativas. La persistencia de material residual de las válvulas nativas tras la cirugía puede confundir el diagnóstico. Además, la sombra acústica del material metálico dificulta la visualización de las vegetaciones, sobre todo en pacientes portadores de más de una prótesis. Por todo esto, el diagnóstico puede verse retrasado, lo que empeora el pronóstico.

- La reintervención es otro factor que aumenta el riesgo de muerte en una nueva cirugía, como reflejan diversas escalas de cálculo del riesgo quirúrgico. Por ejemplo en la escala EUROSCORE I y II (51,61), la cirugía cardiaca previa aumenta tres veces el riesgo de muerte en el postoperatorio. Esto puede explicarse porque:
  - La cirugía es más compleja. Los tejidos manipulados previamente presentan fibrosis, necrosis o déficit de tejido nativo sobre el que implantar una nueva prótesis. Todo esto hace la cirugía técnicamente más difícil.
  - Los pacientes presentan con frecuencia asociada a su patología otras secuelas o enfermedades cardiacas que aumentan el riesgo de la cirugía: disfunción ventricular, hipertensión pulmonar residual, injertos aortocoronarios...
- Además, al igual que en el trabajo anterior, la necesidad de una actuación urgente supone un aumento del riesgo quirúrgico en cualquier enfermedad.

Por todo lo anterior, los pacientes con endocarditis infecciosa que precisan cirugía urgente presenten una elevada mortalidad hospitalaria, entre el 15 y el 64% dependiendo de los trabajos consultados (26,35,44,45,68). Probablemente este contexto clínico sea el de mayor riesgo en esta enfermedad, ya que suma la afectación protésica, la cirugía urgente, la reintervención y la infección activa.

Por lo tanto, es prioritario mejorar el pronóstico tan sombrío de estos pacientes. Una buena estrategia para ello comienza en conocer el perfil clínico actual de esta enfermedad y determinar cuáles son los predictores de mortalidad en este grupo de pacientes. Este debe ser un primer paso para evaluar posteriormente el impacto de otras estrategias, como la cirugía cardíaca precoz, en el pronóstico.

**Objetivo:**

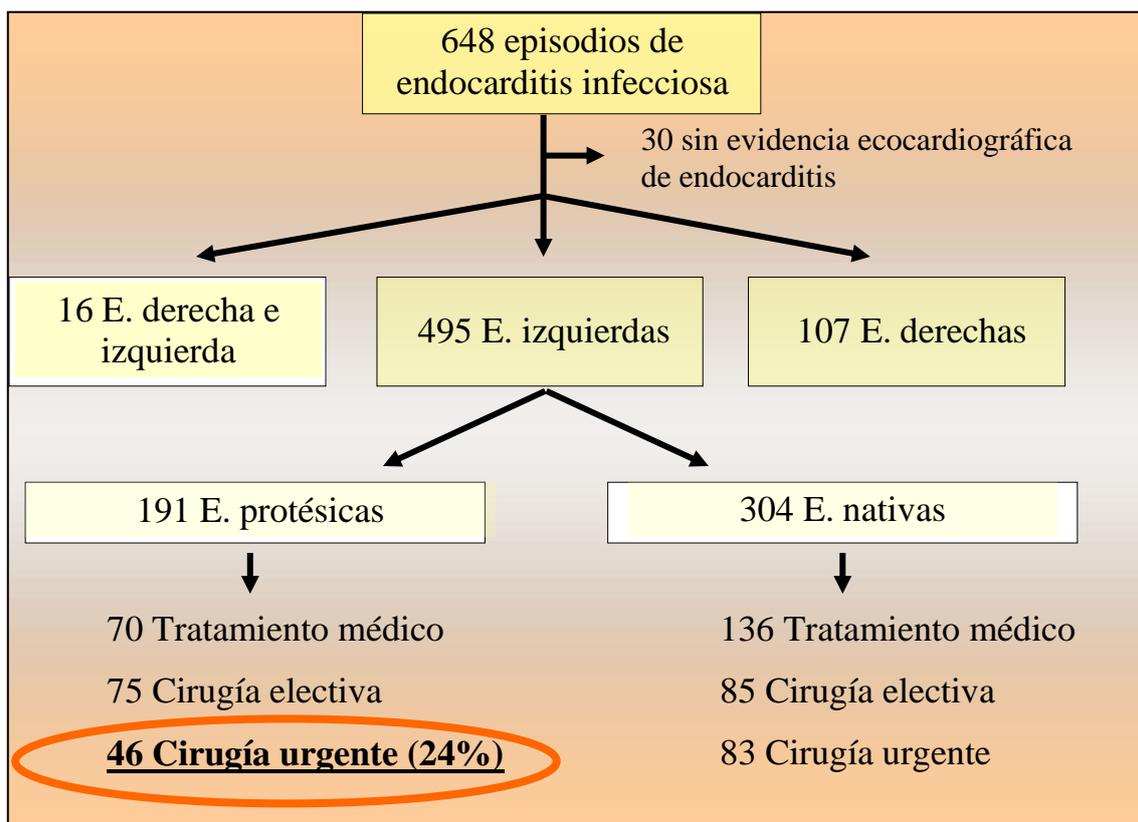
Describir el perfil clínico, microbiológico, ecocardiográfico y pronóstico de los pacientes con endocarditis protésica que precisan cirugía urgente y determinar los factores predictores de mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes.

**Grupo de estudio:**

El grupo de estudio está formado por 46 pacientes con endocarditis protésica izquierda que precisaron cirugía urgente, lo que supone un 9% de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda en nuestra serie y un 24% de los pacientes con

endocarditis protésica izquierda. La figura 8 muestra la distribución del total de casos de endocarditis infecciosa de nuestra serie en el momento de realizar este trabajo.

**Figura 8.** Distribución del total de casos de endocarditis infecciosa y tratamiento recibido.



E: endocarditis

El protocolo de recogida de datos y de atención clínica en cada caso fue el descrito previamente en el apartado 5.2.

### **Análisis estadístico:**

Los métodos estadísticos siguen las directrices generales descritas para los tres trabajos. Cabe destacar que en este trabajo no realizamos análisis multivariado para detectar los predictores independientes de mortalidad hospitalaria debido al escaso tamaño de muestra y número de eventos registrados.

### **Resultados:**

- En el 56% de los pacientes en los que se reconoció la puerta de entrada de la infección se había realizado profilaxis de endocarditis infecciosa. Las recientes guías de profilaxis de la Sociedad Europea de Cardiología (25) han restringido de forma importante el número de indicaciones de profilaxis de endocarditis, pero la presencia de una prótesis sigue siendo una indicación para ello. El elevado porcentaje de pacientes con endocarditis protésica que habían realizado profilaxis previa a la infección en nuestra serie nos hace cuestionarnos la utilidad de esta terapia incluso en este tipo de pacientes, o si realmente se aplica de forma correcta.
- La manifestación clínica más habitual al ingreso fue la fiebre. Además los síntomas graves en el momento del ingreso son frecuentes: casi la mitad de los pacientes (46%) presentaban al ingreso insuficiencia cardíaca y el 62% de ellos en clase funcional avanzada (NYHA III o IV).

- Los microorganismos causales más frecuentes fueron los estafilococos (Estafilococos coagulasa negativos 28% y Estafilococo aureus 20%), como era de esperar tratándose de endocarditis protésicas (66,69). El Estreptococo viridans, microorganismo de menor agresividad, está significativamente ausente en nuestro grupo de pacientes (2%, 1 paciente), probablemente debido a que su escasa agresividad hace que sea poco frecuente la intervención urgente en este tipo de pacientes.
- En el ecocardiograma la presencia de vegetaciones es habitual (80%). Es relevante la alta frecuencia de insuficiencia valvular moderada o grave (54%) y de complicaciones perianulares en estos pacientes (57%). Ambas situaciones están relacionadas: la extensión perianular de la infección explica que la gran mayoría de las insuficiencias valvulares detectadas fueran causadas por dehiscencia de la prótesis (88%). Por lo tanto, la extensión perianular es generalmente la causa de la insuficiencia valvular.
- Los pacientes presentaron un tórpido curso clínico con numerosas complicaciones: 45 pacientes presentaron una complicación (98%) y 31 más de una (67%); las más frecuentes fueron la insuficiencia cardiaca (23 pacientes, 50%), infección persistente (12 pacientes, 26%) e insuficiencia renal (15 pacientes, 33%).
- La principal causa de la cirugía urgente fue la insuficiencia cardiaca no controlada con tratamiento médico máximo o edema agudo de pulmón (50%),

seguida de la infección persistente a pesar de tratamiento antibiótico adecuado (26%), ambas causas (7%) y complicaciones perianulares (13%).

- A pesar de tratarse de pacientes operados con una infección en fase activa, solo 1 presentó una recaída en el postoperatorio. Además 2 pacientes desarrollaron edema agudo de pulmón postoperatorio por dehiscencia de la prótesis. Los tres pacientes fueron reintervenidos.
- La mortalidad fue elevada, 19 pacientes fallecieron (41%). Las causas de la muerte están relacionadas tanto con el fallo cardiaco (shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca) como con los problemas de control de la infección (shock séptico, fracaso multiorgánico).
- Un hallazgo relevante es que la mortalidad fue distinta según cual fue la indicación de la cirugía urgente. Mientras la mortalidad en los pacientes que se intervinieron por insuficiencia cardiaca o edema agudo de pulmón fue del 22%, en los pacientes intervenidos por infección persistente fue muy elevada, del 83%. (p=0.001)
- En el análisis bivariado (figura 9) los factores asociados a una mayor mortalidad hospitalaria fueron aquellos relacionados con la falta de control de la infección (hemocultivos positivos, persistencia de hemocultivos positivos tras 48 horas de tratamiento antibiótico adecuado, fiebre e infección persistente) y la presencia de vegetaciones en el ecocardiograma transesofágico. De nuevo, la insuficiencia cardiaca no se asoció a una mayor mortalidad en nuestro grupo de pacientes.

**Figura 9.** Análisis bivariado de mortalidad hospitalaria

	Muerte	Supervivencia	p
Pacientes	19 (41%)	27 (59%)	
Fiebre al ingreso	18 (95%)	15 (56%)	0.004
HC positivos	16 (84%)	10 (39%)	0.002
HC positivos tras 48 horas de tratamiento antibiótico correcto	8 (59%)	2 (11%)	0.022
Vegetación en la ETE	18 (95%)	18 (67%)	0.031
Infección persistente	15 (79%)	7 (26%)	<0.001
Insuficiencia cardiaca	8 (42%)	21 (78%)	0.014

ETE: ecocardiograma transesofágico; HC: hemocultivos

### Análisis de los resultados:

La principal conclusión de este trabajo es que los factores asociados a un peor pronóstico hospitalario en la endocarditis protésica que precisa cirugía urgente son los signos de falta de control de la infección y que la insuficiencia cardiaca no es un predictor de mortalidad. Aunque la falta de análisis multivariado pueda restarles contundencia y sean necesarios estudios más amplios que confirmen los resultados, estos son muy interesantes al ser concordantes con los del trabajo previo:

- De nuevo la infección persistente o los factores asociados a esta se evidencian como factores pronósticos fundamentales de esta enfermedad. En nuestro trabajo, los pacientes con infección persistente tienen una mortalidad 3 veces superior a la de los demás pacientes. Esto se debe tanto a que se trata de una cirugía

cardiaca más compleja, con mayor destrucción de tejido valvular y perivalvular, como a que existe una mayor afectación general del paciente en el momento de la cirugía, por diseminación de la infección.

- Otro hallazgo relevante es, de nuevo, la falta de asociación de la insuficiencia cardiaca a una mayor mortalidad. La explicación a este hecho es la misma que en el trabajo previo: un problema local se soluciona con un tratamiento local. La cirugía cardiaca es una solución perfecta para la causa de la insuficiencia cardiaca de los pacientes, la disfunción protésica. No obstante, de este trabajo tampoco debe concluirse que la insuficiencia cardiaca no sea un factor que aumente la mortalidad en la endocarditis en general. Lo que nuestro trabajo refleja es que en el contexto clínico del paciente con endocarditis protésica que necesita cirugía urgente, que sea por insuficiencia cardiaca no se asocia a una mayor mortalidad.
- De nuevo en este estudio ningún microorganismo causal resultó predictor de mortalidad. Aunque los estafilococos, los más habituales en nuestra serie, se asocian a una mayor destrucción del tejido valvular y complicaciones, es el control o no de la infección lo que marca el pronóstico del paciente.

### **Conclusiones del trabajo:**

1. Los pacientes con endocarditis protésica que precisan cirugía urgente tienen una presentación clínica grave y una evolución desfavorable.

2. La principal causa de cirugía cardiaca urgente es la insuficiencia cardiaca que no se asocia a una mayor mortalidad en nuestros pacientes.
3. En cambio, la presencia de vegetaciones y los signos de falta de control de la infección, como la infección persistente son los factores asociados a una mayor mortalidad hospitalaria tras la cirugía.

**Relevancia del trabajo:**

De nuestro trabajo pueden extraerse dos aplicaciones para la práctica clínica, que son similares y refuerzan a las del trabajo previo:

1. Cuando un paciente con endocarditis protésica presenta mala evolución clínica debido al desarrollo de insuficiencia cardiaca que no responde al tratamiento médico, la cirugía urgente es aconsejable, ya que esta no aumenta el riesgo de muerte hospitalaria.
2. Cuando un paciente con endocarditis protésica presenta mala evolución clínica debido al desarrollo de infección persistente o falta de control de la infección, la cirugía urgente puede realizarse, pero debe asumirse que existe un alto riesgo de muerte.

**Aplicaciones futuras / Estudios más recientes concordantes con nuestros resultados:**

Un trabajo reciente de nuestro grupo (70) analiza la influencia de la insuficiencia cardiaca en la endocarditis protésica. Incluye 257 episodios de endocarditis protésica izquierda, 145 de ellos con insuficiencia cardiaca (56%). Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen una mortalidad 3 veces mayor que los pacientes que no la desarrollan. El hallazgo más interesante es que el único factor asociado a menor mortalidad en estos pacientes fue la realización de cirugía cardiaca [OR=0.2; IC 95% 0.1-0.5]. Este hallazgo es concordante con nuestro trabajo: la cirugía cardiaca en los pacientes con endocarditis protésica e insuficiencia cardiaca es aconsejable, ya que no se asocia a una mayor mortalidad.

La infección persistente es en numerosas ocasiones causa de cirugía urgente y se muestra en nuestros trabajos como un factor predictor fundamental en la endocarditis infecciosa. Sería conveniente determinar cuáles son los factores predictores del desarrollo de esta situación. De este modo podríamos detectar precozmente los pacientes con mayores probabilidades de desarrollar esta grave complicación e intentar mejorar su pronóstico con un tratamiento más agresivo, como la cirugía cardiaca precoz. El análisis de los pacientes que desarrollan infección persistente es un proyecto actual de nuestro grupo.

En nuestra opinión, la elevada mortalidad de los pacientes con infección persistente que precisan cirugía urgente puede encontrarse en la propia definición de infección persistente. Según las últimas guías europeas (25) ésta se define como la persistencia de fiebre y hemocultivos positivos tras 7-10 días de tratamiento antibiótico

correcto, una vez descartados otros posibles focos de infección. Este punto de corte es totalmente arbitrario y no se basa en datos científicos basados en la evidencia. Podemos especular que la indicación en este momento es muy tardía y que tras 7 días de infección no controlada puede existir cierto grado de disfunción multiorgánica, lo que evidentemente aumentaría la mortalidad. Este aspecto nos parece de especial importancia y nuestro grupo está diseñando un estudio en el cual se pretende identificar precozmente a los pacientes que van a desarrollar infección persistente.

En este trabajo, la persistencia de hemocultivos positivos a las 48 horas se asoció a mayor mortalidad en el análisis bivariado. En este sentido, nuestro grupo ha publicado recientemente un trabajo en el que se analiza la importancia de la persistencia de hemocultivos positivos tras 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico correcto. De un total de 407 episodios de endocarditis izquierda, 89 mantenían hemocultivos positivos tras 48-72 horas del inicio el tratamiento antibiótico (35%) y su mortalidad fue mayor (44% vs 25%,  $p$  0.002). La persistencia de hemocultivos positivos fue uno de los predictores independientes de mortalidad (OR: 2.1; 95% CI: 1.2-3.6) (71).



## **7.- LIMITACIONES**



Los tres trabajos han sido realizados en centros terciarios con cirugía cardiaca, que son de referencia para otros hospitales, lo que supone un sesgo de selección en nuestra población. Nuestros pacientes no reflejan las características de la endocarditis infecciosa en general, sino la de los pacientes que se atienden en estos centros. Por lo tanto, nuestras conclusiones son aplicables a hospitales de referencia con cirugía cardiaca. Todos los estudios observacionales y muchos aleatorizados tienen sesgos de diseño (72). El efecto del sesgo de referencia en los centros terciarios es conocido desde hace tiempo en la endocarditis (73) y en los estudios de cirugía (74). Aunque no puede ser evitado, debe ser reconocido: la mortalidad de nuestro grupo de estudio podría ser mayor de la observada en un grupo de pacientes general con endocarditis por el efecto de los pacientes que habrían fallecido antes de ser derivados a nuestro centro. Por otro lado, la mortalidad podría ser menor de la encontrada porque los pacientes con una mejor evolución clínica no sean referidos. De cualquier modo, nuestros resultados son aplicables a otros centros terciarios con cirugía cardiaca.

Además, todos ellos son estudios observacionales por lo que la terapia recibida por el paciente no es aleatorizada. Por ello puede existir un sesgo de selección en las terapias de los pacientes. En este sentido, Hill et al. (75) demostraron que dentro del grupo de pacientes que reciben tratamiento médico hay dos grupos completamente diferentes: aquellos en los que se consideró que éste era lo mejor y aquellos en los que se optó por él por alto riesgo o mucha comorbilidad a pesar de estar indicada la cirugía. Estos grupos, aunque reciban la misma terapia, tienen un pronóstico y una mortalidad completamente diferente.

El pequeño número de pacientes y eventos del tercer trabajo no han permitido realizar un análisis multivariado para detectar los predictores independientes de mortalidad, por lo que se necesitan estudios más amplios que confirmen sus resultados.

Por otro lado, los registros tienen una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta: están expuestos a los sesgos de selección, dependiendo de la estrategia utilizada para incluir a los pacientes en el registro, del momento de la inclusión en éste (al ingreso o al alta) y también son vulnerables al sesgo de referencia como se ha comentado previamente (76). Además presentan importantes limitaciones en la comparación de diferentes estrategias de tratamiento, ya que la asignación a uno u otro grupo no es aleatorizada y los grupos pueden ser heterogéneos. Para minimizar el efecto de esta limitación es imprescindible definir detalladamente las diferencias entre los grupos y ajustar estadísticamente por estas diferencias cuando sea necesario, aunque hay que tener en cuenta que la técnica estadística no va a ser capaz de ajustar las diferencias de factores de confusión que no hayan sido previamente identificados. Por últimos, la recogida de datos y el seguimiento de los pacientes en los registros puede ser más laxa que en los estudios experimentales monitorizados por auditoría externa. La pérdida de datos por una recogida de datos no prospectiva o no exhaustiva puede limitar seriamente la validez del análisis estadístico (77).

## **8.- CONCLUSIONES FINALES**



1. Los tres pilares básicos en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa sirven también para determinar el pronóstico precoz: la clínica (insuficiencia cardiaca), la ecocardiografía (complicaciones perianulares) y la microbiología (Estafilococo aureus). La presencia de uno de ellos confiere un peor pronóstico que es peor aún de presentarse en combinación.
2. Los pacientes que por su mala evolución precisan cirugía urgente son un grupo de especial riesgo. En ellos, la presencia de infección persistente e insuficiencia renal son predictores independientes de mortalidad. La insuficiencia cardiaca no se asocia a una mayor mortalidad en este grupo de pacientes.
3. Los pacientes con endocarditis protésica que precisan cirugía urgente son un grupo de alto riesgo. La presencia de infección persistente es el predictor fundamental de mortalidad en este grupo de pacientes. La insuficiencia cardiaca no se asocia a una mayor mortalidad.



