



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**PREVENCIÓN DE EMBOLIAS COMO
INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN LA
ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA**

Presentada por Gonzalo Cabezón Villalba para
optar al grado de

Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

José Alberto San Román Calvar

Javier López Díaz

TESIS DOCTORAL

**PREVENCIÓN DE EMBOLIAS COMO
INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN LA
ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA**

Modalidad por compendio de publicaciones

Presentada por D. Gonzalo Cabezón Villalba para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Valladolid

Director de tesis:

José Alberto San Román Calvar

Javier López Díaz

Tutor de tesis:

José Alberto San Román Calvar

AGRADECIMIENTOS

A Javier López y Alberto San Román por su ayuda en todo momento para la elaboración de esta Tesis Doctoral y durante toda mi trayectoria profesional.

A todos los compañeros del Hospital Clínico de Valladolid, especialmente al grupo de residentes con los que he tenido el honor de coincidir, y al que debo tantos grandes momentos y tantas enseñanzas.

Al grupo de amigos que he ido generando desde que comencé la carrera de Medicina, por haber supuesto una válvula de escape necesaria durante todos estos años y que espero sigan ahí para siempre. Que siempre vayan de más y no de menos.

A mi abuela Asunción por su entrega y amor incondicionales.

A mis padres, Jesús y Paloma, a mi hermano, Rodrigo, y a mi pareja, María, por ser mis personas imprescindibles, por definirme, por darle sentido a mi vida.

La sencillez es la clave de la felicidad

ÍNDICE

	Página
1.- INTRODUCCIÓN	9
1.1.- Descripción del problema.....	10
1.2.- Contenido de la tesis doctoral	16
1.3.- Justificación de la homogeneidad del trabajo.....	18
2.- HIPÓTESIS	19
3.- OBJETIVOS	21
4.- METODOLOGÍA	23
4.1. Metodología aplicada al primer artículo	24
4.2. Metodología aplicada al segundo artículo	30
4.3. Metodología aplicada al tercer artículo	32
5.- RESUMEN DE LOS TRABAJOS: RESULTADOS	33
5.1.- Reassessment of vegetation size as a sole indication for surgery in left-sided infective endocarditis.....	34
5.2.- Measurement of vegetations in infective endocarditis: an inaccurate method to decide the therapeutical approach.....	39
5.3.- Embolic events in infective endocarditis: a comprehensive review.....	42
6. DISCUSIÓN	51
7. LÍNEAS FUTURAS	59
8. CONCLUSIONES	61
9. BIBLIOGRAFÍA	63

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La endocarditis infecciosa se define como la infección de la superficie endocárdica de estructuras cardíacas, grandes vasos intratorácicos y/o infección de cuerpos extraños intravasculares. Las estructuras más frecuentemente afectadas son las válvulas cardíacas y su lesión elemental es la vegetación (1). Esta infección está causada generalmente por bacterias, pero otros microorganismos como los hongos pueden ser los responsables con menor frecuencia.

Desde que fue descrita por primera vez en 1885 por Sir William Osler (2) la epidemiología de la endocarditis infecciosa se ha mostrado dinámica a lo largo de las décadas. El aumento del empleo de material endocavitario como prótesis valvulares, marcapasos o desfibriladores, así como la mejoría pronóstica de las cardiopatías congénitas han aumentado el número de pacientes de alto riesgo para padecer endocarditis infecciosa (3, 4, 5). Además, aspectos como el envejecimiento de la población y el incremento en los cuidados socio-sanitarios en los países desarrollados han contribuido a la epidemiología actual de la endocarditis infecciosa (6, 7). De esta manera, la incidencia actual de la endocarditis infecciosa se estima en 13.8 por cada 100000 personas por año (8).

Las dos principales medidas que aumentan la supervivencia en la endocarditis infecciosa son el tratamiento antibiótico y la cirugía cardíaca. Hasta la aparición de los antibióticos la endocarditis infecciosa carecía de tratamiento y su mortalidad era elevadísima. El tratamiento antibiótico redujo la mortalidad de forma significativa. Aun así, muchos pacientes fallecían por los daños valvulares ocasionados por la infección. Posteriormente, en 1956 se publicó el primer caso de endocarditis infecciosa tratado mediante cirugía cardíaca (9), la cual se lleva a cabo en aproximadamente el 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa en la actualidad (10). A pesar de que los avances teóricos y técnicos han permitido mejorar paulatinamente el pronóstico de la endocarditis infecciosa, actualmente la mortalidad continúa siendo del 20-30% (11, 12) (Figura 1).

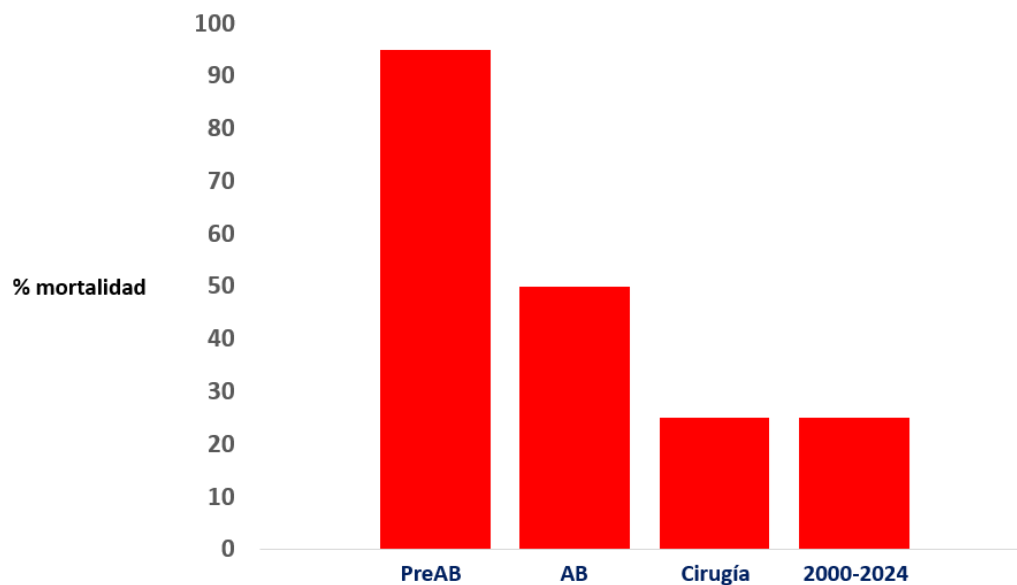


Figura 1: Porcentaje de mortalidad de la endocarditis infecciosa en función de cada uno de los hitos de tratamiento y en la actualidad. AB: Antibiótico.

Esta elevada mortalidad deriva de las tres principales complicaciones que pueden aparecer en el curso de la endocarditis infecciosa: insuficiencia cardíaca, infección no controlada y embolias.

La destrucción valvular y la interferencia de la vegetación con el funcionamiento normal de la válvula afectada son las responsables de que los pacientes con endocarditis infecciosa puedan presentar insuficiencia cardíaca. El desarrollo de insuficiencia cardíaca en el curso de la enfermedad ocurre entre el 42 y el 50% de los pacientes (13, 14) y constituye la indicación más frecuente de cirugía cardíaca, en hasta un 60% de los pacientes (10).

El concepto de infección no controlada es amplio y engloba el desarrollo de shock séptico, la persistencia de hemocultivos positivos a pesar de tratamiento antibiótico correcto o el desarrollo de complicaciones locales como abscesos y pseudoaneurismas. Este grupo de pacientes presenta un pronóstico especialmente malo, con una mortalidad de aproximadamente el 40% a pesar de cirugía cardíaca (15, 16). Tras la insuficiencia cardíaca, la infección no controlada constituye la segunda indicación de cirugía más frecuente en la endocarditis infecciosa y es la que se asocia a peor pronóstico (17, 18).

Las embolias en la endocarditis infecciosa son secundarias a la migración de material de una vegetación a cualquier lugar de la circulación pulmonar o sistémica. La incidencia de embolias es muy variable en función de la serie estudiada y de la prueba diagnóstica empleada para diagnosticarlas debido a que, en ocasiones, son asintomáticas (19). Si tan sólo tenemos en cuenta embolias que producen síntomas, su incidencia se encuentra entre el 13 al 49% (20, 21, 22). Los dos órganos que más frecuentemente se ven involucrados son el cerebro y el bazo (20). Se ha observado que la aparición de ictus es un factor que reduce la supervivencia en la endocarditis infecciosa más allá de las secuelas neurológicas que puede generar (23, 24). Además, los ictus isquémicos en la endocarditis infecciosa tienen un mayor porcentaje de transformación hemorrágica que los ictus isquémicos de otras etiologías (25, 26). En estos casos, dado que la cirugía cardiaca conlleva la necesidad de anticoagulación debido a la entrada en circulación extracorpórea, la cirugía debe ser postpuesta hasta que el riesgo de resangrado sea asumible (27). Esta es una de las razones por la que entre los pacientes que sufren un ictus y presentan indicación quirúrgica, más del 25% no sean operados y tengan una mortalidad superior al 65% (27, 28).