## 9.- BIBLIOGRAFÍA



- 1.- Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1885;1:467-470.
- 2.- Wallace AG, Young WG, Jr., Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. Circulation 1965;31:450-453.
- 3.- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25:267-276.
- 4.- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998;98:2936-2948.
- 5.- Ferreiros E, Nacinovich F, Casabe JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la Republica Argentina-2 (EIRA-2) Study. Am Heart J 2006;151:545-552.
- 6.- Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest 2007;132:1025-1035.
- 7.- Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. Clin Infect Dis 2008;47:1287-1297.

- 8.- Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2010;85:422-426.
- 9.- Perez-Villardón B, Jiménez C, Vivancos R, Sánchez Calle J, Gaitán D, Reguera J, et al. Características clínicas, tratamiento y evolución de una serie amplia de pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa. *CardiCore* 2010;45:153-159.
- 10.- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
- 11.- López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarria C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation* 2010;121:892-897.
- 12.- Oyonarte M, Montagna R, Braun S, Rojo P, Jara JL, Cereceda M, et al. [Clinical characteristics, complications and mortality in 506 patients with infective endocarditis and determinants of survival rate at 10 years]. *Rev Med Chil* 2012;140:1517-1528.
- 13.- Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 1995;16:394-401.
- 14.- Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-339.

- 15.- van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. Arch Intern Med 1992;152:1863-1868.
- 16.- King JW, Nguyen VQ, Conrad SA. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. Am J Med Sci 1988;295:517-527.
- 17.- Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med 2002;162:90-94.
- 18.- Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA. Endocarditis infecciosa. 1ª ed. Barcelona. Prous Science, S.A ed. 2002.
- 19.- Revilla A, Lopez J, Villacorta E, Gomez I, Sevilla T, del Pozo MA, et al. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. Rev Esp Cardiol 2008;61:1253-1259.
- 20.- Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, et al. Pacemaker infective endocarditis. Am J Cardiol 1998;82:480-484.
- 21.- Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. Am Heart J 1989;117:1140-1146.
- 22.- Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. Heart 2003;89:577-581.
- 23.- Lopez Rodriguez R, Rodriguez Framil M, Hermida Ameijeiras A, Lado Lado FL. [Pacemaker endocarditis]. An Med Interna 2006;23:187-192.

- 24.- Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. *Cardiol Clin* 2003;21:253-71, vii.
- 25.- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, 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.
- 26.- Romano G, Carozza A, Della CA, De Santo LS, Amarelli C, Torella M, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis* 2004;13:200-208.
- 27.- Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151-1158.
- 28.- Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;83:525-530.
- 29.- Mesa JM, Larrea JL, Oliver J, Cortina JM, Moreno I, Mate I, et al. [Infective endocarditis. Medicosurgical experience in a series of 137 patients]. *Rev Esp Cardiol* 1990;43:142-152.
- 30.- Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978;58:589-597.

- 31.- D'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, Mitchell RS, Oyer PE, Jamieson SW, et al. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985;40:429-438.
- 32.- Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Orszulak TA, et al. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995;70:517-525.
- 33.- Cortina JM, Martinell J, Artiz V, Fraile J, Serrano S, Rabago G. Surgical treatment of active prosthetic valve endocarditis. Results in 66 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35:209-214.
- 34.- Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-1940.
- 35.- Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223-232.
- 36.- Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;24:381-386.
- 37.- Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, et al. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990's. *Eur Heart J* 1996;17:281-288.

- 38.- Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954-959.
- 39.- Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, Loop FD, Sapp SK, Stewart RW, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:198-207.
- 40.- Attaran S, Chukwuemeka A, Punjabi PP, Anderson J. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:1057-1061.
- 41.- Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688-694.
- 42.- Tornos P, Sanz E, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Planes AM, Soler-Soler J. Late prosthetic valve endocarditis. Immediate and long-term prognosis. *Chest* 1992;101:37-41.
- 43.- John JF, Jr., Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997;24:471-485.
- 44.- John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26:1302-1309.

- 45.- Grunenfelder J, Akins CW, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Madsen JC, et al. Long-term results and determinants of mortality after surgery for native and prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:694-702.
- 46.- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-209.
- 47.- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
- 48.- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
- 49.- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.
- 50.- Lopez J, Fernandez-Hidalgo N, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, et al. Internal and external validation of a model to predict adverse outcomes in patients with left-sided infective endocarditis. *Heart* 2011;97:1138-1142.

- 51.- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
- 52.- Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 1994;57:6-7.
- 53.- San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:e1-7.
- 54.- Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA, Jaumin PM, Geraci JE. Valve replacement in patients with active infective endocarditis. *Circulation* 1978;58:585-588.
- 55.- Woo KS, Lam YM, Kwok HT, Tse LK, Vallance-Owen J. Prognostic index in prediction of mortality from infective endocarditis. *Int J Cardiol* 1989;24:47-54.
- 56.- Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:2-10.
- 57.- Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100.

- 58.- Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-572.
- 59.- Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery: estimated creatinine clearance or plasma creatinine level as measures of renal function. *Chest* 2003;124:1852-1862.
- 60.- Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foex P. Risk factors for cardiovascular death after elective surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:14-19.
- 61.- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-744.
- 62.- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53-60.
- 63.- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Jr., Kuniholm EF, Fowler VG, Jr., Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-1749.
- 64.- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-1495.

- 65.- Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776-783.
- 66.- Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Jr., Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354-1361.
- 67.- Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239-2247.
- 68.- Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, Nowicki ER, Blackstone E, Gordon SM, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:489-493.
- 69.- 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. *Eur Heart J* 2007;28:760-765.
- 70.- Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Garcia H, Sarria C, Pozo E, et al. Clinical Significance of Congestive Heart Failure in Prosthetic Valve Endocarditis. A Multicenter Study With 257 Patients. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:384-390.
- 71.- Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarria C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;34:1749-1754.

- 72.- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-252.
- 73.- Steckelberg JM, Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990;88:582-588.
- 74.- Warner MA, Hosking MP, Lobdell CM, Offord KP, Melton LJ 3rd. Effects of referral bias on surgical outcomes: a population-based study of surgical patients 90 years of age or older. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1185-1191.
- 75.- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196-203.
- 76.- Lopez-Sendon J. [Usefulness and limitations of registries in acute myocardial infarction. The PRIAMHO Study]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:477-478.
- 77.- Levine MN, Julian JA. Registries that show efficacy: good, but not good enough. *J Clin Oncol* 2008;26:5316-5319.



## **10.- ANEXOS**



# **ANEXO 1**

## **Definición de términos**



## **1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

**Fecha de ingreso:** fecha del ingreso hospitalario. Si se trata de un caso referido se consigna la fecha de ingreso en el centro de procedencia.

**Fecha de diagnóstico:** fecha en la que se realiza el diagnóstico de endocarditis.

**Fecha de alta:** fecha en la que se da el alta al domicilio o en la que se produce el éxitus del paciente.

**Endocarditis referida:** casos de endocarditis infecciosa diagnosticados en otros hospitales y referidos a cualquiera de los centros del grupo.

**Endocarditis comunitaria:** endocarditis infecciosa cuyos síntomas se iniciaron en la comunidad sin hospitalización previa desde al menos doce meses antes del inicio del cuadro.

**Endocarditis nosocomial:** endocarditis infecciosa cuyos síntomas comenzaron al menos 48 horas después del ingreso.

**Cardiopatía previa:** presencia de daño estructural en la válvula antes del episodio de endocarditis infecciosa, estuviese o no diagnosticado.

**Adicción a drogas por vía parenteral:** hábito de drogadicción por vía parenteral presente en el momento del desarrollo de los síntomas de endocarditis infecciosa.

**VIIH:** positividad de los anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el momento de la aparición de los síntomas de endocarditis infecciosa.

**Factor desencadenante:** aquellos procedimientos que pueden causar bacteriemia y se realizaron dentro de los dos meses previos a la aparición de los síntomas de endocarditis infecciosa:

Manipulación dental: cualquier procedimiento que de lugar al sangrado de las encías.

Manipulación respiratoria: incluye cirugía y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.

Manipulación gastrointestinal: incluye cirugía y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.

Manipulación genitourinaria: incluye cirugía y procedimientos con o sin toma de biopsia y sondaje vesical.

Catéter intravascular: que el paciente haya sido portador de catéteres intravenosos centrales, periféricos o intraarteriales con finalidad diagnóstica o terapéutica. Incluye los cateterismos cardíacos, sean diagnósticos o terapéuticos, y los estudios electrofisiológicos.

Infección local: existencia de un proceso supurativo localizado previo al desarrollo de los síntomas o al diagnóstico de la endocarditis infecciosa.

Cirugía previa: la realización de cirugía que no sea la sustitución de prótesis valvular o la colocación de un tubo valvulado en el tiempo previamente especificado.

Otros catéteres: incluye otros catéteres no intravasculares con fines diagnósticos o terapéuticos (por ejemplo catéter epidural).

Otros: cualquier otro proceso que se sabe pueda producir bacteriemia u otro procedimiento ligado en el tiempo al desarrollo de endocarditis infecciosa.

**Profilaxis antibiótica**: que el paciente haya recibido profilaxis según las recomendaciones vigentes y con horario correctamente especificado.

**Tratamiento antibiótico en los quince días previos**: que el paciente haya recibido algún antibiótico de forma oral o parenteral fuera el microorganismo causal sensible a él o no.

**Enfermedad subyacente**: presencia de cualquiera de los procesos que se señalan a continuación en el momento del diagnóstico o en el mes previo:

Alcoholismo: consumo habitual de más de 120 gr/ día de alcohol.

Tratamiento inmunosupresor: cualquier tratamiento capaz de disminuir la inmunidad, celular o humoral.

Anemia crónica: cifras de hemoglobina < 9 gr/dl.

Inmunodepresión: cualquier enfermedad que dé lugar a deterioro de la inmunidad celular o humoral.

Diabetes mellitus: definida según los criterios vigentes

Cáncer: existencia de cualquier neoplasia maligna

EPOC: bronquitis crónica, asma bronquial o enfisema

Dermatopatía crónica: cualquier lesión dérmica de más de un mes de duración.

Colagenopatías: incluye lupus, artritis reumatoide, Sjögren, esclerodermia y formas mixtas.

**2.- DATOS CLÍNICOS:** se entiende por forma de presentación como aquel cuadro clínico determinado por los primeros síntomas y signos con los que se presentó el paciente en la primera consulta de la que conste informe escrito, sea o no la que corresponda al ingreso. Los pacientes pueden tener más de una forma de presentación clínica

**Inicio:** tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología de la endocarditis y la atención hospitalaria.

**Forma de presentación:**

Cardiaca: signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueos o soplos de nueva a aparición.

Cutánea: haber objetivado cualquiera de las siguientes lesiones: nódulos de Osler; lesiones de Janeway; lesiones necróticas; lesiones hemorrágicas; manchas de color café con leche.

Fiebre y alteración del estado general: temperatura mayor de 38°C, acompañada o no de tiritona y/o afectación del estado general.

Renal: insuficiencia renal (definida como creatinina sérica > 2 mg/dl), absceso renal, hematuria macroscópica o proteinuria > 1.5 gr/dl.

Neurológica: accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), meningitis, absceso cerebral o cuadro confusional sin evidencia de los previos.

Pulmonar: neumonía radiológica; cuadro compatible con embolia séptica, con al menos 2 de los siguientes: dolor costal, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial en la RX de tórax, cavitado o no.

Síndrome constitucional: astenia, anorexia y pérdida de peso.

Reumática: artralgias, mialgias, lumbalgia, artritis o espondilodiscitis.

Abdominal: abdomen agudo, hemorragia en cavidad abdominal, aneurismas micóticos.

**Signos y síntomas hasta el primer día del ingreso:**

Soplo de nueva aparición: cuando conste por escrito o de forma oral que el paciente no tenía soplos y en la primera evaluación al ingreso tenga un soplo de regurgitación o continuo.

Insuficiencia cardíaca: según los criterios establecido. Especificar el grado funcional de la NYHA.

Infiltrado pulmonar: evidencia de infiltrados únicos o múltiples en la radiografía de tórax, sean o no cavitados.

Embolia pulmonar: definida previamente.

Insuficiencia renal: definida previamente.

Sepsis: evidencia clínica de infección junto con indicios de una respuesta sistémica a la infección. Esta respuesta sistémica se manifiesta por la presencia de 2 ó más de estos hallazgos:

- Temperatura > 38°C
- Frecuencia cardíaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria > 20 rpm ó pCO<sub>2</sub> > 32.
- Leucocitos > 12000/ mm<sup>3</sup>, < 4000/ mm<sup>3</sup> ó > 10% de formas inmaduras en banda.

Shock séptico: sepsis con hipotensión (presión arterial sistólica < 90mmHg) a pesar de la reposición adecuada de líquidos junto con alteraciones de la perfusión, que pueden evidenciarse por la acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado

mental, entre otras anormalidades. Los pacientes que reciben agentes inotrópicos o vasopresores pueden o no estar hipotensos en el momento en que se determinan las alteraciones de la perfusión.

Abdomen agudo: dolor abdominal con signos de peritonismo o necesidad de exploración quirúrgica.

Manifestaciones cutáneas: las descritas previamente.

**3.- DATOS MICROBIOLÓGICOS:** En todos los pacientes que tengan hemocultivos negativos en las primeras 72 horas deben realizarse serología para: Clamidia, Brucella, fiebre Q, Legionella y Mycoplasma; y si es posible, es recomendable realizar serología tanto para *C. pneumoniae* como *C. psittaci*.

**Hemocultivos:** se entiende como los realizados al inicio del cuadro, al ingreso o en caso de endocarditis infecciosa nosocomial que se desarrolla durante el ingreso por otra patología en las dos semanas previas al diagnóstico.

**Otras muestras:** incluye las procedentes de válvulas, material protésico intracardiaco, o focos sépticos metastáticos (LCR, líquido pleural, líquido articular, abscesos localizados, émbolos sépticos incluyendo la piel).

**Microorganismo causal:** se establece a partir de los hemocultivos o de las muestras referidas anteriormente, que tienen valor para el diagnóstico etiológico de la endocarditis infecciosa. Se especificará si no está en la lista o si es polimicrobiana.

**Cultivos negativos:** se define cuando todo tipo de cultivos realizados, tanto de sangre como de otras muestras, hayan resultado negativos.

**Estudio de la sensibilidad:** se han referido únicamente los antibióticos que se emplean con más frecuencia, pero se pueden incluir otros que sean claves para el germen causal.

**Criterios diagnósticos en las serologías:**

Clamidia (psitacci, pneumoniae): fijación del complemento 1/64 o cuadruplicación del título inicial a las 2 semanas (seroconversión).

Fiebre Q (Coxiella burnetii): título de anticuerpos IgG antifase I  $\geq$  1:800.

Legionella: título por inmunofluorescencia indirecta  $>$  1/256 ó seroconversión.

Mycoplasma pneumoniae: título por fijación de complemento  $>$ 1/ 64 ó seroconversión.

Brucella spp: títulos de aglutinación en tubo  $>$  1/ 160 ó seroconversión.

**4.- DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS:** sólo se consignan los ecocardiogramas previos a la cirugía de recambio valvular. Indicaciones: cuando se precise la realización de un ecocardiograma, se incluirá ETT y ETE (excepto en los casos seleccionados). El médico responsable del paciente puede considerar necesario realizar un ecocardiograma aunque no se cumplan ninguna de las condiciones que se exponen a continuación:

- Al ingreso
- Siempre que cambie la situación clínica del paciente:
  - Aparición de un nuevo soplo
  - Desarrollo de insuficiencia cardiaca
  - Embolia

- Desarrollo de trastornos de la conducción.
- Signos de infección persistente: hemocultivos persistentemente positivos, o fiebre de más de 5 días de duración junto con otros signos clínicos de mala evolución, a pesar del tratamiento antibiótico correcto, y que no tengan otra justificación clínica.

### **Definiciones**

**Vegetación:** masa adherida a una de las válvulas o material intracardiaco, con ecogenicidad diferente a la de las estructuras adyacentes y con un movimiento errático e independiente de la válvula. Debe medirse el diámetro mayor en 2 ejes distintos y el área. Realizar 3-5 mediciones y registrar las mayores.

Ecogenicidad: valoración cuantitativa de 1 a 3:

1: densidad de trombo

2: ni 1 ni 3

3: densidad calcio.

Movilidad: valoración cualitativa de 1 a 3:

1 ausencia o mínima movilidad (eje mayor que oscila menos de 90°)

2: ni 1 ni 3

3: eje mayor oscila más de 90°.

Morfología: sésil, cuando su base de implantación es mayor que el diámetro mayor de la vegetación en un eje perpendicular a la base de implantación. Pedunculada, toda vegetación que no es sésil.

**Absceso:** engrosamiento de la región perianular de más de 10 mm de diámetro, con o sin ecolucencias en su interior, que puede adoptar una forma más o menos redondeada, sin flujo en su interior. Consignar su diámetro máximo en milímetros.

**Pseudoaneurisma:** cavidad perianular que comunica con la luz vascular, con flujo en su interior. Consignar su diámetro máximo en milímetros.

**Fístula:** comunicación entre las cámaras cardíacas y/o grandes arterias con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.

**Perforación:** solución de continuidad en alguna de las valvas con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.

**Dehiscencia protésica:** demostración de nueva regurgitación periprotésica, de grado al menos moderado.

**Insuficiencias valvulares:** se graduará de forma semicuantitativa en tres grados (leve, moderado o severo).

**Protésica precoz:** endocarditis sobre prótesis cardíaca cuyos síntomas comienzan durante el primer año tras la intervención quirúrgica.

**Protésica tardía:** endocarditis sobre prótesis cardíaca cuyos síntomas comienzan después del primer año tras la intervención quirúrgica.

**5.- DATOS CLÍNICOS EVOLUTIVOS** (se recogen separadamente antes y después de la cirugía, si existe):

**Localización de la embolia:** rellenar acorde con la situación en cada momento. Las embolias en arteria central de la retina se incluyen dentro del sistema nervioso central (SNC). Si el paciente presentaba embolias en distintas localizaciones en un momento dado, consignarlo (no es necesario escoger una sola localización).

**Alteraciones de la conducción:** nueva aparición de bloqueo AV de cualquier grado, o bloqueo de rama.

**ACV:** accidente cerebrovascular isquémico (infarto o accidente isquémico transitorio).

**Shock séptico en cualquier momento del episodio:** con arreglo a la definición clínica especificada previamente.

**Signos de infección persistente:** hemocultivos persistentemente positivos o fiebre de más de 7 días de duración a pesar del tratamiento antibiótico correcto y que no tengan otra justificación clínica.

**6.- TRATAMIENTO**

**Fecha de inicio:** se refiere a la fecha de instauración del tratamiento antibiótico dirigido contra la endocarditis infecciosa.

**Antibiótico:** consignar según número del EPINE

**Duración:** en semanas

**Negativización de los hemocultivos:** si los hemocultivos a las 48 horas del tratamiento resultan negativos.

**Cirugía:** sólo cirugía cardíaca.

Urgente: la realizada antes de la finalización del ciclo antibiótico de tratamiento, en fase activa de la infección dentro de las 48 horas desde su indicación

Electiva: la realizada tras la finalización del ciclo antibiótico

**Tipo de cirugía:** procedimiento realizado.

## **7.- EVOLUCIÓN POST ALTA**

**Asintomático:** ningún síntoma relacionado con el episodio de endocarditis infecciosa.

**Vegetación, absceso, pseudoaneurisma** etc: según las definiciones previas.

**Recaída:** reaparición de la endocarditis infecciosa por el mismo patógeno causal que en el episodio previo:

en los primeros 3 meses tras el alta, si es un germen de crecimiento rápido o agresivo ( *S. aureus*, estreptococos del grupo A de Lancefield, entecococo, neumococo etc).

en los primeros 6 meses si el microorganismo es poco agresivo o de crecimiento lento (*S. viridans*, estafilococos coagulasa negativos, *Propionibacterium...*)

en los 2 primeros años si se dejó material protésico in situ. Si se comprobara la identidad de la cepa por técnicas de biología molecular, no será necesario aplicar los criterios de tiempo.

**Recidiva:** reaparición de la endocarditis infecciosa por un germen causal diferente al del episodio anterior. Reaparición de la endocarditis infecciosa por el mismo germen causal del episodio anterior si no cumple los criterios de tiempo para considerarla recaída.

**Sustitución valvular:** necesidad de recambio valvular como consecuencia de deterioro hemodinámico.

**Muerte:** independientemente de su causa. Señalar fecha de la muerte (hospitalaria o en el seguimiento).

**Muerte relacionada con la endocarditis:** secundaria a las complicaciones, cardíacas o extracardíacas, ocasionadas por la endocarditis infecciosa o por su tratamiento. Si la muerte estuviera relacionada con la endocarditis infecciosa, consignar si es de causa cardíaca.

**Causa de la muerte:** rellenar en los casos en que la muerte esté relacionada con la endocarditis infecciosa.

# **ANEXO 2**

## **Criterios de Duke para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa**



**Endocarditis infecciosa DEFINITIVA:** Se cumple una de las siguientes condiciones:

1.- Criterios anatomopatológicos:

- Microorganismos: demostrados por cultivo o por histología en una vegetación, o en una vegetación que ha producido una embolia, o un absceso intracardíaco.
- Lesiones anatomopatológicas: vegetación o absceso intracardíaco presente confirmado por una histología que muestra una endocarditis activa

2.- Criterios clínicos (según tabla 1):

- Dos criterios mayores, o
- Un criterio mayor y tres menores, o
- Cinco criterios menores.

**Endocarditis infecciosa POSIBLE:**

- Hallazgos compatibles/sugestivos de endocarditis infecciosa que no la clasifican en definitiva ni en rechazo

**Endocarditis infecciosa RECHAZADA:**

- Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos, o
- Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días o menos de antibioterapia, o
- Ausencia de signos anatomopatológicos de endocarditis en la cirugía o en la autopsia tras cuatro días o menos de antibioterapia

**Tabla 1. Criterios clínicos de Duke**

<b>CRITERIOS MAYORES</b>
<p><b>1.- Hemocultivo positivo para endocarditis infecciosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Microorganismo típico de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:<ul style="list-style-type: none"><li>○ <i>Streptococo viridans</i> (incluidas las cepas variantes), <i>Streptococo bovis</i>, grupo HACEK</li><li>○ <i>Stafilococo aureus</i> o <i>Enterococos</i> adquiridos en la comunidad, en ausencia de un foco primario</li></ul></li><li>• Hemocultivos persistentemente positivos:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hemocultivos extraídos con más de 12 horas de diferencia</li><li>○ Los 3/3 positivos o la mayoría de 4 o más hemocultivos diferentes, con al menos una hora de separación entre la extracción del primero y la del último</li></ul></li></ul>
<p><b>2.- Evidencia de afectación endocárdica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Masa intracardiaca oscilante, en la válvula o las estructuras de soporte, o en el trayecto de un chorro de regurgitación, o en un material implantado, en ausencia de otra explicación anatómica</li><li>○ Absceso</li><li>○ Nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular</li></ul></li><li>• Regurgitación valvular nueva (no es suficiente el incremento / modificación de un soplo previo)</li></ul>

### CRITERIOS MENORES

- Predisposición: cardiopatía predisponente o consumo de drogas por vía intravenosa
- Fiebre > 38° C
- Fenómenos vasculares: embolia de una arteria importante, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
- Pruebas microbiológicas: hemocultivos positivos pero que no cumplen los criterios mayores (excluyendo un sólo hemocultivo con *Estafilococos coagulasa negativos* y microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo asociado con endocarditis infecciosa
- Ecocardiograma: compatible con endocarditis infecciosa pero sin cumplir los criterios mayores anteriormente descritos



# **ANEXO 3**

**Criterios de  
Duke  
modificados  
para el  
diagnóstico de  
endocarditis  
infecciosa**



Modificaciones señaladas en cursiva y subrayado

**Endocarditis infecciosa DEFINITIVA:** Se cumple una de las siguientes condiciones:

1.- Criterios anatomopatológicos:

- Microorganismos: demostrados por cultivo o por histología en una vegetación, o en una vegetación que ha producido una embolia, o un absceso intracardiaco.
- Lesiones anatomopatológicas: vegetación o absceso intracardiaco presente confirmado por una histología que muestra una endocarditis activa

2.- Criterios clínicos (según tabla 2):

- Dos criterios mayores, o
- Un criterio mayor y tres menores, o
- Cinco criterios menores.

**Endocarditis infecciosa POSIBLE:**

- Un criterio mayor y uno menor, o
- Tres criterios menores

**Endocarditis infecciosa RECHAZADA:**

- Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos, o
- Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días o menos de antibioterapia, o
- Ausencia de signos anatomopatológicos de endocarditis en la cirugía o en la autopsia tras cuatro días o menos de antibioterapia
- No reúne criterios de endocarditis posible

**Tabla 2. Criterios clínicos de Duke modificados (*modificaciones en cursiva y subrayado*)**

<b>CRITERIOS MAYORES</b>
<p><b>1.- Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:<ul style="list-style-type: none"><li>○ <i>Streptococo viridans</i></li><li>○ <i>Streptococo bovis</i></li><li>○ HACEK</li><li>○ <i>Estafilococo aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario</li></ul></li><li>• Hemocultivos persistentemente positivos por microorganismos típicos de endocarditis:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hemocultivos con más de 12 h de separación tres de tres positivos o la mayoría de cuatro o más hemocultivos separados siempre que entre el primero y el último haya al menos una hora</li></ul></li><li>• <u>Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o título de anticuerpos IgG antifase I <math>\geq 1:800</math></u></li></ul>
<p><b>2.- Evidencia de afectación endocárdica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ecocardiograma positivo para endocarditis (<u>se recomienda ecocardiograma transesofágico en pacientes con prótesis valvulares, complicaciones perianulares y en los pacientes con criterios de al menos endocarditis posible; en el resto de los pacientes se recomienda ecocardiograma transtorácico como prueba inicial</u>) definido como:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Masa intracardiaca oscilante en los velos valvulares, estructuras del soporte</li></ul></li></ul>

valvular, en las zonas de impacto de chorros regurgitantes o en el material implantado intracardiaco en ausencia de una alternativa anatómica razonable

- Absceso
- Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica
- Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente)

### CRITERIOS MENORES

- Predisposición: cardiopatía predisponente o utilización de drogas por vía parenteral
- Fiebre  $\geq 38$  °C
- Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores (excluyendo un solo hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa negativos o microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo típico de endocarditis infecciosa
- Los criterios ecocardiográficos menores han sido eliminados



# **ANEXO 4**

## **Cuaderno de recogida de datos**



## GRUPO HISPANOAMERICANO PARA EL ESTUDIO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

### A) IDENTIFICACIÓN

APELLIDOS Y NOMBRE: \_\_\_\_\_

SEXO  VARÓN (1)       MUJER (2)

EDAD: \_\_\_\_\_ TELEFONO 1 \_\_\_\_\_ TELEFONO 2 \_\_\_\_\_

HOSPITAL:  \_\_\_\_\_

NUMERO DE HISTORIA CLINICA: \_\_\_\_\_

FECHA INGRESO: \_\_\_\_\_ FECHA DIAGNOSTICO: \_\_\_\_\_ FECHA ALTA: \_\_\_\_\_

### CRITERIOS DE ENDOCARDITIS

LI

DEFINITIVA (1)  POSIBLE (2)       RECHAZADA (9)

### B) DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

REFERIDO       SÍ (1)  NO (2)       DESCONOCIDO (9)

COMUNITARIO  SÍ (1)  NO (2)       DESCONOCIDO (9)

NOSOCOMIAL  SÍ (1)  NO (2)       DESCONOCIDO (9)

CARDIOPATÍA PREVIA CONOCIDA  SÍ (1)  NO (2)  DESCONOCIDO (9)

CARDIOPATÍA DE BASE  REUMÁTICA (1)

PROTESIS (2)

MES/ AÑO (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_\_

PRECOZ (1)  TARDÍA  (2)

DEGENERATIVA (3)

CONGENITA (4). TIPO: \_\_\_\_\_

MIXOIDE (PROLAPSO) (5)

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA (6)

OTRA (7)

NINGUNA (8)

ENDOCARDITIS PREVIA (9)

ADVP       SÍ (1)  NO (2)

HIV +       SÍ (1)  NO (2)

**FACTOR DESENCADENANTE**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> NO CONOCIDO (1)                   | <input type="checkbox"/> CATETER INTRAVASCULAR (6) |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACIÓN DENTAL (2)           | <input type="checkbox"/> OTROS CATÉTERES (7)       |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACION RESPIRATORIA (3)     | <input type="checkbox"/> INFECCION LOCAL (8)       |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACION GASTROINTESTINAL (4) | <input type="checkbox"/> CIRUGIA PREVIA (9)        |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACION GENITOURINARIA (5)   | <input type="checkbox"/> OTROS (10)                |

ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

**PROFILAXIS ANTIBIOTICA:**

- SI (1)     NO (2)     DESCONOCIDO (9)

**TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EN LOS 15 DIAS PREVIOS AL INGRESO:**

- SI (1)     NO (2)     DESCONOCIDO (9)

**ENFERMEDAD SUBYACENTE**

**ALCOHOLISMO**

- SI (1)  NO (2)

**TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

- SI (1)  NO (2)

**ANEMIA CRONICA**

- SI (1)  NO (2)

**I. RENAL CRÓNICA**

- SI (1)  NO (2)

**INMUNODEPRESION**

- SI (1)  NO (2)

**DIABETES**

- SI (1)  NO (2)

**CANCER**

- SI (1)  NO (2)

**EPOC**

- SI (1)  NO (2)

**DERMATOPATIA CRONICA**

- SI (1)  NO (2)

**COLAGENOPATIAS**

- SI (1)  NO (2)

**C) DATOS CLÍNICOS RECOGIDOS EN LA FECHA DEL INGRESO**

**1.-INICIO**

- > 3 MESES (1)     2-3 MESES (2)     1-2 MESES (3)     15 D-1 MES (4)     < 15 D (5)

**2.- FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA**

**CARDIACA**

- SI (1)  NO (2)

**NEUROLOGICA**

- SI (1)  NO (2)

**PULMONAR**

- SI (1)  NO (2)

**REUMÁTICA**

- SI (1)  NO (2)

**FIEBRE Y MALESTAR GENERAL**

- SI (1)  NO (2)

**RENAL**

- SI (1)  NO (2)

**CUTANEA**

- SI (1)  NO (2)

**SINDROME CONSTITUCIONAL**

- SI (1)  NO (2)

**ABDOMINAL**

- SI (1)  NO (2)

**3.- SINTOMAS Y SIGNOS HASTA EL PRIMER DÍA DEL INGRESO**

- |                      |   |   |   |
|----------------------|---|---|---|
| NUEVO SOPLO          | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | FIEBRE AL INGRESO   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| TIRITONA             | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | FIEBRE PREVIA AL INGR   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| INS CARDÍACA         | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | DISNEA  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| CLASE FUNCIONAL NYHA | <input type="checkbox"/> I (1) <input type="checkbox"/> II (2) <input type="checkbox"/> III (3) <input type="checkbox"/> IV (4) | ESPLENOMEGALIA  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| EMBOL PULMONAR       | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | TOS   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| INFILT PULMONAR      | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | COMA  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| INSUFIC RENAL        | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | NAÚSEA/VÓMITO   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| SHOCK SÉPTICO        | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | HEMATURIA   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| DOLOR TORÁCICO       | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | MIALGIA   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| D ABDOMINAL          | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | ARTRALGIA   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| ABDOMEN AGUDO        | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | CONFUSIÓN/DELIRIO   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| CEFALEA              | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | PERICARDITIS  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| HEMOPTISIS           | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   | MENINGITIS  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |
| LUMBALGIA            | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   |   |   |
| MANIF CUTÁNEAS       | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)   |   |   |
|                      | MANCHAS CAFÉ CON LECHE  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |   |
|                      | NODULOS CUTANEOS  | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |   |
|                      | LESIONES DE JANEWAY   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |   |
|                      | LESIONES NECRÓTICAS   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |   |
|                      | LESIONES HEMORRÁGICAS   | <input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2) |   |

ACVA  HEMORRÁGICO (1)  ISQUEMICO (2)  NO (3)

**LOCALIZACIÓN:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> FRONTAL (1)   | <input type="checkbox"/> VERMIX CEREBELOSO (6)       |
| <input type="checkbox"/> PARIETAL (2)  | <input type="checkbox"/> HEMISFERIOS CEREBELOSOS (7) |
| <input type="checkbox"/> TEMPORAL (3)  | <input type="checkbox"/> AIT (8)                     |
| <input type="checkbox"/> OCCIPITAL (4) | <input type="checkbox"/> VARIOS TERRITORIOS (9)      |
| <input type="checkbox"/> TRONCO (5)    |  |

ANEURISMA MICOTICO:  SI (1)  NO (2)

**LOCALIZACIÓN:**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> FRONTAL (1)   | <input type="checkbox"/> TRONCO (5)                  |
| <input type="checkbox"/> PARIETAL (2)  | <input type="checkbox"/> VERMIX CEREBELOSO (6)       |
| <input type="checkbox"/> TEMPORAL (3)  | <input type="checkbox"/> HEMISFERIOS CEREBELOSOS (7) |
| <input type="checkbox"/> OCCIPITAL (4) | <input type="checkbox"/> VARIOS TERRITORIOS (8)      |

MANIFESTACIONES REUMÁTICAS:  SI (1)  NO (2)

ARTRITIS (1)

ESPONDILODISCITIS (2)

#### **D) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO**

##### **RX TÓRAX**

CARDIOMEGALIA  SI (1)  NO (2)

INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA  SI (1)  NO (2)

DERRAME PLEURAL  SI (1)  NO (2)

EMBOLIA PULMONAR SEPTICA  SI (1)  NO (2)

##### **ECG (CAMBIOS RESPECTO A PREVIOS)**

BLOQUEO AV 1ER GRADO  SI (1)  NO (2)

BLOQUEO AV 2º O 3º GRADO  SI (1)  NO (2)

BRDHH  SI (1)  NO (2)

BRIHH  SI (1)  NO (2)

IAM  SI (1)  NO (2)

TSV  SI (1)  NO (2)

FIBRILACION AURICULAR  SI (1)  NO (2)

LABORATORIO	INGRESO	MÁXIMA ALTERACIÓN
LEUCOCITOS (CIFRA COMPLETA)	_____	_____
NEUTRÓFILOS (%)	_____	_____
HEMATIES	_____	_____
HEMOGLOBINA (GR/DL)	_____	_____
HEMATOCRITO (%)	_____	_____
VCM	_____	_____
PLAQUETAS (CIFRA COMPLETA)	_____	_____
LINFOCITOS T4 (SOLO HIV)	_____	_____
VSG	_____	_____
UREA	_____	_____
CREATININA	_____	_____
GOT	_____	_____
GPT	_____	_____
LDH	_____	_____
ACTIVIDAD PROTROMBINA (%)	_____	_____
APTT (SEGUNDOS)	_____	_____
INR	_____	_____
NA+	_____	_____
K+	_____	_____
C3	_____	_____
C4	_____	_____
FACTOR REUMATOIDE	_____	_____
PROTEINA C REACTIVA	_____	_____
IG A	_____	_____
IG G	_____	_____
IG M	_____	_____
SEDIMENTO DE ORINA		
PROTEINURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
HEMATURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
LEUCOCITURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
BACTERIURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
CILINDROS HEMÁTICOS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
CILINDROS GRANULOSOS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

### E) MICROBIOLOGÍA

HEMOCULTIVOS NUMERO: \_\_\_\_\_ NUMERO DE POSITIVOS: \_\_\_\_\_  
 AL INGRESO:  POSITIVOS (1)  NEGATIVOS (2)  
 A LAS 48 HORAS:  POSITIVOS (1)  NEGATIVOS (2)  NO REALIZADOS (3)  
 OTROS CULTIVOS:

NO REALIZADOS (9)  
 NEGATIVOS (2)  
 POSITIVOS (1)  
 MICROORGANISMO: \_\_\_\_\_  
 MUESTRA: \_\_\_\_\_  
 MICROORGANISMO: \_\_\_\_\_  
 MUESTRA: \_\_\_\_\_

MICROORGANISMO CAUSAL:  
 ESTREPTOCOCO BOVIS (1)  ESTREPTOCOCO VIRIDANS (2)  
 ENTEROCOCO (3)  OTROS ESTREPTOCOCOS (4)  
 ESTAFILOCOCO AUREUS (5)  ESTAFILOCOCO COAGULASA NEGATIVO (6)  
 BACILOS GRAMNEGATIVOS (7)  HONGOS (8)  
 GRUPO HACEK (9)  ANAEROBIOS (10)  
 POLIMICROBIANA (11)  CULTIVOS NEGATIVOS (13)  
 OTROS (12)

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD   

	CMI	SENSIBLE(1)	SENSIB INTERMEDIA(2)	RESISTENTE(3)
PENICILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VANCOMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OXACILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENTAMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFTRIAXONA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMIPENEM	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SINERGIA P+G		<input type="checkbox"/> SI (1)	<input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> NO REALIZADA (9)

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD   

	CMI	SENSIBLE(1)	SENSIB INTERMEDIA(2)	RESISTENTE(3)
PENICILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VANCOMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OXACILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENTAMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFTRIAXONA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMIPENEM	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SINERGIA P+G		<input type="checkbox"/> SI (1)	<input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> NO REALIZADA (9)

SEROLOGIA:  
 CLAMIDIA  POSITIVA (1)  NEGATIVA (2)  NO REALIZADA (9)  
 BRUCELLA  POSITIVA (1)  NEGATIVA (2)  NO REALIZADA (9)  
 FIEBRE Q  POSITIVA (1)  NEGATIVA (2)  NO REALIZADA (9)  
 LEGIONELLA  POSITIVA (1)  NEGATIVA (2)  NO REALIZADA (9)  
 MYCOPLASMA  POSITIVA (1)  NEGATIVA (2)  NO REALIZADA (9)

**F) ECOCARDIOGRAFÍA**

SONDA ETE:       MONOPLANO (1)       BIPLANO (2)       MULTIPLANO (3)

- V AÓRTICA (1)       V MITRAL (2)       V TRICÚSPIDE (3)       V PULMONAR (4)  
 V EUSTAQUIO (5)       PRÓT AÓRTICA MECÁNICA (6)       PRÓT MITRAL MECÁNICA (7)  
 PROT TRIC MEC (8)       PROT PULM MECANICA (9)       PROT. AÓRTICA BIOLÓGICA (10)  
 PRÓT. MITRAL BIOL. (11)       PRÓT. TRIC. BIOL (12)       PRÓT. PULM BIOLÓGICA (13)  
 MARCAPASOS/D.A.I./CATÉTER (14)       SIN HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE E.I. (15)  
 DUCTUS (16)       C.I.V (17)       OTROS (18). ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

**VÁLVULA 1**

	(1T)	(1E)	(2E)	(3E)	(4E)	(5E)
	1º ETT	1º ETE	2º ETE	3º ETE	4º ETE	5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SESIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIAM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SESIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3=AMBOS)

VALVULA 2 

	(1T) 1° ETT	(1E) 1° ETE	(2E) 2° ETE	(3E) 3° ETE	(4E) 4° ETE	(5E) 5° ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) AREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SESIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIAM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3=AMBOS.