El objetivo de la cirugía cardiaca en este contexto es prevenir la ocurrencia de embolias, principalmente ictus. Actualmente, en la endocarditis infecciosa el riesgo de embolia se predice en función del tamaño de la vegetación, en concreto, del diámetro mayor de las vegetaciones (1, 29). La prevención de embolias constituye la causa menos frecuente de indicación de cirugía y representa un 6% del total en el EuroHeart Survey (10).

Según la localización de la infección la endocarditis infecciosa se puede dividir en dos grandes grupos con características clínicas y pronósticas dispares: izquierdas, que afectan a las válvulas mitral y aórtica, y derechas, que afectan a las válvulas tricúspide y pulmonar. Generalmente los ictus y las embolias sistémicas tan sólo serán ocasionados por endocarditis infecciosa izquierda. El contenido de esta tesis doctoral se centra en la cirugía de las endocarditis con esta localización. Las embolias causadas por endocarditis derecha son de mejor pronóstico y no se plantea la cirugía para prevenir embolias en dicha localización.

Hasta un 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda tienen indicación de cirugía durante el curso de la enfermedad (10). Los beneficios de realizar cirugía cardiaca en la endocarditis infecciosa de forma general están establecidos principalmente mediante estudios observacionales (30, 31, 32). Sin embargo, los pacientes con

endocarditis infecciosa a menudo presentan alto riesgo quirúrgico, ya sea por sus propias comorbilidades o por factores inherentes a la endocarditis (33). Se ha comprobado que las complicaciones postquirúrgicas tienen una influencia negativa muy importante sobre el pronóstico del paciente (34). Además, la cirugía es más segura cuando se realiza tras un ciclo largo de antibioterapia respecto a la realizada durante la infección activa. Esto hace que sea fundamental seleccionar de manera adecuada los pacientes que requieren cirugía cardiaca con el objetivo de mejorar el pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda.

La evidencia científica señala de manera constante el beneficio de la cirugía cardiaca en pacientes con indicación por desarrollo de insuficiencia cardiaca o por infección no controlada (1, 29). Sin embargo, el beneficio que se obtiene cuando la indicación de cirugía es exclusivamente la prevención de embolias no está tan bien establecido (35, 36, 37).

En la Tabla 1.1 se muestran las indicaciones de cirugía cardiaca para prevención de embolias en endocarditis infecciosa según la guía de endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología de 2023 (1):

Tabla 1.1: Indicaciones de cirugía cardiaca en prevención de embolias de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2023.

INDICACIÓN	GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con persistencia de vegetación ≥ 10 mm después de uno o más eventos embólicos a pesar de terapia antibiótica adecuada	I	B
Endocarditis infecciosa con vegetación ≥ 10 mm y otra indicación de cirugía	I	C
Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con vegetación ≥ 10 mm en ausencia de disfunción valvular severa o sin evidencia de embolias previas en pacientes con riesgo quirúrgico bajo	IIb	C

Respecto a las guías de endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología de 2015 se han modificado las indicaciones de cirugía en el contexto de prevención de embolias. Como principal novedad se ha rebajado el tamaño a partir del cual puede considerarse realizar cirugía cardíaca en ausencia de otra indicación quirúrgica en pacientes sin embolias previas (de 15 mm a 10 mm). En la Tabla 1.2 se muestran las indicaciones de cirugía cardíaca para prevención de embolias en endocarditis infecciosa izquierda según las guías de endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología de 2015 (38):

Tabla 1.2: Indicaciones de cirugía cardíaca en prevención de embolias de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2015.