VALVULA 3 

	(1T) 1° ETT	(1E) 1° ETE	(2E) 2° ETE	(3E) 3° ETE	(4E) 4° ETE	(5E) 5° ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) AREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SESIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIAM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3=AMBOS

DEHISCENCIA PROTÉSICA  SI (1)  NO (2)  NO PROCEDE (9)

DERRAME PERICÁRDICO  NO (1)  LEVE (2)  MODERADO (3)  SEVERO (4)  
 TAPONAMIENTO (5)

HIPERTENSIÓN PULMONAR  NO (0)  LEVE (35-45 mmHg) (1)  MODERADA (46-60) (2)  
 SEVERA (>60mmHg) (3)

DATOS DEL PRIMER ETT (EN mm):

DTDVI: \_\_\_\_\_ DTSVI: \_\_\_\_\_ FEVI: \_\_\_\_\_  
 SIV: \_\_\_\_\_ PP: \_\_\_\_\_ AI: \_\_\_\_\_

**G) OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

ECO ABDOMINAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
 SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

TAC ABDOMINAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
 SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

RM CRANEAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
 SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

TAC CRANEAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
 SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

ARTERIOGRAFÍA CEREBRAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
 SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

**H) ANATOMÍA PATOLÓGICA**

NECROPSIA  SI (1)  NO (2)  NO CORRESPONDE (9)

CIRUGÍA  CARDÍACA (1)  EXTRACARDÍACA (2)  NO CORRESPONDE (9)  
 SI (2), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

HALLAZGOS AP:

VÁLVULA 1

VEGETACIONES  SI (1)  NO (2)  
 ABSCESO  SI (1)  NO (2)  
 PSEUDOANEURISMA  SI (1)  NO (2)  
 FÍSTULA  SI (1)  NO (2)  
 PERFORACIÓN  SI (1)  NO (2)

VÁLVULA 2

VEGETACIONES  SI (1)  NO (2)  
 ABSCESO  SI (1)  NO (2)  
 PSEUDOANEURISMA  SI (1)  NO (2)  
 FÍSTULA  SI (1)  NO (2)  
 PERFORACIÓN  SI (1)  NO (2)

**CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

**MAYORES:**

- VEGETACIÓN  SI (1)  NO (2)
- INFILTRADO POLIMORFONUCLEAR  SI (1)  NO (2)
- DEMOSTRACION DEL MICROORGANISMO  SI (1)  NO (2)

**MENORES:**

- INFILTRADO MONONUCLEAR  SI (1)  NO (2)
- NECROSIS  SI (1)  NO (2)
- NEOVASCULARIZACIÓN  SI (1)  NO (2)
- FIBROSIS  SI (1)  NO (2)
- CALCIFICACIÓN  SI (1)  NO (2)

**DIAGNOSTICO DE ENDOCARDITIS POR ANATOMIA PATOLOGICA:**

- DEFINITIVO (1)  POSIBLE (2)  RECHAZADO (3)

**I) EVOLUCION CLINICA HASTA LA CIRUGIA (1) NUEVA, (2) PERSISTE, (0) NO EXISTE**

	<u>Ingreso</u>	<u>1° Sem</u>	<u>2° Sem</u>	<u>3° Sem</u>	<u>4° Sem</u>	<u>6° Sem</u>
	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)
EMBOLIA SISTEMICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
LOCALIZACION:						
(1) SNC (INCLUYE OJO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) EXTREM INFER	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) EXTREM SUPER	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) HIGADO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) BAZO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) RIÑON	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) OTROS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
EMBOLIA PULMONAR	_____	_____	_____	_____	_____	_____
FIEBRE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
NUEVO SOPLO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INS CARDIACA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALTER CONDUCCION	_____	_____	_____	_____	_____	_____
MANIF CUTANEAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INSUFICIENCIA RENAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SEPTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PERICARDITIS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INFECC METASTATICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ANEURISMA MICOTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ACV	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HEMORR CEREBRAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____

**J) EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTQ HASTA EL ALTA (1) NUEVA, (2) PERSISTE, (0) NO EXISTE**

	<u>Ingreso</u> (1), (2), (0)	<u>1ª Sem</u> (1), (2), (0)	<u>2ª Sem</u> (1), (2), (0)	<u>3ª Sem</u> (1), (2), (0)	<u>4ª Sem</u> (1), (2), (0)	<u>6ª Sem</u> (1), (2), (0)
FIEBRE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
NUEVO SOPLO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INS CARDIACA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALTER CONDUCCION	_____	_____	_____	_____	_____	_____
MANIF CUTANEAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INSUFICIENCIA RENAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SEPTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PERICARDITIS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INFECC METASTÁTICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ANEURISMA MICOTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ACV	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HEMORR CEREBRAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____

SHOCK SEPTICO EN CUALQUIER MOMENTO DEL EPISODIO  SI (1)  NO (2)

SIGNOS DE INFECCIÓN PERSISTENTE  SI (1)  NO (2)

**K) TRATAMIENTO** FECHA DE INICIO (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

FECHA FINALIZACION (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

ANTIBIOTICO1 (Nº): \_\_\_\_\_ ANTIBIOTICO 2 (Nº): \_\_\_\_\_

ANTIBIOTICO 3 (Nº): \_\_\_\_\_ ANTIBIOTICO 4 (Nº): \_\_\_\_\_

DURACION 1 (SEM): \_\_\_\_ DURACION 2 (SEM): \_\_\_\_ DURACION 3(SEM): \_\_\_\_ DURACION 4(SEM): \_\_\_\_

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO CORRECTO:  SI (1)  NO (2)

NEGATIVIZACION DE LOS HEMOCULTIVOS:  SI (1)  NO (2)  NO PROCEDE (9)

CIRUGIA  NO (1)  URGENTE (2)  ELECTIVA (3)

TIPO DE CIRUGIA 1 FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

PRÓTESIS MECÁNICA (1)

PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)

PRÓTESIS STENTLESS (3)

HOMONJERTO (4)

EXERESIS VALVULAR (5)

TUBO PROTÉSICO AORTICO (6)

OTRA (7)

ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INDICACIONES

INSUF CARDIACA  SI (1)  NO (2)

EMBOLIA UNICA  SI (1)  NO (2)

EMBOLIA RECURRENTE  SI (1)  NO (2)

TAMANO VEGETACION  SI (1)  NO (2)

ENDOC PROTÉSICA  SI (1)  NO (2)

INFECCION PERSISTENTE  SI (1)  NO (2)

ABSCESO/PSEUDOAN  SI (1)  NO (2)

GERMEN CAUSAL  SI (1)  NO (2)

DISFUNCION VALVULAR

SEVERA SIN I CARDIACA  SI (1)  NO (2)

INFECCION SISTEMA MCP  SI (1)  NO (2)

TIPO DE CIRUGÍA 2 FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

	<u>INDICACIONES</u>	
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS MECÁNICA (1)	INSUF CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)	EMBOLIA ÚNICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> PROTESIS STENTLESS (3)	EMBOLIA RECURRENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> HOMOINJERTO (4)	TAMAÑO VEGETACIÓN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> EXERESIS VALVULAR (5)	ENDOC PROTESICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> TUBO PROTESICO AORTICO (6)	INFECCION PERSISTENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> OTRA (7)	ABSCESO/PSEUDOAN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
ESPECIFICAR: _____	GERMEN CAUSAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
_____	DISFUNCION VALVULAR	
_____	SEVERA SIN I CARDIACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

TIPO DE CIRUGÍA 3 FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

	<u>INDICACIONES</u>	
<input type="checkbox"/> PROTESIS MECÁNICA (1)	INSUF CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)	EMBOLIA ÚNICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> PROTESIS STENTLESS (3)	EMBOLIA RECURRENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> HOMOINJERTO (4)	TAMAÑO VEGETACIÓN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> EXERESIS VALVULAR (5)	ENDOC PROTÉSICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)	INFECCIÓN PERSISTENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> OTRA (7)	ABSCESO/PSEUDOAN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
ESPECIFICAR: _____	GERMEN CAUSAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
_____	DISFUNCION VALVULAR	
_____	SEVERA SIN I CARDIACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

**L) DIAGNÓSTICO FINAL:**

- V AÓRTICA (1)       V MITRAL (2)       V TRICÚSPIDE (3)       V PULMONAR (4)  
 V EUSTAQUIO (5)       PRÓT AÓRTICA MECÁNICA (6)       PRÓT MITRAL MECÁNICA (7)  
 PRÓT TRIC MEC (8)       PRÓT PULM MECANICA (9)       PRÓT. AÓRTICA BIOLÓGICA (10)  
 PRÓT. MITRAL BIOL. (11)       PRÓT. TRIC. BIOL (12)       PRÓT. PULM BIOLÓGICA (13)  
 MARCAPASOS/D.A.I./CATÉTER (14)       DUCTUS (15)       C.I.V (16)  
 OTROS (17). ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

**M) EVOLUCIÓN POST- ALTA (1) SI, (2) NO**

	<u>ALTA</u>	<u>1M</u>	<u>3M</u>	<u>6M</u>	<u>1A</u>	<u>2A</u>	<u>3A</u>	<u>4A</u>	<u>5A</u>	<u>10A</u>
FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ASINTOMÁTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ABSCESO	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PSEUDOANEURISMA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
VEGETACION	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
DEHISCENCIA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RECAIDA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RECIDIVA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SUSTIT VALVULAR	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

MUERTE FECHA: \_\_\_\_\_

RELACIONADA CON LA ENDOCARDITIS:  SI (1)  NO (2)       DESCONOCIDO (9)  
 CARDÍACA  SI (1)  NO (2)

CAUSA:

- SHOCK SEPTICO (1)  
 INSUFICIENCIA CARDÍACA (2)  
 FRACASO DE BOMBA: INCAPACIDAD PARA SALIR DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (3)  
 ACV (4)  
 TAPONAMIENTO CARDÍACO (5)  
 SHOCK HEMORRÁGICO-HIPOVOLEMICO (6)  
 FRACASO MULTIORGÁNICO (7)



# ANEXO 5

Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission.

Am J Med. 2007;120:369.e1-7





ELSEVIER

## CLINICAL RESEARCH STUDY

## Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission

José Alberto San Román, MD, PhD,<sup>a</sup> Javier López, MD,<sup>a</sup> Isidre Vilacosta, MD, PhD,<sup>b</sup> María Luaces, MD,<sup>b</sup> Cristina Sarriá, MD, PhD,<sup>c</sup> Ana Revilla, MD,<sup>a</sup> Ricardo Ronderos, MD,<sup>d</sup> Walter Stoermann, MD,<sup>e</sup> Itziar Gómez, MD,<sup>a</sup> Francisco Fernández-Avilés, MD, PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Ciencias del Corazón, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain; <sup>b</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; <sup>c</sup>Hospital la Princesa, Madrid, Spain; <sup>d</sup>Hospital San Juan de Dios, La Plata, Argentina; <sup>e</sup>CIMAC, San Juan, Argentina.

---

 ABSTRACT
 

---

**BACKGROUND:** The prognosis of patients with left-sided endocarditis remains poor despite the progress of surgical techniques. Identification of high-risk patients within the first days after admission to the hospital would permit a more aggressive therapeutic approach.

**METHODS:** We designed a prospective multicenter study to find out the clinical, microbiologic, and echocardiographic characteristics available within 72 hours of admission that might define the profile of high-risk patients. Of 444 episodes, 317 left-sided endocarditis cases were included and 76 variables were assessed. Events were surgery in the active phase of the disease and in-hospital death. A stepwise logistic regression analysis was undertaken to determine variables predictive of events.

**RESULTS:** Multivariate analysis of the clinical variables found to have statistical significance in the univariate analysis identified the following as predictive: patient referred from another hospital (odds ratio [OR]: 1.8; confidence interval [CI], 1.1-2.9), atrioventricular block (OR: 2.5; CI, 1.1-5.9), acute onset (OR: 1.7; CI, 1.1-2.9), and heart failure at admission (OR: 2.3; CI, 1.4-3.8). When the echocardiographic and microbiological variables statistically significant in the univariate analysis were introduced, the presence of heart failure at admission (OR: 2.9; CI, 1.8-4.8), periannular complications (OR: 1.8; CI, 1.1-3.1), and *Staphylococcus aureus* infection (OR: 2.0; CI, 1.1-3.8) retained prognostic power. Risk could be accurately stratified when combining the 3 variables with predictive power: 0 variables present: 25% of risk; 1 variable present: 38% to 49% of risk; 2 variables present: 56% to 66% of risk; and 3 variables present: 79% of risk.

**CONCLUSIONS:** The risk of patients with left-sided endocarditis can be accurately stratified with the assessment of variables easily available within 72 hours of admission to the hospital. © 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

---

**KEYWORDS:** Left-sided endocarditis; Prognosis; Risk stratification
 

---

Every physician accustomed to treating patients with left-sided endocarditis is aware not only of its devastating nature but also of its uncertain prognosis. Despite profound knowledge of the disease and a strictly correct management ac-

ording to accepted guidelines,<sup>1,2</sup> a feeling of frustration predominates if rates of mortality are rigorously examined. Before the inclusion of antibiotics in the therapeutic armamentarium, left-sided endocarditis was almost always a fatal disease. With antibiotics, uncontrolled infection decreased significantly and hemodynamic deterioration emerged as the main cause of death. Two decades ago, surgery in the active phase of the disease in patients who met strict criteria was introduced in the therapeutic approach, and death again decreased.<sup>3,4</sup> Since then, mortality rates remain unchanged.<sup>3-8</sup> At this point, different therapeu-

---

The present study was financed in part by the Red de Centros Cardiovasculares, which is supported by the Instituto de Salud Carlos III.

Requests for reprints should be addressed to José Alberto San Román Calvar, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, C/ Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid.

E-mail address: asanroman@secardiologia.es

tic options must be tested with the aim of improving prognosis. We hypothesize that an early aggressive surgical therapeutic approach in patients with poor prognosis would be beneficial. To test this hypothesis, we first have to identify the profile of patients with poor prognosis within the initial 72 hours of admission to the hospital. Bearing the preceding considerations in mind, we have undertaken a prospective multicenter study to identify early epidemiologic, clinical, electrocardiographic, radiographic, analytic, microbiological, and echocardiographic predictors of poor prognosis.

### PATIENT POPULATION

In 1996, 5 tertiary care centers with surgical facilities initiated a prospective study. For every patient, a standardized case report form with 18 epidemiologic, 8 clinical, 10 analytic, 4 radiographic, 6 electrocardiographic, 14 microbiological, and 16 echocardiographic variables was completed. Between 1996 and 2003, 441 patients who met Duke criteria<sup>9</sup> (406 with definite and 35 with possible criteria) were included. Of these patients, 333 had left-sided endocarditis. Sixteen patients with septic shock at admission were excluded from further analysis to avoid an obvious bias because it was an absolute indication for urgent surgery. The remaining 317 patients made up our study population. The characteristics of these patients are shown in Table 1.

To ensure consecutive enrollment, all patients who underwent echocardiography to rule out endocarditis were followed until a diagnosis was established. In patients with a final diagnosis of endocarditis, clinical data at admission were collected. Patients were interviewed regarding their past and current clinical history. All patients underwent a detailed history, standard physical examination, electrocardiogram, blood analysis, urine analysis, set of 3 blood cultures, and transthoracic and transesophageal echocardiography.<sup>10</sup> All were done within 24 hours of admission except echocardiography, which depends on expert availability; in any case, it was performed within 48 hours. Blood culture results were reported within 72 hours. Therefore, all variables entered in the statistical model were available within 72 hours of admission.

Patients referred from another institution were not sent straight to surgery but were evaluated and treated according to our protocol. They underwent operation only when they met any of the 3 requirements described afterward.

### ECHOCARDIOGRAPHY

All patients underwent transthoracic and transesophageal echocardiography. After introduction of the probe into the esophagus, a systematic approach to cardiac structures was used. We focused on special areas of interest, namely,

native cardiac valves and their annuli, prosthesis and their annuli, and mitroaortic continuity. Doppler was used to interrogate the hemodynamic status of the valves, presence or absence of flow within the cavities, and communication between chambers. From an echocardiographic perspective, a vegetation was defined as a thrombus-like mass with shaggy echoes and erratic motion independent of that of the valve. The vegetation was measured in various planes. The maximal diameter and area were used for subsequent analysis. In case of multiple vegetations, the largest was measured. Periannular complications were defined as follows:<sup>11-13</sup> abscess, well-delineated perivalvular area of reduced echodensity with no flow; pseudoaneurysm, echo-free perivalvular pouch with flow in its interior; and fistula, narrow communication between 2 adjacent chambers. Once a periannular lesion was seen, it

was further analyzed by subtle movements of the transducer to better determine its morphologic characteristics.

### CLINICAL SIGNIFICANCE

- Our model can help clinicians care for patients with endocarditis and predict their risk.
- The 3 cornerstones in the diagnosis of endocarditis are pivotal regarding prognosis: clinical examination, blood cultures, and echocardiography.
- Patients with heart failure, periannular complications, and/or *Staphylococcus aureus* infection should be closely followed.
- Hospitals without surgical facilities should refer these patients to tertiary care centers without delay.
- A multidisciplinary team including cardiac surgeons should take care of these patients.

### DEFINITION OF EVENTS

Death and surgery in the active phase of the disease were regarded as events. Any death occurring during hospital stay was considered an event irrespective of the final cause. Surgery in the active phase, that is, before adequate antibiotic treatment was completed according to established guidelines,<sup>1,2</sup> was performed when any of the following occurred: left-sided heart failure unresponsive to maximal medical treatment; septic shock; or uncontrolled infection defined as persistent bacteriemia or fever lasting more than 7 days after starting adequate antibiotic treatment when other causes had been excluded. The isolated echocardiographic finding of a periannular complication (abscess, pseudoaneurysm, fistula) was not considered an absolute indication for surgery.

### DEFINITION OF TERMS

Acute onset was defined as the span of time between the onset of symptoms and the admission to the hospital less

Table 1 Clinical Characteristics of the 317 Patients

	Total (n = 317)	No Events (n = 187)	Events (n = 130)	P Value
Age (y)	57 ± 16	57 ± 16	58 ± 16	.82
Male gender	209 (66%)	128 (68%)	81 (62%)	.26
Referred	118 (28%)	57 (31%)	61 (47%)	.003
Nosocomial acquisition	89 (29%)	45 (25%)	34 (43%)	.08
Previous cardiopathy	202 (65%)	121 (66%)	81 (64%)	.72
Degenerative	29 (9%)	16 (9%)	13 (10%)	.65
Prosthesis	124 (40%)	72 (39%)	52 (41%)	.76
Rheumatic	32 (10%)	17 (9%)	15 (12%)	.47
Comorbid conditions				
Diabetes mellitus	50 (16%)	30 (16%)	20 (15%)	.86
Cancer	21 (7%)	9 (5%)	12 (9%)	.19
Chronic anemia	36 (11%)	16 (9%)	20 (15%)	.06
Renal insufficiency	22 (7%)	10 (5%)	12 (9%)	.27
Dermatopathy	5 (2%)	4 (2%)	1 (1%)	.65
Intravenous drug users	16 (5%)	11 (6%)	5 (4%)	.58
Immunocompromised state	21 (7%)	10 (5%)	11 (9%)	.39
HIV	10 (3%)	5 (3%)	5 (4%)	.75
Previous endocarditis	28 (9%)	16 (9%)	12 (9%)	.80
Clinical manifestations:				
Acute onset	133 (42%)	70 (39%)	63 (49%)	.08
Fever	223 (70%)	135 (72%)	88 (68%)	.39
Dyspnea	150 (48%)	78 (42%)	72 (56%)	.01
Heart failure	126 (40%)	61 (33%)	69 (53%)	<.001
Abnormal skin findings	45 (14%)	28 (15%)	17 (13%)	.64
Splenomegaly	35 (11%)	22 (12%)	13 (10%)	.62
Renal insufficiency	43 (14%)	23 (12%)	20 (15%)	.43
Stroke	30 (9%)	13 (7%)	17 (13%)	.07
Hematologic findings:				
Serum creatinine (mg/dL)	1.4 ± 1.6	1.5 ± 1.8	1.49 ± 1.19	.94
Blood urea nitrogen (mg/dL)	54 ± 42	53 ± 45	55 ± 38	.78
Hemoglobin (g/dL)	11.2 ± 2.1	11.3 ± 2.1	11.2 ± 2.1	.50
Hematocrit (%)	34 ± 6	34.3 ± 6.1	33.8 ± 5.9	.46
WCC × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	11.9 ± 7.1	11.7 ± 8.1	12.2 ± 5.3	.59
WCC > 10 <sup>3</sup> /μL	185 (59%)	106 (58%)	79 (62%)	.50
Sedimentation globular rate (mm)	63.5 ± 32	62 ± 32	67 ± 31	.23
Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	216 ± 94	222 ± 87	207 ± 10	.15
Urine findings				
Hematuria	135 (51%)	90 (57%)	45 (43%)	.02
Proteinuria	56 (21%)	29 (18%)	27 (25%)	.17
Radiographic findings				
Cardiac enlargement	177 (56%)	95 (51%)	82 (64%)	.02
Septic emboli	1 (0.03%)	0 (0%)	2 (1.5%)	.17
Pleural effusion	83 (26%)	48 (26%)	35 (27%)	.74
Pulmonary congestion	120 (38%)	51 (27%)	69 (54%)	<.001
Electrocardiographic findings				
Atrioventricular block	29 (9%)	12 (7%)	17 (13%)	.04
Left bundle-branch block	13 (4%)	5 (3%)	8 (6%)	.21
Right bundle-branch block	6 (2%)	4 (2%)	2 (1.5%)	.99
Atrial fibrillation	35 (11%)	20 (11%)	15 (12%)	.82
Acute myocardial infarction	1 (0.03%)	1 (0.5%)	0 (0%)	.99
Supraventricular tachycardia	10 (3%)	5 (3%)	5 (4%)	.75

HIV = human immunodeficiency virus; WCC = white cell count; SGR = sedimentation globular rate.