INDICACIÓN	GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con persistencia de vegetación ≥ 10 mm después de uno o más eventos embólicos a pesar de terapia antibiótica adecuada	I	B
Endocarditis infecciosa con vegetación ≥ 10 mm con disfunción valvular severa y riesgo quirúrgico bajo	IIa	B
Endocarditis infecciosa con vegetación muy grande (≥ 30 mm)	IIa	B
Endocarditis infecciosa con vegetación ≥ 15 mm en ausencia de otras indicaciones de cirugía	IIb	C

Como se puede observar, actualmente el criterio empleado para predecir qué pacientes están en mayor riesgo de sufrir una embolia sistémica es exclusivamente el tamaño de la vegetación mayor o igual a 10 mm. A pesar de que el tamaño de la vegetación es el parámetro que más se ha relacionado con la incidencia de embolias (39, 40, 41), identificar qué pacientes con endocarditis infecciosa tienen mayor riesgo de sufrir una embolia es un proceso mucho más complejo. Evidencia de ello es que hay múltiples factores que se han asociado de forma independiente a embolia en multitud de publicaciones, como la posición mitral de la vegetación (42, 43), el *Staphylococcus*

aureus como microorganismo responsable de la endocarditis (44), la movilidad de la vegetación (42) o la morfología de la vegetación (45). Además, el tratamiento antibiótico adecuado ha demostrado proteger contra los eventos embólicos (44). Por último, la ventana temporal que incluye los primeros días de antibiótico es la de mayor incidencia de embolias, reduciéndose posteriormente en el tiempo (46). En otras palabras, administrar el tratamiento antibiótico adecuado es probablemente la medida más eficaz para evitar embolias.

Debido a los aspectos anteriormente expuestos consideramos relevante explorar esta indicación de cirugía, que está apoyada por poca evidencia, con el objetivo de conocer si debe ser considerada indicación “*per se*” y, en ese caso, comprobar cuál es el punto de corte adecuado en relación al tamaño de la vegetación.

1.2. CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL

Esta Tesis Doctoral presenta el resultado de una detallada y progresiva investigación sobre la indicación de cirugía cardíaca para la prevención de embolias en la endocarditis infecciosa izquierda. La Tesis Doctoral se presenta en la modalidad de compendio de publicaciones, e incluye tres artículos publicados en revistas científicas con factor de impacto, según los criterios de la ANECA. Los artículos incluidos son los siguientes:

1.- Reassessment of Vegetation Size as a Sole Indication for Surgery in Left-Sided Infective Endocarditis

Gonzalo Cabezón, Javier López, Isidre Vilacosta, Carmen Sáez, Pablo Elpidio García Granja, Carmen Olmos, Adrián Jerónimo, Ángela Gutiérrez, Paloma Pulido, María de Miguel, Itziar Gómez, J Alberto San Román.

J Am Soc Echocardiogr 2022;35(6):570-575.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2021.12.013>

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2022: 6.5 (Journal Citation Report, ISI)

Área: «*Cardiac and Cardiovascular system*»

Posición: 27/142 tercil 1 y cuartil 1

Año: 2022

2.- Measurement of vegetations in infective endocarditis: An inaccurate method to decide the therapeutical approach.

Gonzalo Cabezón, Javier López, Pablo Elpidio García Granja, Teresa Sevilla, Ana Revilla, María de Miguel, Paloma Pulido, Itziar Gómez, J Alberto San Román.

Cardiol J 2023;30(1):68-72.

<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2022.0119>

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2022: 2.9 (Journal Citation Report, ISI)

Área: «*Cardiac and Cardiovascular system*»

Posición: 76/142 tercil 2 y cuartil 3

Año: 2023

3.- Embolic events in infective endocarditis: a comprehensive review.

Gonzalo Cabezón, Paloma Pulido, Javier López, María de Miguel, Isidre Vilacosta, David García-Azorín, Adrián Lozano, Andrea Oña, J Francisco Arenillas, J Alberto San Román.

Rev Cardiovasc Med 2024;25(3):97.

<http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm2503097>

Índices de calidad:

Índice de impacto año 2022: 2.7 (Journal Citation Report, ISI)

Área: «*Cardiac and Cardiovascular system*»

Posición 85/142, tercil 2 y cuartil 3

Año 2024

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA HOMOGENEIDAD DEL TRABAJO

Los tres trabajos incluidos en la presente Tesis Doctoral por compendio de publicaciones siguen una línea de investigación homogénea, que es el estudio de la indicación de cirugía para la prevención de embolias en la endocarditis infecciosa izquierda.

1. En el primer trabajo se evalúa el beneficio de la cirugía cardíaca en pacientes con vegetación mayor de 10 mm sin otras indicaciones de cirugía asociadas.
2. En el segundo trabajo se analiza la reproducibilidad en la medida del tamaño de la vegetación entre operadores mediante ecografía transesofágica.
3. En el tercer trabajo se realiza una revisión sobre las embolias en endocarditis infecciosa izquierda.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis general de esta Tesis Doctoral es que la cirugía para la prevención de embolias en la endocarditis infecciosa izquierda según las indicaciones actuales de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología no está asociada a mejoría en la supervivencia.