Univariate analysis comparing the event and no event group. Data are presented as number of patients (%) or mean ± standard deviation.

than 15 days. Antibiotic treatment was considered adequate when high-dose intravenous antibiotic combinations known to be bactericidal in vitro against the isolated microorganisms were used. Empiric antibiotic regimens were chosen for culture-negative cases. Renal failure was defined as serum creatinine equal to or higher than 2 mg/dL. Atrio-

ventricular block included first-, second-, and third-degree block. A diagnosis of heart failure was established according to accepted criteria.<sup>14</sup> Elective surgery was defined when a patient underwent surgery after the antibiotic regimen was completed. The latter was not considered an event.

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis included a comparison between 2 groups of patients, divided according to the presence or absence of events. Continuous variables were presented as mean value  $\pm$  standard deviation, and the groups were compared by a 2-tailed Student *t* test or Wilcoxon rank-sum test. Categorical variables were expressed as a frequency and a percentage and were compared by chi-square test and Fisher exact test when necessary. In patients with more than one event, only the first one was considered. Multivariate analysis considering events as the dependent variable was performed by a logistic regression model by means of a backward stepwise method. In consecutive steps, variables that were statistically significant in the univariate analysis, and others considered clinically relevant, were included in the logistic regression. First, we included clinical variables, then microbiologic variables, and finally, the echocardiographic variables were added to the model. No more than 1 variable per 10 outcome events was entered in the logistic models to avoid overfitting. The goodness-of-fit of the final model was examined by using the Hosmer-Lemeshow test and model discrimination with the concordance index (C-index). The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) for each variable were expressed. All reported *P* values are 2-sided. Significance was set at a *P* value of less than .05. The Statistical Package for the Social Sciences statistical software package (version 11.0, SPSS Inc, Chicago, Ill) was used.

## RESULTS

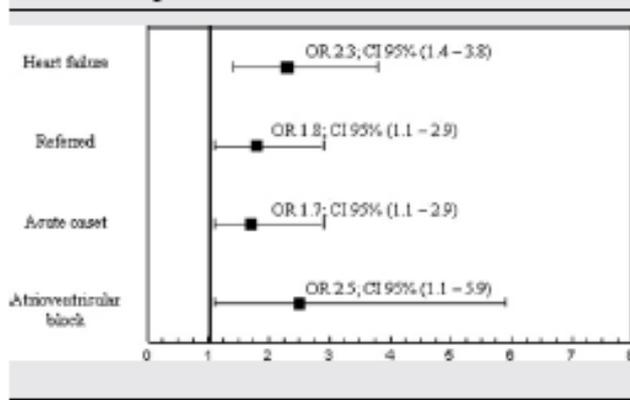
### Events

A total of 130 patients had an event before discharge; 65 died and 65 underwent operation in the active phase. The more frequent causes of death were uncontrolled infection (*n* = 24) and heart failure unresponsive to maximal medical treatment (*n* = 11). A total of 41 of 65 patients whose event was death did not go to surgery because the operative risk was considered prohibitive after a careful assessment was carried out by a multidisciplinary team composed of surgeons, clinicians, and experts in endocarditis. The remaining 24 died in the following days of elective surgery.

### Univariate and Multivariate Analysis of Epidemiologic, Analytic, Electrocardiographic, Radiographic, and Clinical Variables

The univariate analysis identified 1 epidemiologic, 2 clinical, 1 electrocardiographic, 1 analytic, and 2 radiographic variables significantly more frequently in patients with an event (Table 1). Multivariate analysis of epidemiologic, clinical, radiographic, electrocardiographic, and analytic variables (Table 2) showed that only the following retained statistical significance: referral from another institution, acute onset, atrioventricular block, and heart failure at admission.

**Table 2** Multivariate Analysis of Epidemiologic, Clinical, Electrocardiographic  $\geq$  odds ratio; CI = confidence interval



### Multivariate Analysis Adding the Microbiologic and Echocardiographic Variables

The statistical univariate analysis of the microbiologic and echocardiographic variables is shown in Table 3. After adding the microbiologic and echocardiographic variables found to be significant in the univariate analysis to the multivariate statistical model, only 3 variables retained prognostic power: heart failure at admission, periannular complications, and *Staphylococcus aureus* as the causative microorganism (Table 4). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test yielded a *P* value of .81. Calculation of model discrimination by using the concordance index was 0.70 (CI 95%, 0.63-0.75).

To rule out that our results are biased by the fact that ours are tertiary care centers with many referred patients, we analyzed referred and nonreferred patients separately by using the same statistical model. We found the same predictors of poor outcome. Of note, heart failure was the most powerful in the referred population (OR 6.6, CI, 2.7-16.2) and periannular complications in the nonreferred population (OR 2.5, CI, 1.3-5).

### Stratification of Risk

The factors encountered to bear prognostic importance in the multivariate analysis were combined to stratify risk. Patients without heart failure, periannular complications, or *Staphylococcus aureus* infection had the best prognosis with a 25% probability of having an event. If 1 of these factors was present, the risk increased to 38% to 49%. Risk was 56% to 66% in patients with 2 factors, and it increased to 79% when the 3 factors were present (Figure 1).

## DISCUSSION

Our results show that the risk of patients with left-sided endocarditis can be stratified accurately with the assessment of variables easily available within 72 hours of admission to the hospital. Some practical consequences can be drawn from this study. First, the 3 cornerstones in the diagnosis of

Table 3 Baseline Microbiologic and Echocardiographic Characteristics of the 317 Patients

	Total (n = 317)	No events (n = 187)	Events (n = 130)	P value
Positive blood cultures at admission	214 (67%)	127 (67%)	87 (67%)	.91
<i>Streptococcus viridans</i>	54 (17%)	36 (20%)	18 (14%)	.20
<i>Streptococcus bovis</i>	14 (4%)	9 (5%)	5 (4%)	.89
Other <i>Streptococci</i>	21 (7%)	14 (8%)	7 (5%)	.61
<i>Staphylococcus aureus</i>	53 (17%)	24 (13%)	29 (23%)	.03
Methicillin-resistant	47 (15%)	20 (11%)	27 (21%)	
Methicillin-sensitive	6 (2%)	4 (2%)	2 (2%)	.392
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	48 (15%)	27 (15%)	21 (16%)	.68
HACEK	1 (0.03%)	0	1 (1%)	.41
<i>Enterococci</i>	25 (8%)	13 (7%)	12 (9%)	.60
Polymicrobial	16 (5%)	13 (7%)	3 (2%)	.11
Fungi	6 (2%)	2 (1%)	4 (3%)	.23
Anaerobes	3 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	.99
Gram-negative bacilli	15 (5%)	9 (5%)	6 (5%)	.99
Negative cultures	48 (15%)	28 (15%)	20 (16%)	.93
Others	13 (4%)	8 (4%)	2 (2%)	.21
Multivalvular	51 (16%)	21 (12%)	30 (22%)	.09
Prosthetic	114 (36%)	63 (34%)	51 (39%)	.31
Valve involved				
Aortic native valve	110 (35%)	59 (32%)	51 (39%)	.16
Mitral native valve	95 (30%)	65 (35%)	30 (23%)	.03
Aortic mechanical prosthesis	36 (11%)	17 (9%)	19 (15%)	.13
Mitral mechanical prosthesis	55 (17%)	35 (19%)	20 (15%)	.44
Mitral bioprosthesis	16 (5%)	30 (18%)	25 (17%)	.80
Aortic bioprosthesis	10 (3%)	7 (4%)	9 (7%)	.31
Vegetations	238 (79%)	137 (77%)	101 (82%)	.35
Major diameter (mm)	13.9 ± 7.7	13.4 ± 7.4	14.9 ± 8.1	.14
Area (cm <sup>2</sup> )	90 (54%)	1.1 ± 1.3	1.7 ± 1.1	.08
Periannular complications:	90 (28%)	35 (23%)	46 (37%)	.007
Abscess	39 (14%)	13 (8%)	26 (21%)	.002
Pseudoaneurysm	37 (13%)	17 (11%)	20 (16%)	.20
Fistula	29 (10%)	16 (10%)	13 (11%)	.95
Valve perforation	28 (9%)	20 (11%)	8 (7%)	.18
Ejection fraction	62 ± 12	62 ± 12	62 ± 12	.88

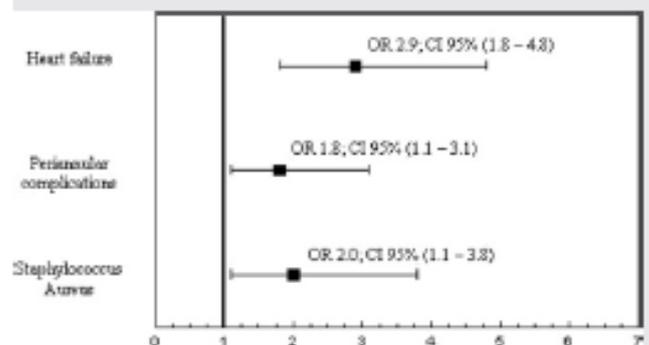
HACEK = *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*.

Univariate analysis comparing the event and no event group. Data are presented as number of patients (%) or mean ± standard deviation.

endocarditis<sup>10</sup> are also pivotal regarding prognosis: clinical examination, blood cultures, and echocardiography. Second, patients with heart failure, periannular complications, and/or *Staphylococcus aureus* infection should be closely followed. Third, hospitals without surgical facilities should refer these patients to tertiary care centers without delay. Finally, a multidisciplinary team including cardiac surgeons should take care of these patients because it can be anticipated that surgery will be needed as part of the therapeutic strategy in many of them.

We demonstrate that risk can be accurately, easily, and rapidly stratified from simple clinical, microbiological, and echocardiographic variables; the more variables present, the higher the risk. This could help clinicians in one of the most challenging decisions in clinical practice, which is to choose between a watchful and active waiting or a combined medico-surgical approach in patients with active endocarditis. Unquestionably, this decision must be individualized, and many factors that cannot be trans-

Table 4 Stepwise Multivariate Analysis Including All Variables in the 317 patients with Left-sided Endocarditis



OR = odds ratio; CI = confidence interval.



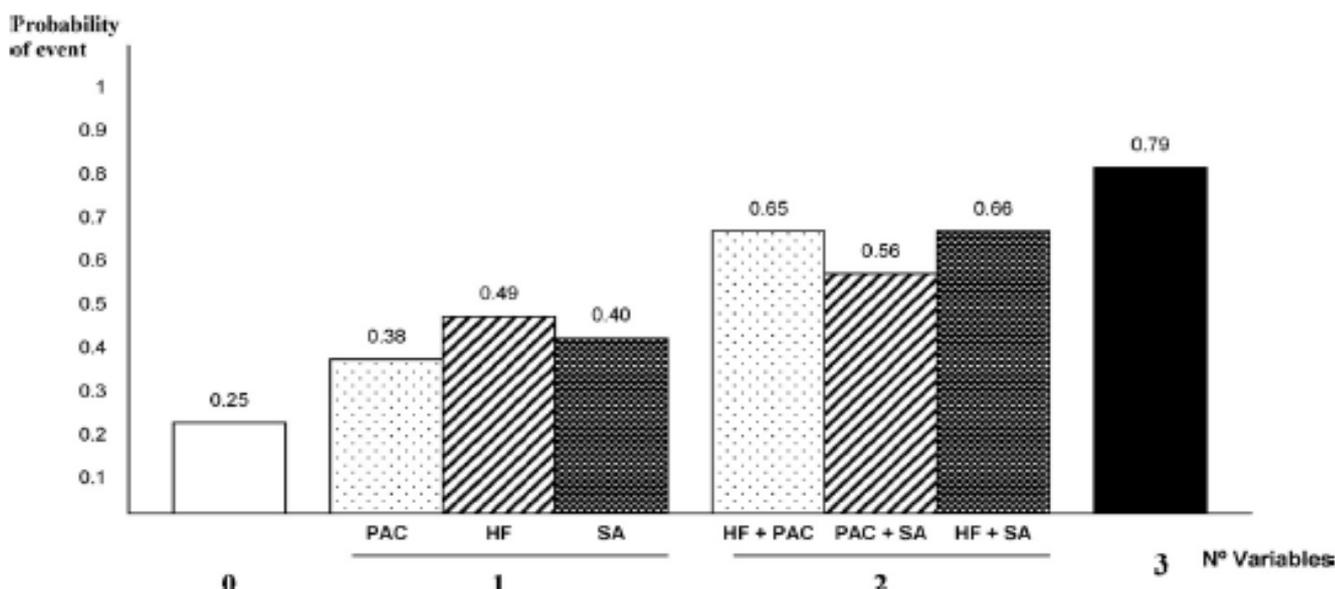


Figure Risk stratification according to the presence of variables found to be significant in the multivariate analysis. HF = heart failure; PAC = periannular complications; SA = *Staphylococcus aureus*.

lated into a statistical model must be taken into account. In this sense, it must be emphasized that "there is still as much art as science in the care of patients with endocarditis."<sup>15</sup> We hope that our experience could help to tip the balance in favor of science.

The inclusion of surgery in the active phase of the disease as an event must be argued. Our protocol established a tight criteria for a patient to be sent to surgery before finishing the antibiotic treatment. These criteria were based on studies that demonstrate a grim prognosis if surgery is not carried out<sup>7,16-18</sup>; in other words, had those patients not underwent operation, they would have died in all likelihood.

Other investigations dealing with endocarditis have attempted to identify predictors of poor prognosis during hospital stay and are in agreement with our results.<sup>7,19,20</sup> Hasburn and colleagues<sup>7</sup> developed a weighted scoring system with 5 independent predictors of 6-month mortality applicable to patients with complicated left-sided native valve endocarditis. They identified the following prognostic factors: Charlson comorbidity scale score of 2 or greater, altered mental status, congestive heart failure, infection due to an organism other than *Streptococcus viridans*, or no surgery. According to the number of these variables present, they classified patients in 4 groups with mortality rates of 5%, 15%, 31%, and 59%. This classification system worked well in predicting mortality in a subsequent validation cohort group.

Our work is unique for the following reasons: Our patients were consecutively and prospectively included in the study. All patients underwent transesophageal echocardiography. A high number of variables were analyzed. A total of 76 variables have been introduced in the statistical analysis, including the majority of those previously found to be

predictive of poor prognosis. Only variables available within 72 hours of admission were included for analysis. The statistical model was designed with the purpose of mirroring the clinical approach to a patient. Thus, we designed the statistical analysis in the same manner we are confronted with a real patient. Most other studies consider variables altogether, forgetting that in clinical practice all those variables come available to the physician step by step. We first take the clinical history and examine the patient; then, we obtain an electrocardiogram and a blood and urine analysis, and in the following hours we have the results of blood cultures and transesophageal echocardiography available.

Other authors have attempted to establish the profile of patients with a high probability of having events including a longer follow-up.<sup>8,14,18,21-24</sup> Although useful for the management of patients, these studies do not help in the decision-making process in the early phase of the disease. Moreover, their results are heterogeneous given the differences in the recruitment of patients (right- and left-sided endocarditis,<sup>5,7,18,19,22,25-32</sup> complicated,<sup>27,33-35</sup> or noncomplicated endocarditis), follow-up period (from hospitalization to 20 years<sup>36</sup>), variables included,<sup>32,37-40</sup> nature of the study (retrospective<sup>5,7,17,18,26,32,41</sup> or prospective), and percentage of patients who underwent transesophageal echocardiography (43%<sup>42</sup> to 90%<sup>28</sup>).

Of course, this is just one more step in the fight against endocarditis. The prognostic model we developed must be prospectively validated in an independent population. Although several nonrandomized investigations suggest that an aggressive medico-surgical strategy could improve prognosis, this will need to be proven in a large randomized study.

## References

- Bonow R, Carabello B, Leon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1486-1582.
- Horstkotte D, Piper C, Vogt J, et al. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2004;25:267-276.
- Durack DT. Evaluating and optimizing outcomes of surgery for endocarditis. *JAMA*. 2003;290:3250-3251.
- Oakley CM. The clinical spectrum and prognosis of native valve endocarditis in non-addicts. *Eur Heart J*. 1995;16:1454-1455.
- Wallace S, Walton B, Kharbada R, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88:53-60.
- Erbil R, Liu F, Rohmann J, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J*. 1995;16:588-602.
- Hasburn R, Vikram H, Bankat L, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis. Risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933-1940.
- Bouza E, Menaalvas A, Muñoz P, et al. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine*. 2001;80:298-307.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. The Duke Endocarditis Service: new criteria for the diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994;96:200-209.
- Bayer A, Bolger A, Tauber K, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998;98:2936-2948.
- San Román JA, Vilacosta I, Sarriá C, et al. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol*. 1999;83:1075-1079.
- Graupner C, Vilacosta I, San Román JA, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1204-1211.
- San Román JA, Vilacosta I, Zamorano JL, et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1226-1230.
- Cleland JF, Erdmann E, Ferrari OM, et al. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16:741-751.
- DiSesa VJ. Art and science in the management of endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:6-7.
- Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact from early surgical intervention. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1636-1643.
- Netzer R, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart*. 2000;84:25-30.
- Netzer R, Altwegg S, Zollinger E, et al. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002;88:61-66.
- Granowitz E, Longworth D. Risk stratification and bedside prognostication in infective endocarditis. *JAMA*. 2003;289:1991-1993.
- Mansur AJ, Grünberg M, Cardoso HA, et al. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiol Surg*. 1996;44:2-10.
- Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16:48-53.
- Schulz R, Werner J.B, Andreas S, et al. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990s. *Eur Heart J*. 1996;17:281-288.
- Tomos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992;117:567-572.
- Mansur AJ, Dal Bo C, Fukushima JT, et al. Relapses, recurrences, valve replacements and mortality during the long term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J*. 2001;141:78-86.
- Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, et al. Clinical characteristics and evolution of recurrent infectious endocarditis in non drug addicts. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:344-352.
- Cantón JA, Asensi V, Maradona JA, et al. Endocarditis infecciosa sobre válvula natural: perfil epidemiológico y análisis de la mortalidad entre los años 1984 y 1993. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:493-499.
- Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ*. 2002;16:19-24.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
- Hecht S, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med*. 1992;117:560-566.
- Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis*. 1996;22:276-286.
- Chu VH, Cabel CH, Benjamin DK, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109:1745-1749.
- Goldman ME, Fisher EA, Winters S, et al. Early identification of patients with native infectious endocarditis at risk for major complications by initial clinical presentation and baseline echocardiography. *Int J Cardiol*. 1995;52:257-264.
- Karth G, Koreny M, Binder T, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care*. 2002;6:149-154.
- Holenarasipur R, Buenconsejo J, Hasburn R, Quagliariello V. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis. *JAMA*. 2003;290:3207-3214.
- Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988;10:1163-1170.
- Tomos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*. 1997;24:381-386.
- Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1997;18:677-684.
- Mütge A, Daniel W. Echocardiographic assessment of vegetations in patients with infective endocarditis. *Echocardiography*. 1995;12:651-661.
- Aranki S, Adams D, Rizzo R, et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation*. 1994;92:143-149.
- Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gárgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 1995;20:16-23.
- Zamorano J, Sanz J, Moreno R, et al. Comparison of outcome in patients with culture negative versus culture positive active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2001;87:1423-1425.
- Casabé JH, Deschle H, Cortés C, et al. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a tertiary medical center (1992-2001). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:578-585.



# ANEXO 6

Clinical and prognostic  
profile of patients with  
infective endocarditis who  
need urgent surgery.

Eur Heart J. 2007;28:65-71





## Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery

Ana Revilla<sup>1\*</sup>, Javier López<sup>1</sup>, Isidre Vilacosta<sup>2</sup>, Eduardo Villacorta<sup>1</sup>, María J. Rollán<sup>3</sup>, José R. Echevarría<sup>1</sup>, Yolanda Carrascal<sup>1</sup>, Salvatore Di Stefano<sup>1</sup>, Enrique Fulquet<sup>1</sup>, Enrique Rodríguez<sup>2</sup>, Luis Fiz<sup>1</sup>, and José A. San Román<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Institute of Heart Sciences (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Ramón y Cajal 3-5, 47005 Valladolid, Spain; <sup>2</sup>Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; and <sup>3</sup>Department of Cardiology, Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain

Received 26 May 2006; revised 20 September 2006; accepted 28 September 2006; online publish-ahead-of-print 10 October 2006

### KEYWORDS

Endocarditis;  
Cardiac surgical procedures;  
Prognosis;  
Renal insufficiency;  
Congestive heart failure;  
Hospital mortality

**Aims** Surgery in patients with infective endocarditis (IE) can be elective (upon completion of antibiotic treatment) or urgent (before antibiotic treatment has ended) when the clinical course is unfavourable. However, urgent surgery for left-sided endocarditis is associated with high mortality. The aims of this study were to describe the profile of patients with left-sided endocarditis who underwent urgent surgery and to analyse the factors that predicted mortality.

**Methods and results** Among 508 consecutive episodes of IE, 391 were left-sided and 89 required urgent surgery. The main reasons for urgent surgery were heart failure that did not respond to medication (72%) and persistent infection despite appropriate antibiotic treatment (31%). Thirty-two patients (36%) died during their hospital stay. Univariate analysis identified renal failure, septic shock, Gram-negative bacteria, persistent infection, and surgery for persistent infection as factors associated with mortality. Multivariate analysis confirmed only persistent infection and renal insufficiency as factors independently associated with a poor prognosis.

**Conclusion** Patients with IE who need urgent surgery have a poor clinical course. Heart failure, the main cause of urgent surgery, was not associated with higher mortality. However, persistent infection and renal failure were factors associated with higher post-surgical mortality.

### Introduction

Infective endocarditis (IE), an inflammatory disease characterized by endocardial proliferation usually involving the valves and caused by a variety of microorganisms, bears a poor prognostic profile. Before the use of antibiotics, nearly all patients died from uncontrolled infection. The prognosis improved in relation to advances in its diagnosis and that of its complications, and particularly as a result of antibiotic treatment.<sup>1</sup> The restrictive attitude towards surgical intervention in acute endocarditis has changed during the last decade and early operation for IE is more common today.<sup>2</sup> Surgical treatment, a substantial advance in improving the prognosis for this disease, can be elective (to be performed upon completion of antibiotic treatment) or urgent (needed because of an unfavourable clinical course before antibiotic treatment has been completed). The mortality rate of 9% for patients who undergo elective surgery<sup>3</sup> can rise to as high as 25–35% for patients who need urgent surgery.<sup>3–8</sup> This increased risk emphasizes the need to identify those factors that may worsen the prognosis

of patients who need urgent surgery. The aims of this study were to describe the profile of patients with left-sided endocarditis who underwent urgent surgery and to analyse the factors that predicted mortality in this group.

### Patients and methods

#### Study group

We prospectively collected 508 episodes of IE diagnosed consecutively at three tertiary centres between 1996 and 2004 according to the Duke criteria (until 2002) or the modified Duke criteria<sup>9</sup> (2003 and 2004). Of these 508 episodes, 391 were located in the left side of the heart, 132 (34%) were electively operated on, and 89 patients required urgent surgery. These 89 patients were studied for the present report.

We analysed a total of 90 variables (appendix): 19 epidemiological, 8 clinical, 10 laboratory, 4 radiological, 6 electrocardiographic, 13 microbiological, 16 echocardiographic, and 14 outcome-related. All patients underwent at least one physical examination, one electrocardiogram, one chest X-ray, one urinalysis, three blood cultures upon hospital admission, three additional blood cultures 48 h after admission, and one transthoracic or transoesophageal echocardiogram. Empiric antibiotic treatment was started if needed and specific antibiotic treatment was initiated after the results of blood culture were available. If blood cultures were negative

\* Corresponding author. Tel: +34 983420026; fax: +34 983255305.  
E-mail address: arevillaorodea@gmail.com

after 72 h, specific serological tests were done for *Chlamydia*, *Brucella*, Q fever, *Legionella*, and *Mycoplasma*.

To ensure consecutive enrolment, all patients who underwent echocardiography in whom endocarditis was suspected were observed until a diagnosis was established. Patients with a final diagnosis of endocarditis were included in the study. A standardized case report form was used by all participant centres and all patients were registered on an on-going database with all variables recorded at the time of entry.

### Definition of terms

The only event considered in this study was in-hospital death regardless of its cause. We considered cases as early-onset prosthetic valve endocarditis when the disease occurred within the first year after surgery. Acute onset was considered to exist when the time between the appearance of symptoms and hospital admission was less than 15 days. Renal insufficiency was defined as the presence of a serum creatinine concentration higher than 2 mg/dL. Atrioventricular block included first, second, or third degree block of atrioventricular conduction. Heart failure was diagnosed on the basis of established criteria.<sup>10</sup> Perivalvular complications were defined as follows: abscess, a closed cavity with no signs of flow, and with lower echographic density than the adjacent structures; pseudoaneurysm, echolucent cavities communicating with the vascular lumen, with evidence of flow; fistula, a narrow communication between two adjacent cavities, with flow through the tract.<sup>5, 11–12</sup>

### Indications for urgent surgery

Urgent surgery was defined as surgery done before antibiotic treatment was completed. The indications for urgent surgery in our group were predefined by consensus and are as follows: mild heart failure unresponsive to medication, pulmonary oedema, persistent infection (persistent fever and/or positive blood cultures after 7 days of appropriate antibiotic treatment, once other possible foci of infection were ruled out) and repeat embolism despite appropriate antibiotic treatment, with persistence of vegetations on echocardiogram. The initial presence of perivalvular complications in patients with a favourable clinical course was not considered an indication for urgent surgery, although enlargement of pseudoaneurysms and abscesses or progression to a fistula were considered indications.

### Statistical analysis

Categorical variables are reported as absolute values and percentages and continuous variables are reported as mean  $\pm$  standard deviation unless stated otherwise. Normality assumption was determined by Shapiro-Wilk's test. Continuous variables were compared with Student's *t*-test and Mann-Whitney *U*-test for non-normal variables, and categorical variables were compared with the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test when appropriate.

Univariate logistic regression analysis was performed to estimate the odds ratio. Log-transformed continuous variables were introduced in the model to assess the linearity.

Multivariable logistic regression analysis was performed to determine the independent predictors of in-hospital mortality. Variables introduced in the multivariable analysis were persistent infection, renal failure, and heart failure. Renal failure and persistent infection were significant in the univariate analysis and heart failure was introduced for its clinical relevance.<sup>3, 4, 13</sup> On the other hand, septic shock was not introduced in the model because of its direct association with persistent infection (94% patients with septic shock had persistent infection). We have calculated adjusted odds ratios with 95% confidence intervals for each variable. We performed Hosmer-Lemeshow test. To assess the goodness of classification rule, we have made cross-validation.

All tests were two-sided and differences were considered statistically significant at *P*-values  $\leq 0.05$ . Statistical analysis was

performed with SPSS software V 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and SAS software V 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### Results

Mean age of the patients in our study group (*n* = 89) was  $56 \pm 14$  years. About two-thirds of the cases (67%) originated in the community, and 10 patients had a history of a previous episode of IE. The presence of previous heart disease, diseases that predisposed patients to IE, and the port of entry of the infection are summarized in Table 1.

Blood cultures were negative in 18 patients (20%), five of whom had received antibiotic treatment for febrile syndrome before hospitalization. In five cases, the causal microorganism was identified in other cultures. The remaining patients had positive blood cultures. Thus, the causal microorganism could be identified in 76 cases (85%). The microbiological profile for our group of patients is shown in Table 2.

Clinical, radiographic, and electrocardiographic manifestations upon admission are shown in Table 3. Of note is that most patients had fever and 48 patients (54%) had symptoms and signs of heart failure, with 39 patients in NYHA functional class III or IV.

The findings on transoesophageal echocardiography are shown in Table 4. Endocarditis was multivalvular in 19 patients (21%) and involved a prosthetic valve in 29 (33%);

**Table 1** Presence of previous heart disease, predisposing diseases, and port of entry of the infection

	<i>n</i> (%)
Previous heart disease	61 (69)
Prosthesis	30 (34)
Degenerative valvular disease	11 (12)
Rheumatic valvular disease	10 (11)
Bicuspid aortic valve	5 (6)
Myxoid mitral valve	3 (3)
Pacemaker	1 (1)
Other	1 (1)
Port of entry	39 (44)
Valvular	9 (10)
Other surgery	2 (2)
Intravascular catheter	7 (8)
Dental procedure	7 (8)
Local infection	6 (7)
Genitourinary procedure	4 (4)
Gastrointestinal procedure	3 (3)
Respiratory infection	1 (1)
Predisposing diseases	44 (49)
Diabetes mellitus	13 (15)
Alcoholism	12 (13)
Chronic anaemia	11 (12)
Cancer	7 (8)
Chronic renal failure	6 (7)
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (6)
Immunodepressed status	4 (4)
Chronic skin disease	2 (2)
IVDU	2 (2)
HIV-positive	1 (1)
Marfan syndrome	1 (1)

HIV, human immunodeficiency virus; IVDU, intravenous drug user.

**Table 2** Causal microorganisms

	n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (20)
Methicillin-sensitive	16 (18)
Methicillin-resistant	2 (2)
<i>Streptococcus viridans</i>	13 (15)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	12 (13.5)
Methicillin-sensitive	6 (6.7)
Methicillin-resistant	6 (6.7)
<i>Enterococcus</i>	7 (8)
Other <i>Streptococcus</i>	7 (8)
Gram-negative bacteria	6 (7)
<i>Streptococcus bovis</i>	4 (4)
Polymicrobial	4 (4)
Fungus	2 (2)
HACEK group	1 (1)
<i>Corynebacterium</i>	1 (1)
Negative cultures	13 (15)

**Table 3** Clinical, radiographic, and electrocardiographic manifestations at admission

	n (%)
Clinical manifestations at admission	
Fever	69 (78)
Heart failure	48 (54)
Renal failure	11 (12)
Septic shock	4 (4)
Stroke	10 (11)
Ischaemic	8 (9)
Haemorrhagic	2 (2)
Pulmonary embolism	1 (1)
Splenomegaly	10 (11)
Skin manifestations	11 (13)
Chest X-ray at admission	
Heart enlargement	55 (62)
Left heart failure	45 (51)
Pleural effusion	21 (24)
Electrocardiogram at admission	
AVB	14 (16)
RBBB	1 (1)
LBBS	3 (3)
AMI	1 (1)
Supraventricular tachycardia	6 (7)
Atrial fibrillation	8 (9)

AVB, atrioventricular block; RBBB, right bundle branch block; LBBS, left bundle branch block; AMI, acute myocardial infarction.

in the latter group, 14 patients had early-onset prosthetic endocarditis. In most patients (83%), vegetations could be observed on transoesophageal echocardiogram, and 35 patients had at least one perivalvular complication: 20 had abscesses, 16 had pseudoaneurysms, and 7 had fistulas. Seven patients had more than one type of perivalvular complication. Moderate or severe valve regurgitation was detected in 72 patients.

During hospitalization, 15 patients developed heart failure, 15 renal failure, 12 septic shock, 3 ischaemic stroke, 1

**Table 4** Findings on transoesophageal echocardiography

Echocardiographic findings	n (%)
Multivalvular	19 (21)
Native valve	76 (85)
Mitral	28 (31)
Aortic	37 (42)
Mitral-aortic	9 (10)
Tricuspid	2 (2)
Prosthetic endocarditis	31 (35)
Early-onset	14 (16)
Mechanical mitral prosthesis	13 (15)
Mechanical aortic prosthesis	13 (15)
Biological aortic prosthesis	5 (6)
Pacemaker	1 (1)
Vegetations	74 (83)
Greatest diameter (mm) <sup>a</sup>	15 (10–22)
Least diameter (mm) <sup>a</sup>	9 (4–12)
Area (mm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	120 (41–168)
Perivalvular complications	35 (39)
Abscess	20 (22)
Pseudoaneurysm	16 (18)
Fistula	7 (9)
Perforation	14 (16)
Rupture	15 (17)
Stenosis	11 (12)
Moderate-severe valve failure	72 (81)
EF (%)	63 ± 11

<sup>a</sup>Median (interquartile range).

intracranial bleeding, and 13 peripheral embolisms. In this latter group, nine embolisms were splenic, one hepatic, one in the lower limbs, and two in other locations.

Median time from onset of antibiotic therapy to surgery was 10 days (IQR 4–20 days). The main reason for urgent surgery was heart failure that did not respond to medication or pulmonary oedema in 53 patients (60%), persistent infection despite appropriate antibiotic treatment in 17 (19%), both causes in 11 patients (12%), perivalvular complications in 5 (6%), and repeat embolisms despite antibiotic treatment in 3 (3%). Type of surgery was as follows: 76 mechanical prosthesis (85%), 7 bioprosthesis (9%), 5 homografts (6%), and 1 composite aortic graft.

During their hospital stay 32 patients died (36%). Nine patients died during surgery and the remaining 23 in the post-operative period: 11 died from septic shock, 5 from multiorgan failure, 3 from ventricular arrhythmia, 2 from heart failure, 1 from haemorrhagic shock, and 1 from heart tamponade. There were no statistically significance difference between mortality of patients urgently and electively operated on (36 vs. 24%;  $P = 0.10$ ). Mortality rates in patients with different types of endocarditis are shown in *Table 5*.

The univariate analysis is specified in *Table 6*. Of note, prosthetic involvement did not increase mortality. The multivariate analysis (*Table 7*) confirmed only persistent infection (OR 3.50, 95% CI 1.24–9.93) and renal failure (OR 2.91, 95% CI 1.05–8.07) as factors independently associated with poor prognosis. These odds ratios were similar to the odds we obtained in the univariate analysis. Hosmer-Lemeshow test was not significant ( $P = 0.79$ ). Cross-validation analysis revealed classification rules based on

**Table 5** Mortality rates in patients with different types of endocarditis

	n	Mortality, n (%)
Total	89	32 (36)
Native valve	60	19 (32)
Mitral	24	9 (38)
Aortic	27	9 (33)
Mitral-aortic	9	1 (11)
Prosthetic endocarditis	29	13 (45)
Early-onset	14	5 (36)
Late-onset	15	8 (53)
Multivalvular endocarditis	19	4 (21)
Reason for surgery		
Heart failure	53	16 (30)
Persistent infection	17	10 (59)
Heart failure and persistent infection	11	5 (45)
Repeat embolisms	3	1 (33)
Perivalvular complications	5	0

independent variables which allow us to obtain a sensitivity of 78% and a specificity of 58%.

We also analysed the clinical, echocardiographic, and outcome-related variables recorded during the first 72 h after admission in patients who developed persistent infection and renal failure. The variables associated with the appearance of persistent infection are shown in Table 8. None of the echocardiographic variables was predictive of persistent infection. In patients with persistent infection, *Staphylococcus aureus* or Gram-negative bacteria were the organisms detected most often in blood cultures, and *Streptococcus viridans* was detected less frequently. None of the clinical, echocardiographic, or microbiological variables recorded prospectively upon admission were associated with the development of renal failure.

## Discussion

Before the age of antibiotics, IE was a fatal disease. With the introduction of antibiotics, it became a curable disease in some cases. Mortality nevertheless remains high, mainly because of heart failure secondary to valvular destruction.<sup>14</sup> Surgery has improved the prognosis, although it was initially used only once the infection had been eradicated with antibiotic treatment. In 1965, the first case involving surgery during the active disease was published.<sup>15</sup> Since then, a number of observational studies have noted the effectiveness of surgery in patients with active endocarditis complicated by heart failure or uncontrolled infection.<sup>3,15-16</sup>

Several earlier studies have investigated the factors that predicted the prognosis for IE,<sup>3,8,17-20</sup> but all have limitations: they were retrospective; transoesophageal echocardiography was not done in all patients; the analyses omitted variables of importance (echocardiographic and outcome-related); or the population described was heterogeneous (right-sided and left-sided endocarditis, cases that required urgent surgery and that were cured with medication). The present study is the first to analyse a prospective, homogeneous cohort to identify which factors

**Table 6** Univariate analysis for in-hospital mortality

	OR	95% CI	P-value
Heart failure at admission	0.642	0.269-1.533	0.318
NYHA functional class III-IV	0.889	0.190-4.162	0.881
Peak leukocyte count ( $\times 1000$ )	1.063	1.008-1.121	0.025
Haemoglobin	0.764	0.598-0.976	0.031
Platelets <sup>a</sup>	0.308	0.154-0.615	0.001
Urea	1.011	1.003-1.020	0.006
Creatinine	1.516	1.083-2.122	0.015
GOT	1.009	1.002-1.016	0.008
GPT	1.008	1.002-1.014	0.014
LDH	1.001	0.999-1.002	0.062
Vegetations on TEE	4.091	0.853-19.609	0.078
Renal failure	2.917	1.133-7.505	0.026
Septic shock	5.448	1.687-17.593	0.005
Persistent infection	3.745	1.505-9.321	0.005
Type of surgery (biological or mechanical prosthesis)	0.857	0.237-3.106	0.814

GOT, glutamic-oxalacetic transaminase; GPT, glutamic-pyruvic transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; TEE, transoesophageal echocardiogram; NYHA, New York Heart Association.

<sup>a</sup>Variable log-transformed.

**Table 7** Multivariate analysis for the event (in-hospital death)

	B (coefficient)	Significance	OR	95% CI
Heart failure	-0.111	0.838	0.895	0.308-2.598
Renal failure	1.068	0.040	2.909	1.049-8.069
Persistent infection	1.254	0.018	3.504	1.236-9.934
Constant	-1.399	0.006	0.247	

were predictive of a poor prognosis in patients who needed urgent surgery.

None of the clinical factors, previous history of heart disease or predisposing factors, influenced the prognosis in our patients. In an earlier series of patients,<sup>8,18-20</sup> the importance of these factors in the prognosis was generally limited. In another relatively recent series, diabetes mellitus was found to be an independent predictor of mortality.<sup>21</sup> According to our results, however, the influence of diabetes on the prognosis was not maintained in patients who needed urgent surgery. Despite the general idea that prosthetic endocarditis bears a worse prognosis than native endocarditis, infection of a prosthesis was not found to be a predictor of mortality in our series. It has to be taken into account that ours is a selected high-risk population, since all are patients who underwent urgent surgery due to their clinical status. Therefore, variables associated to the poor clinical profile are expected to be more strongly related to mortality than the type of valve affected.

Persistent infection indicates failure of conservative management<sup>22</sup> and is associated with high mortality.<sup>22-24</sup> Surgery is advised for these patients, and completion of a

Table 8 Univariate analysis for persistent infection

	OR	95% CI	P-value
<b>Clinical variables</b>			
Skin manifestations	4.414	(1.083–17.983)	0.038
Fever	2.595	(0.849–7.930)	0.094
Heart failure	0.172	(0.068–0.433)	<0.001
Renal failure	1.198	(0.337–4.264)	0.780
<b>Microbiological variables</b>			
<i>Streptococcus viridans</i>	0.095	(0.012–0.770)	0.027
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.833	(1.280–11.484)	0.016
Gram-negative bacteria	8.226	(0.918–73.716)	0.060
<b>Echocardiographic variables</b>			
Prosthetic endocarditis	1.851	(0.754–4.542)	0.179
<b>Periannular complications</b>			
Abscesses	0.656	(0.204–2.110)	0.480
Pseudoaneurysm	0.929	(0.243–3.556)	0.915
Fistulae	0.933	(0.148–5.883)	0.941
Moderate-severe insufficiency	0.394	(0.849–7.930)	0.046

course of appropriate antibiotic treatment should not delay the operation.<sup>11</sup> According to our results, persistent infection is an independent predictive factor of mortality. Patients with endocarditis and persistent infection who require urgent surgery are four-fold as likely to die after surgery as patients who do not have persistent infection. Why persistent infection is a predictor of death after urgent surgery is far from clear. Theoretically, persistent infection implies a higher degree of valvular destruction and surrounding tissues, but this relationship is not supported by our data. In fact, patients with persistent infection had neither more regurgitant valves nor more periannular complications in our series. Conceptually, heart failure in endocarditis is caused by a localized problem at the valve and thus can be successfully treated with surgery which is no more than a local therapeutic tool. In contrast, uncontrolled infection despite optimal antibiotic treatment represents a systemic dissemination of the disease which, therefore, is expected not to be solved by a local therapeutic approach.