Los dos primeros trabajos que forman parte de esta Tesis Doctoral tienen una hipótesis de trabajo específica:

- Trabajo número 1: La cirugía cardíaca en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda que presentan vegetaciones grandes no es beneficiosa en ausencia de otras indicaciones de cirugía cardíaca (insuficiencia cardíaca o infección no controlada).
- Trabajo número 2: El cálculo del tamaño de la vegetación es poco reproducible entre operadores y esta baja reproducibilidad genera diferencias en la indicación de cirugía en función de qué ecocardiografista mida la vegetación.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral es evaluar la indicación de cirugía para prevención de embolias en la endocarditis infecciosa izquierda.

Cada trabajo tiene un objetivo específico:

- Trabajo número 1: Determinar los resultados de la cirugía cardiaca en pacientes con endocarditis infecciosas operados exclusivamente bajo la indicación de prevención de embolias.
- Trabajo número 2: Determinar la variabilidad entre observadores de la medición del tamaño de la vegetación mediante ecocardiografía transesofágica.
- Trabajo número 3. Exponer la evidencia científica existente sobre aspectos relacionados con los eventos embólicos en la endocarditis infecciosa izquierda.

4. METODOLOGÍA

Existen diferencias sustanciales en la metodología entre los artículos incluidos en la presente Tesis Doctoral. Por este motivo, dividiremos este apartado en tres partes.

4.1. METODOLOGÍA GENERAL APLICADA AL PRIMER TRABAJO

J Am Soc Echocardiogr 2022;35(6):570-575.

El primer artículo que forma parte de la presente Tesis Doctoral ha sido desarrollado por el grupo de trabajo para el estudio de la endocarditis infecciosa “*Endoval*”. Este grupo se fundó en 1996 y está compuesto por profesionales de tres hospitales del Sistema Nacional de Salud: Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital La Princesa de Madrid y Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Los tres centros que componen el grupo de investigación disponen de Servicio de Cirugía Cardíaca y son centros de referencia para otros hospitales satélite de sus respectivas áreas de influencia. A lo largo de su historia el grupo “*Endoval*” ha exhibido una producción científica prolífica y ha colaborado en la profundización del conocimiento sobre la endocarditis infecciosa a nivel global, con influencia en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas.

4.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes atendidos entre los años 2000 y 2020 que hubieran padecido endocarditis infecciosa izquierda sobre válvula nativa con diagnóstico definitivo según los criterios diagnósticos vigentes a lo largo del estudio. Se excluyeron de la población final del estudio los pacientes con endocarditis infecciosa derecha y aquellos con diagnóstico no definitivo de endocarditis infecciosa.

Desde el año 1996 los tres hospitales antes mencionados pertenecientes al grupo “*Endoval*” han desarrollado un registro multipropósito con inclusión prospectiva de todos los pacientes atendidos por endocarditis infecciosa en dichos centros. El diagnóstico de endocarditis infecciosa se realizó según los criterios de Duke (47) hasta 2002 y, a partir de ahí, según los criterios de Duke modificados (48). 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. Los tres hospitales tienen un protocolo de actuación común con el objetivo de asegurar la homogeneidad de los datos. Todos los pacientes son atendidos por un equipo multidisciplinar con experiencia en el manejo de pacientes con endocarditis infecciosa. Dichos equipos están formados por cardiólogos, cirujanos cardiacos y especialistas en enfermedades infecciosas.

Dentro de este protocolo de acción común se incluye:

- Historia clínica exhaustiva.
- Examen físico completo.
- Analítica de sangre (sistemático y bioquímica) y analítica de orina en el momento del ingreso y posteriormente en función de la evolución clínica.
- Radiografía de tórax.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones al ingreso. En caso de endocarditis sobre válvula aórtica se repiten cada 48 horas como búsqueda activa de desarrollo de bloqueo aurículo-ventricular.
- Hemocultivos obtenidos en el momento del ingreso de tres venopunciones distintas con separación al menos de 30 minutos. Los hemocultivos se repiten por protocolo a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico.
- Serologías para *Chlamydia*, *Brucella*, *Coxiella*, *Legionella* y *