Renal failure was also an independent factor associated with an unfavourable prognosis in our patients with endocarditis who needed urgent surgery. Several elements contribute to renal dysfunction in IE, for example, immunocomplex glomerulonephritis, renal artery embolism, toxicity of the antibiotic treatment, and haemodynamic alterations.<sup>25</sup> Renal failure was previously shown to be a factor associated with post-operative mortality after heart surgery<sup>26</sup> and after surgery in general.<sup>27</sup> Moreover, renal failure is a systemic manifestation related with the severity of IE, a connection which probably explains why it is also associated with a worse prognosis.

An important difference between our results and those of earlier series is the significance of the causative microorganism as a prognostic factor: we did not identify any causal agent as directly related with mortality. Only Gram-negative bacteria were associated with higher mortality, as noted in earlier studies,<sup>19,28</sup> although the number of cases of endocarditis caused by these organisms in our

series was too small to allow us to draw firm conclusions. In our experience, the predominant infective organism was *Staphylococcus* species, similar to previously reported on by others.<sup>2,29</sup> Some authors have documented a relationship between *Staphylococcus aureus* and a worse prognosis for endocarditis.<sup>3,8,19–21,29</sup> *Staphylococcus aureus* is a highly destructive microorganism frequently associated with perivalvular complications and embolisms.<sup>30</sup> Our data suggest that the prognosis after urgent surgery depends mainly on whether the infection was controlled or not, rather than on the germ that caused endocarditis. However, *Staphylococcus aureus* was associated with the development of persistent infection. In other words, the presence of this microorganism predicted a higher likelihood of developing persistent infection, and thus a more unfavourable clinical course.

Some laboratory parameters have been suggested to be associated with a worse prognosis. A number of studies reported that leukopenia or leukocytosis implies a worse prognosis for endocarditis.<sup>18,19</sup> The magnitude of the inflammation reflects a systemic response to infection and suggests that IE can be considered a whole-organism infection.<sup>18</sup> Several scores have been developed to measure the severity of sepsis, and many include leukocytosis, thrombopenia, anaemia, and transaminase alterations. Thus, the importance of these variables for the prognosis lies in their capacity to express the severity and extent of the infection. In our statistical model, persistent infection and renal failure expressed these characteristics most clearly.

The importance of heart failure as a prognostic factor in endocarditis varies in different studies. Some series found this to be a fundamental prognostic factor,<sup>3,8,17,19,20</sup> whereas others reported no influence on the prognosis.<sup>18,21</sup> Chu *et al.*<sup>21</sup> explained these discrepancies as the result of difference in the criteria used to define and diagnose heart failure. Studies based on validated diagnostic criteria found no relation between heart failure and prognosis.<sup>10,20</sup> Heart failure in endocarditis is always secondary to valvular dysfunction, generally due to valve failure. Valve replacement or repair would therefore resolve the problem without being expected to worsen the prognosis for urgent surgery. By no means, it can be inferred from our results that heart failure does not adversely affect prognosis in patients with IE. What our data suggest is that heart failure, unlike persistent infection and renal failure, does not worsen prognosis in patients who need urgent surgery according to the indications followed by our group.

In practical terms, when a patient with IE shows a poor clinical course because of heart failure that does not respond to medication, urgent surgery is advisable, since concerns that this will increase mortality are unfounded. However, if the reason for the patient's poor clinical course is infection that does not respond to medication or persistent infection, urgent surgery, if performed, should be assumed to involve a greater likelihood of death. An earlier surgical approach might be advocated in this context. Given that surgery in infected patients after 7 days of appropriate treatment (a not evidence based cut-off) carries a high-mortality risk, we can speculate that surgery within 3–5 days of persistent fever or positive blood cultures unrelated to other conditions could improve prognosis. Further studies will be needed to gather evidence on this issue.

The low use of homografts in our series (only 6%) is explained by the unavailability to obtain them on an urgent basis. Although the definition for urgent surgery used in our protocol was that performed before the end of the antibiotic treatment, most of the 89 patients of our study were operated within 24 h after the indication was established and that homografts were not available.

We are aware of potential weaknesses of the present study. First, this is an observational study and allocation of therapies was not randomized. Thus, bias in the selection of therapies was present. Secondly, ours are large reference centres that obviously introduce a bias in the patients included in our database. Thus, our conclusions are pertinent to tertiary care centres with surgical facilities and cannot be generalized. Finally, due to the low number of patients included in the study, some risk factors may not have emerged from the current analysis. However, this statistical shortcoming might have been counterbalanced because there were a lot of events.

In conclusion, patients with IE who need urgent surgery have an unfavourable clinical presentation and a poor clinical course. The main cause for urgent surgery is heart failure, which was not associated with higher mortality in our patients. In contrast, persistent infection and renal failure were associated with higher post-operative mortality.

## Acknowledgements

We thank Itziar Gómez and Agustín Mayo for their statistical advice and Karen Shashok for her technical support in the English version of the original manuscript. This study was financed in part by the Cooperative Network for Cardiovascular Research (Red Cooperativa de Investigación Cardiovascular, RECAVA) of the Spanish National Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III) and by a grant from the Sociedad Castellano-Leonesa de Cardiología (SOCALEC).

Conflict of interest: none declared.

## Appendix

Variables included in the case report form:

- Epidemiological: gender, age, referred, nosocomial acquisition, comorbid conditions (diabetes mellitus, immunocompromised state, immunodepressor therapy, chronic anaemia, renal insufficiency, cancer, chronic bronchitis, skin disease, collagen disease, HIV, drug addiction), factors predisposing to IE (prosthesis, rheumatic fever, degenerative valvular disease, previous endocarditis).
- Clinical: time between initial symptoms and hospitalization, clinical manifestations at hospitalization (heart failure, NYHA functional class, dyspnoea, fever, renal insufficiency, abnormal skin findings, splenomegaly).
- Laboratory: haematological findings (serum creatinine, blood urea nitrogen, haemoglobin, haematocrit, white blood cell count mean, white blood cell count  $> 10\,000 \times 10^3 \mu\text{L}$ , platelets, sedimentation globular rate), urine findings (haematuria, proteinuria).
- Radiographic: cardiac enlargement, septic emboli, pleural effusion, pulmonary congestion.
- Electrocardiographic: atrioventricular block, right bundle branch block, left bundle branch block, atrial fibrillation, acute myocardial infarction, supraventricular tachycardia.
- Microbiological: *Viridans Streptococci*, *Bovis Streptococci*, other *Streptococci*, *Aureus Staphylococci*, Coagulase-negative *Staphylococci*, HACEK, *Enterococci*, polymicrobial, fungi, anaerobes, Gram-negative bacilli, negative cultures, and others.
- Echocardiographic: multivalvular, prosthetic, valve involved (mitral, aortic, aortic mechanical prosthesis, mitral mechanical prosthesis, aortic bioprosthetic, mitral bioprosthetic), vegetations, mayor diameter, area  $> 0.85 \text{ cm}^2$ , perianular complications (abscess, pseudoaneurysm, fistula), valve perforation, ejection fraction.
- Outcome-related: clinical manifestations along hospitalization (fever, heart failure, renal failure, septic shock, ischaemic stroke, intracranial bleeding, peripheral embolisms, pulmonary embolism, abnormal skin findings), persistent infection, type of surgery, main reason for surgery, death, cause of death.

## References

- Anguita M, Torres F, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, Ruiz M, Ramo E, Arizon JM, Suarez J. Short- and long-term prognosis of infective endocarditis in non-injection drug users: improved results over 15 years (1987-2001). *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1188-1196.
- Ruttmann E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:765-771.
- Richardson JV, Karp RB, Kirklín JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a ten-year comparative analysis. *Circulation* 1978;58:589-597.
- Mesa JM, Larrea JL, Oliver J, Cortina JM, Moreno I, Maté I, Sobrino JA. Infective endocarditis. Medico-surgical experience in a series of 137 patients. *Rev Esp Cardiol* 1990;43:142-152.
- D'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, Mitchell RS, Oyer PE, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985;40:429-438.
- Mullany CJ, Chiuso YL, Schaff HV, Steckelberg JW, Ilstrup DW, Oszulak TA, Danielson GK, Puga FJ. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clinic Proc* 1995;70:517-525.
- Cortina JM, Martinell J, Artiz V, Fraile J, Serrano S, Rabago G. Surgical treatment of active prosthetic valve endocarditis: results in 66 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35:209-214.
- Hasbun R, Viteram HR, Barakat LA, Buencosejo J, Quagliariello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-1940.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler WG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Suppl. A):6A-13A.
- Horsikotte D, Follath F, Gutschik E, Lengje LM, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Bugios E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004;25:267-276.
- Graupner C, Vilacosta I, San Roman J, Ronderos R, Sarría C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartín JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1204-1211.
- San Román JA, López J, Vilacosta I, Luscus M, Sarría C, Ronderos R, Stoerman W, Revilla A, Gómez I, Fernández-Avilés F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med*, in press.
- Cates JE, Christie RV. Subacute bacterial endocarditis: a review of 442 patients treated in 14 centres appointed by the Penicillin Trials Committee of the Medical Research Council. *QJM* 1951;78:93-130.
- Wallace AG, Young GW Jr, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965;31:450-453.
- Griffin RM Jr, Jones G, Cobbs CG. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1972;76:23-28.

17. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA II, Jaumin PM, Geraci JE. Valve replacement in patients with active infective endocarditis. *Circulation* 1978;58:585-588.
18. Wallace SM, Walton BI, Kharbada RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53-60.
19. Woo KS, Lam YM, Kwok HT, Tse LK, Vallance-Owen J. Prognosis index in prediction of mortality from infective endocarditis. *Int J Cardiol* 1989;24:47-54.
20. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:2-10.
21. Chu WH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuriholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-1749.
22. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-339.
23. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100.
24. Tornos MP, Pemanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long term complications of native valve infective endocarditis in non addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-572.
25. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782-1787.
26. Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery. *Chest* 2003;124:1852-1862.
27. Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foex P. Risk factors for cardiovascular death after elective surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:14-19.
28. Carnuthers MW. Endocarditis due to enteric bacilli other than salmonellae: case reports and literature review. *Am J Med Sci* 1977;273:203-211.
29. Lytle BW, Priest BR, Taylor PC, Loop FD, Sapp SK, Stewart RW, McCarthy PM, Muehrcke D, Cosgrove DM III. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:198-210.
30. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-1495.



# ANEXO 7

Pronóstico hospitalario de  
la endocarditis protésica  
tras cirugía urgente.

Rev Esp Cardiol. 2009;62:1388-94



## ARTÍCULO ORIGINAL

## Pronóstico hospitalario de la endocarditis protésica tras cirugía urgente

Ana Revilla<sup>a</sup>, Javier López<sup>a</sup>, Teresa Sevilla<sup>a</sup>, Eduardo Villacorta<sup>a</sup>, Cristina Sarriá<sup>a</sup>, María del Carmen Manzano<sup>b</sup>, Enrique Fulquet<sup>a</sup>, Eduardo Pozo<sup>b</sup>, Pedro Mota<sup>a</sup>, Itziar Gómez<sup>a</sup>, Isidre Vilacosta<sup>b</sup> y José A. San Román<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca. Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** La endocarditis protésica conlleva una alta morbimortalidad, más aún si precisa cirugía urgente. Determinar los factores predictores de mal pronóstico es el primer paso para disminuirla. Nuestro objetivo es definir el perfil de los pacientes con endocarditis protésica que precisan cirugía urgente e identificar los factores predictores de mortalidad hospitalaria en este grupo de alto riesgo.

**Métodos.** De una base de datos que incluye un total de 648 casos de endocarditis infecciosa diagnosticados consecutivamente en cuatro centros terciarios con cirugía cardíaca entre 1996 y 2006, 46 fueron endocarditis protésicas izquierdas y precisaron cirugía urgente. Hemos realizado un estudio retrospectivo de las principales características de estos pacientes y un análisis para determinar los factores asociados a una mayor mortalidad hospitalaria.

**Resultados.** Las principales indicaciones de cirugía urgente fueron la insuficiencia cardíaca (57%) y la infección persistente (33%). La mortalidad hospitalaria fue del 41%. Los factores asociados a un peor pronóstico ( $p < 0,05$ ) fueron: fiebre al ingreso, infección persistente, hemocultivos positivos y persistentemente positivos y vegetaciones en el ecocardiograma. Ningún microorganismo se asoció a peor pronóstico.

**Conclusiones.** La endocarditis protésica es una enfermedad con una alta mortalidad cuando precisa cirugía urgente. Aunque la insuficiencia cardíaca es la principal causa de cirugía urgente, no empeora el pronóstico hospitalario. Las vegetaciones y la falta de control de la infección son los factores asociados a mortalidad hospitalaria en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda intervenidos urgentemente.

**Palabras clave:** Endocarditis. Prótesis. Cirugía. Pronóstico.

### In-Hospital Prognosis of Prosthetic Valve Endocarditis After Urgent Surgery

**Introduction and objectives.** Prosthetic valve endocarditis is associated with high morbidity and mortality, particularly when urgent surgery is needed. The identification of factors that predict a poor prognosis is the first step in improving outcomes. The study objectives were to characterize patients with prosthetic valve endocarditis who need urgent surgery and to identify factors that predict in-hospital mortality in this high-risk group.

**Methods.** From a database of 648 consecutive patients with infective endocarditis diagnosed between 1996 and 2006 at four tertiary-care centers with cardiac surgery facilities, 46 patients with left-sided prosthetic valve endocarditis who needed urgent surgery were identified. A retrospective study was carried out to determine these patients' main characteristics and to identify predictors of in-hospital mortality.

**Results.** The main indications for urgent surgery were heart failure (57%) and persistent infection (33%). In-hospital mortality was 41%. Factors significantly associated with a poor prognosis were fever at admission, persistent infection, positive blood cultures, persistently positive cultures, and echocardiographic evidence of vegetations ( $P < .05$ ). No specific microorganism was associated with a poor prognosis.

**Conclusions.** Prosthetic valve endocarditis was associated with high mortality when urgent surgery was needed. Although heart failure was the principle reason for urgent surgery, it did not lead to a worse in-hospital prognosis. The presence of vegetations and uncontrolled infection were the main factors associated with higher in-hospital mortality in patients with left-sided infective endocarditis who needed urgent surgery.

**Key words:** Endocarditis. Prosthesis. Surgery. Prognosis.

Full English text available from: [www.revcardiol.org](http://www.revcardiol.org)

Estudio parcialmente financiado por la Red Cooperativa de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. A. Revilla Orodea.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Avda. Ramón y Cajal, 3. 47006 Valladolid. España.  
Correo electrónico: arevillaorodea@gmail.com

Recibido el 11 de diciembre de 2008.

Aceptado para su publicación el 7 de julio de 2009.

**ABREVIATURAS**

EI: endocarditis infecciosa.

EP: endocarditis protésica.

**INTRODUCCIÓN**

A pesar de los avances en cirugía cardíaca y el uso sistemático de la profilaxis antimicrobiana, la endocarditis protésica (EP) continúa apareciendo en un pequeño porcentaje de pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas. Su pronóstico es malo y conlleva una alta morbimortalidad por aparición de complicaciones cardíacas o extracardiacas<sup>1-3</sup>. En su manejo con frecuencia es necesaria la cirugía cardíaca<sup>2,4,5</sup> y numerosos estudios indican que el pronóstico de los pacientes con EP es mejor con un abordaje combinado médico-quirúrgico que con tratamiento antibiótico solo<sup>2,6-8</sup>. No obstante, la cirugía en la EP es compleja y conlleva una alta mortalidad, entre el 15 y el 64% según distintas series<sup>5,9-10</sup>. Además, se ha demostrado que la cirugía urgente en la endocarditis infecciosa (EI), debido a las complicaciones y el grave deterioro clínico del paciente, es un importante factor predictor de mortalidad hospitalaria<sup>5,11,12</sup>. En un trabajo previo se determinó que los factores predictores de mortalidad hospitalaria en la EI izquierda que precisa cirugía urgente son la infección persistente y la insuficiencia renal<sup>13</sup>. Sin embargo, aún se desconoce qué factores determinan el pronóstico de los pacientes con EP sometidos a cirugía urgente. Una vez detectados los factores que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes, el siguiente paso sería la evaluación de la utilidad de la cirugía cardíaca precoz en los pacientes con alto riesgo antes de que se produzca el deterioro clínico.

Diversos estudios analizan la cirugía en la EP<sup>2,10,11,13-16</sup>, pero incluyen grupos heterogéneos de pacientes (EI derechas e izquierdas, operadas de forma urgente, electiva y no intervenida), lo cual puede contribuir a contaminar los resultados obtenidos. Nuestra serie describe por primera vez el perfil clínico y los factores asociados a mal pronóstico en un subgrupo muy específico y homogéneo de pacientes en alto riesgo, aquellos con EP que son intervenidos de forma urgente.

El objetivo es describir el perfil clínico, microbiológico, ecocardiográfico y evolutivo de los pacientes con EP izquierda que precisaron cirugía urgente y determinar los factores asociados a una mayor mortalidad hospitalaria en este grupo de pacientes.

**MÉTODOS**

Se trata de un estudio multicéntrico y retrospectivo llevado a cabo en cuatro centros terciarios con

cirugía cardíaca sobre un total de 648 casos de EI diagnosticados consecutivamente entre 1996 y 2006 siguiendo los criterios de Duke hasta 2002<sup>17</sup> y luego los criterios de Duke modificados<sup>18</sup>. En 495 casos se trataba de una EI izquierda (76%) y en 191, fue EP (39%). En 46 casos (24%) se precisó cirugía urgente. Estos 46 pacientes con EP izquierda que precisaron cirugía urgente constituyen nuestro grupo de estudio. Todos los casos incluidos en este análisis cumplen criterios de EI definitiva según los criterios de Duke modificados. La contribución de cada hospital participante en el estudio fue la siguiente: total de casos de EI (n = 648): el 30, el 30, el 27 y el 13%; casos de EP (n = 191): el 41, el 24, el 22 y el 13%. En todos los casos se siguió un mismo protocolo en el que recogimos un total de 90 variables en cada paciente, protocolo que ya se describió en trabajos previos<sup>19</sup>.

**Definición de términos**

El único evento considerado ha sido la muerte hospitalaria independientemente de su causa. Se definió la EP precoz como la que ocurre durante el primer año tras la cirugía<sup>19</sup>. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se realizó de acuerdo con criterios establecidos<sup>20</sup> y se graduó su severidad según la clasificación de la NYHA. Las complicaciones perianulares se definieron en trabajos previos<sup>21,22</sup>.

La cirugía urgente se definió como la realizada en la fase activa de la infección y antes de pasadas 48 h desde su indicación<sup>21</sup>. Las indicaciones de cirugía urgente fueron consensuadas previamente por los investigadores: insuficiencia cardíaca no controlada con tratamiento médico máximo según las directrices de las guías de insuficiencia cardíaca, *shock séptico*, infección persistente (persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos tras 7 días de tratamiento antibiótico correcto, una vez descartados otros posibles focos de infección)<sup>21</sup> y embolias de repetición a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado con persistencia de vegetaciones en el ecocardiograma. Una sola complicación perianular en pacientes con un curso clínico favorable no se consideró indicación de cirugía urgente, pero sí el aumento del tamaño de los pseudoaneurismas y abscesos o su evolución a fistula.

**Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto (porcentaje) y las continuas, como media  $\pm$  desviación estándar y/o mediana [intervalo intercuartílico]. La presunción de normalidad en las variables cuantitativas se comprobó mediante el test de Shapiro-Wilk. Para comparar las variables cualitativas se utilizaron el test de la  $\chi^2$  y el exacto

de Fisher cuando fue necesario. Las variables continuas se compararon mediante el test de la t de Student o su homólogo no paramétrico, el test de la U de Mann-Whitney, si no se cumplía la hipótesis de normalidad. Debido al escaso número de eventos, no se pudo realizar un análisis multivariable para determinar los factores independientes predictores de mortalidad hospitalaria. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Datos epidemiológicos y clínicos al ingreso

La media de edad fue  $60 \pm 12$  (26-74) años; el 60% eran varones. La mitad de los pacientes fueron referidos con el diagnóstico de EP desde otros centros hospitalarios. El 52% de los casos fueron de origen comunitario y 9 pacientes habían presentado un episodio previo de EI (20%), 7 de ellos sobre válvula nativa y 2 sobre prótesis valvular. El cuadro clínico fue de inicio agudo en 27 episodios (59%). Presentaban algún tipo de enfermedad predisponente 18 pacientes (39%); la más frecuente fue la diabetes mellitus (22%). En el 56% de los pacientes en los que se reconoció la puerta de entrada de la infección, se había realizado profilaxis antibiótica previamente al procedimiento invasivo. En 16 casos (35%) se había administrado antibioterapia ambulatoria antes del ingreso por síndrome febril. Las enfermedades predisponentes y la puerta de entrada de la infección se resumen en la tabla 1.

Al ingreso la mayoría de los pacientes presentaban fiebre (72%) y 21, síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (46%), 13 de ellos en clase funcional III o IV de la NYHA. Un paciente ingresó en situación de *shock séptico*. Las principales manifestaciones clínicas, radiográficas y electrocardiográficas en el momento del ingreso se resumen en la tabla 2.

### Datos microbiológicos

Se identificó el germen causal en el 78% de los casos. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron estafilococos coagulasa negativos (28%), seguidos de *Staphylococcus aureus* (20%). En 10 pacientes todos los cultivos y serologías realizados fueron negativos y no se pudo identificar el agente causal (22%). *S. epidermidis* fue el agente causal más frecuente (55%) en los casos de EP precoz, en su mayoría (90%) resistentes a metilina, mientras que en la EP tardía lo fue *Staphylococcus aureus* (29%), en su mayoría sensibles a metilina (75%). *Streptococcus viridans* está significativamente ausente en nuestro grupo de pacientes. El perfil microbiológico del estudio se recoge en la tabla 3.

**TABLA 1. Enfermedades predisponentes y puerta de entrada de la infección**

	Casos, n (%)
<b>Enfermedades predisponentes</b>	
Diabetes mellitus	10 (22)
Anemia crónica	4 (9)
Insuficiencia renal crónica	4 (9)
Cáncer	3 (7)
Alcoholismo	1 (2)
EPOC	1 (2)
Dermatopatía crónica	1 (2)
<b>Puerta de entrada de la infección</b>	
Desconocida	21 (45)
Cirugía previa	12 (26)
Manipulación dental	4 (9)
Catéter intravascular	3 (7)
Infección local	3 (7)
Manipulación gastrointestinal	2 (4)
Manipulación genitourinaria	1 (2)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**TABLA 2. Manifestaciones clínicas, radiográficas y electrocardiográficas al ingreso**

	Casos, n (%)
<b>Manifestaciones clínicas</b>	
Fiebre	33 (72)
Insuficiencia cardíaca	21 (46)
ACV	7 (15)
Isquémico	6
Hemorrágico	1
Embolia sistémica	5 (11)
Insuficiencia renal	4 (9)
Esplenomegalia	4 (9)
Manifestaciones cutáneas	3 (7)
<i>Shock séptico</i>	1 (2)
<b>Manifestaciones radiológicas</b>	
Cardiomegalia	31 (67)
Insuficiencia cardíaca izquierda	19 (41)
Derrame pleural	11 (24)
<b>Manifestaciones electrocardiográficas</b>	
BAV	10 (22)
Fibrilación auricular	3 (7)

ACV: accidente cerebrovascular; BAV: bloqueo auriculoventricular.

### Datos ecocardiográficos

A todos los pacientes se les realizó al menos un ecocardiograma transtorácico y transesofágico. Sus principales hallazgos se muestran en la tabla 4.

La enfermedad afectó a prótesis mecánicas en 42 episodios (86%) y biológicas en 7 (14%). En 8 casos la afección fue multivalvular (17%) y en 18 (39%) se trató de una EP precoz. La presencia de vegetaciones fue habitual (80%) y 20 pacientes presentaron algún tipo de complicación perianular en el primer estudio transesofágico

TABLA 3. Microorganismos causales

Microorganismo	Casos, n (%)
Estafilococo coagulasa negativo	13 (28)
Cultivos negativos	10 (22)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (20)
Bacilos gram negativos	6 (13)
Polimicrobiana	3 (7)
<i>S. epidermidis</i> + <i>Enterococcus avium</i>	1
SARM + <i>Candida albicans</i>	1
<i>S. epidermidis</i> + <i>P. acnes</i>	1
<i>Corynebacterium</i>	2 (4)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (2)
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (2)
Hongos	1 (2)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

(43%): 13 abscesos y 8 seudoaneurismas (1 paciente presentó ambas complicaciones en el mismo estudio). En los estudios sucesivos se objetivaron abscesos perianulares *de novo* en 3 pacientes, seudoneurismas en 4 (1 paciente con ambas complicaciones en el mismo estudio) y 1 paciente con un absceso en el estudio inicial evolucionó a fistula. En total, 26 pacientes presentaron algún tipo de complicación perianular (57%). Se detectó insuficiencia valvular moderada o severa en 25 pacientes (54%), la mayoría de las veces por dehiscencia de la prótesis (88%).

### Datos evolutivos

Durante la evolución clínica, los pacientes sufrieron diversas complicaciones, que fueron causa de la cirugía: insuficiencia cardiaca no controlada con tratamiento médico en 23 casos (50%), infección persistente a pesar de tratamiento antibiótico adecuado en 12 (26%), ambas causas en 3 (7%), complicaciones perianulares en 6 (13%), *shock* séptico en 1 (2%) y embolias de repetición en 1 (2%). Otras complicaciones en la evolución clínica fueron la aparición de insuficiencia renal en 15 pacientes (33%), embolias esplénicas en 2 (4%) y hemorragia cerebral en 1 (2%).

La cirugía consistió en la mayoría de los casos en sustitución por prótesis mecánica (78%). Precizaron reintervención únicamente 3 pacientes: 2 por dehiscencia protésica con edema agudo de pulmón y 1 por EP precoz. La tabla 5 resume las características de la cirugía cardiaca de nuestro grupo de estudio.

Fallecieron durante el ingreso 19 pacientes (41%): 5 por *shock* cardiogénico intraoperatorio, 5 por *shock* séptico, 3 por insuficiencia cardiaca, 3 por fracaso multiorgánico, 2 por *shock* séptico e insuficiencia cardiaca y 1 por fibrilación ventricular. En los pacientes intervenidos por insuficiencia cardiaca, la mortalidad fue del 22% (5/23), mientras

TABLA 4. Características ecocardiográficas

	Casos, n (%)
Localización de la infección	
Prótesis mecánica	42 (86)
Mítral	24
Aórtica	18
Prótesis biológica	7 (14)
Mítral	0
Aórtica	7
Total de prótesis afectadas	49
Otros hallazgos ecocardiográficos	
Vegetación en la ETE	37 (80)
Complicación perianular en cualquier ETE	26 (57)
Absceso	16
Seudoaneurisma	12
Fístula	1
Perforación	2 (4)
Estenosis	6 (13)
Insuficiencia moderada o severa en cualquier ETE	25 (54)

ETE: ecocardiografía transesofágica.

TABLA 5. Tipo de cirugía cardiaca

Prótesis mecánica	36 (78%)
Mítral	16
Aórtica	5
Mitroaórtica	8
Mítral + tubo valvulado aórtico	1
Mítral + trombectomía	1
Mítral + resección unión mitroaórtica	1
Aórtica + corrección de seudoaneurisma	1
Aórtica + marcapasos	1
Aórtica + plastia mitral	1
Tubo valvulado aórtico	1
Bioprótesis	4 (9%)
Aórtica	3
Aórtica + vegetectomía mitral	1
Homoinjerto	4 (9%)
Aórtico	3
Aórtico + desbridamiento y plastia mitral	1
Reparación de <i>leak</i> mitral	1 (2%)
Procedimiento de Bentall-Bono	1 (2%)
Total	46

que en aquellos cuya indicación de cirugía fue la infección persistente, la mortalidad fue del 83% (10/12). Falleció 1 de los 3 casos en que la causa de cirugía fue la concomitancia de insuficiencia cardiaca e infección persistente. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre EP precoz y tardía (el 44 frente al 39%).

### Factores pronósticos de mortalidad hospitalaria

Los factores asociados a mayor mortalidad hospitalaria en el análisis univariable se muestran en la tabla 6. Las variables asociadas a falta de control

TABLA 6. Análisis univariable de la mortalidad hospitalaria

	Muerte	Supervivencia	p
Pacientes	19 (41%)	27 (59%)	
Fiebre al ingreso	18 (95%)	15 (56%)	0,004
Hemocultivos positivos	16 (84%)	10 (39%)	0,002
Hemocultivos positivos tras 48 h de tratamiento antibiótico correcto	8 (50%)	2 (11%)	0,022
Vegetación en la ETE	18 (95%)	18 (67%)	0,031
Infección persistente	15 (79%)	7 (26%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	8 (42%)	21 (78%)	0,014

ETE: ecocardiografía transesofágica.

de la infección (hemocultivos positivos, persistencia de hemocultivos positivos a las 48 h del inicio del tratamiento antibiótico, fiebre e infección persistente) y la presencia de vegetaciones en el ETE se asociaron a mayor mortalidad hospitalaria. La insuficiencia cardíaca no se asoció a una mayor mortalidad en nuestro grupo de pacientes.

## DISCUSIÓN

Según nuestro análisis, los factores asociados a un peor pronóstico hospitalario en la EP son los signos de falta de control de la infección. En un estudio publicado previamente por nuestro grupo se determinó que los factores predictores de mal pronóstico en la EI que precisa cirugía urgente son la infección persistente y la insuficiencia renal<sup>13</sup>. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca no influyó negativamente en el pronóstico de estos pacientes. El trabajo actual indica que este hecho también se aprecia en la EP intervenida urgentemente. La insuficiencia cardíaca es una complicación grave en la EI en general y se asocia a una mayor mortalidad y necesidad de cirugía urgente en la mayoría de las series<sup>15,24-27</sup>. Sin embargo, en el contexto de la cirugía urgente la insuficiencia cardíaca no parece que agrave el pronóstico. La explicación a este hecho puede ser que la insuficiencia cardíaca en la EI generalmente es secundaria a disfunción valvular (insuficiencia periprotésica severa, inmovilización de un disco protésico, perforación o rotura de los velos en las prótesis biológicas, etc.) y la cirugía es una solución eficaz en estas situaciones. Por lo tanto, es un problema local que se soluciona con un tratamiento local (la sustitución valvular). No obstante, son necesarias series que incluyan un mayor número de pacientes para confirmar nuestro hallazgo.

La infección persistente indica el fallo del tratamiento antibiótico<sup>28</sup> y se asocia con una alta mortalidad<sup>28-30</sup>. En estos casos se aconseja la cirugía, y el intento de completar el ciclo de tratamiento antibiótico nunca debe retrasar su realización<sup>21</sup>. En nuestra serie, la mortalidad del grupo de pacientes con infección persistente fue 3 veces superior a la de

los demás pacientes. Probablemente esto se deba no sólo a una mayor destrucción del tejido valvular y perivalvular (lo que requiere una cirugía más compleja), sino también a una mayor afección general en el momento de la cirugía, por diseminación de la infección. Así, un problema sistémico de falta de control del proceso infeccioso difícilmente sea controlable con la cirugía cardíaca.

La mortalidad referida para la cirugía en la EP según diversas series oscila entre el 15 y el 60%<sup>2,10,11,13-16</sup>, aunque esos trabajos incluyen grupos heterogéneos de pacientes (EI derechas e izquierdas, operadas de forma urgente, electiva y no intervenidas). La mortalidad de nuestro grupo es alta (41%), justificable por la gravedad de la situación clínica en el momento de la cirugía. Es interesante que el principal factor que influye en la mortalidad de nuestro grupo es la causa de la cirugía: los pacientes intervenidos por infección persistente presentaron una mortalidad extremadamente alta (83%), al contrario que los pacientes intervenidos por insuficiencia cardíaca (22%). La explicación a esta diferencia puede encontrarse, como hemos dicho, en que la cirugía en los pacientes con insuficiencia cardíaca supone una solución al problema (sustitución de la prótesis disfuncionante), pero es más complicado que la cirugía solucione un estado infeccioso incontrolado. Estos resultados indican que la cirugía urgente en la EP puede realizarse con un riesgo aceptable en los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero en aquellos con infección persistente el riesgo es muy elevado.

Otra explicación para nuestra elevada mortalidad puede estar en la definición de infección persistente que hemos utilizado, siguiendo las guías europeas<sup>21</sup> (persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos tras 7 días de tratamiento antibiótico correcto, una vez descartados otros posibles focos de infección). El punto de corte a los 7-10 días es completamente arbitrario y no se basa en datos científicos sólidos. Es tentador especular que la indicación de cirugía en estos pacientes es muy tardía, y que tras 7-10 días de infección no controlada puede concurrir cierto grado de insuficiencia multiorgánica, lo que aumentaría la mortalidad postoperatoria. De

hecho, las principales causas de muerte en los pacientes con infección persistente fueron el *shock séptico* y el fracaso multiorgánico.

Se necesitan más estudios para determinar qué factores predicen la aparición de infección persistente en los pacientes con EI y en qué modo un tratamiento más agresivo antes de que esa situación se produzca puede influir en el pronóstico. En este sentido, nuestro grupo está realizando en la actualidad un estudio<sup>31</sup> multicéntrico aleatorizado que compara dos estrategias de tratamiento en los pacientes con EI de alto riesgo (NCT00624091): la cirugía precoz en las primeras 48 h tras el diagnóstico de la enfermedad frente al manejo habitual recomendado por las guías. El resultado de ese estudio podría ayudar a aclarar esta difícil cuestión en los pacientes con EI.

Diversos estudios han relacionado la infección estafilocócica con un peor pronóstico de la enfermedad endocardítica<sup>2,3,6,8,18,32-34</sup>; sin embargo, en nuestra serie ningún microorganismo se asoció a una mayor mortalidad. El 22% de los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* fallecieron. Nuestros datos indican que el pronóstico tras la cirugía urgente depende principalmente de que la infección haya sido controlada o no, más que del germen causal. El hecho de que el *Streptococcus viridans*, uno de los principales agentes causales de la EP tardía, esté significativamente ausente en nuestra serie es explicable por su menor agresividad<sup>11</sup>, que hace que la infección sea de más fácil manejo con tratamiento antibiótico, lo que añadido a una menor frecuencia de complicaciones hace que no se suela necesitar cirugía urgente<sup>3</sup>.

La elección del tipo de prótesis en la cirugía de la EI en fase activa es un tema controvertido<sup>3</sup>, por temor a la recidiva de la infección en el material protésico al intervenir sobre tejidos infectados. No se ha demostrado que la duración del tratamiento antibiótico previo a la cirugía se asocie a una mayor recurrencia de endocarditis sobre el material protésico (mecánico o biológico)<sup>16,35,36</sup>. Algunos estudios demuestran que la EP precoz en pacientes intervenidos en fase activa de la infección es muy infrecuente (1-3%)<sup>36-38</sup>. En nuestra serie la principal técnica quirúrgica utilizada fue la sustitución valvular por prótesis mecánica. La escasa utilización de homoinjertos se debe a la gran dificultad para conseguirlos a tiempo, pues se trata de pacientes intervenidos de forma urgente. En nuestra experiencia, un abordaje médico-quirúrgico mediante resección radical del tejido infectado, colocación de prótesis mecánica y tratamiento antibiótico agresivo es una técnica segura, con sólo 2 casos de dehiscencia protésica (4%) y 1 recaída (2%) en nuestra serie, lo que está en concordancia con lo descrito por otros autores<sup>5</sup>.

## Limitaciones

Este estudio ha sido realizado en centros terciarios con cirugía cardíaca, que son de referencia en la EI para otros hospitales, por lo que nuestros resultados sólo pueden aplicarse a centros de similar nivel. Además, el pequeño número de pacientes y de sucesos no permite un análisis multivariable para determinar los factores de mortalidad hospitalaria independientes, por lo que son necesarios estudios más amplios para confirmar nuestros resultados.

## CONCLUSIONES

La cirugía urgente en la EP se asocia a una alta mortalidad. La insuficiencia cardíaca, principal causa de cirugía urgente, no empeora el pronóstico en nuestro grupo de pacientes. La presencia de vegetaciones y la falta de control de la infección son los factores asociados a mortalidad hospitalaria en los pacientes con EI izquierda intervenidos urgentemente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, et al. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990's. *Eur Heart J*. 1996;17:281-8.
- Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahimi A, Amâzouz M, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005;91:954-9.
- Tomos P, Almirante B, Olona M, Pemanyer G, González T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*. 1997;24:381-6.
- Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, Loop FD, Sapp SK, Stewart RW, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:198-207.
- Romano G, Carozza A, Della CA, De Santo LS, Amarelli C, Torella M, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:200-8.
- Wolff M, Witzlitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest*. 1995;108:688-94.
- Tomos P, Sanz E, Pemanyer-Miralda G, Almirante B, Planes AM, Soler-Soler J. Late prosthetic valve endocarditis. Immediate and long-term prognosis. *Chest*. 1992;101:37-41.
- John MD, Hibberd PL, Karchner AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1302-9.
- Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1984;69:223-32.
- Grünenfelder J, Akins CW, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Madsen JC, et al. Long-term results and determinants of mortality after surgery for native and prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2001;10:694-702.
- Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1151-8.

Revilla A et al. Pronóstico de la EP tras cirugía urgente

12. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000;83:525-30.
13. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarría JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*. 2007;28:65-71.
14. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 2003;89:269-72.
15. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation*. 1978;58:589-97.
16. D'Udekem Y, David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Long-term results of surgery for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:46-52.
17. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96:200-9.
18. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
19. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760-5.
20. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6-13.
21. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:267-76.
22. Anguita SM, Torres CF, Castillo JC, Delgado OM, Mesa RD, Ruiz OM, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un periodo de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1188-96.
23. Gräupner C, Vilacosta I, San Román JA, Ronderos R, Sarria C, Fernández C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1204-11.
24. Hæbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933-40.
25. Karchmer AW, Dismukes WE, Buckley MJ, Austen WG. Late prosthetic valve endocarditis: clinical features influencing therapy. *Am J Med*. 1978;64:199-206.
26. Woo KS, Lam YM, Kwok HT, Tse LK, Vallance-Owen J. Prognostic index in prediction of mortality from infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 1989;24:47-54.
27. Mansur AJ, Griaberg M, Cardoso RH, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;44:2-10.
28. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Aleszig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:324-39.
29. Tingeliff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J*. 1995;130:93-100.
30. Tomos MP, Permanyer-Miraldá G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992;117:567-72.
31. San Román JA, López J, Revilla A, Vilacosta I, Tomos P, Almirante B, et al. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J*. 2008;156:431-6.
32. Revilla A, San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Fernández-Avilés F. Perfil actual de la endocarditis por estafilococo coagulasa negativo en válvulas nativas izquierdas. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:749-52.
33. Yu VL, Fang GD, Keys TF, Harris AA, Gentry LO, Fuchs PC, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1073-7.
34. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109:1745-9.
35. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:453-75.
36. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:32-8.
37. Bauernschmitt R, Jakob HG, Vahl CF, Lange R, Hagl S. Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valves. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:359-64.
38. Guerra JM, Tomos MP, Permanyer-Miraldá G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long-term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart*. 2001;86:63-8.

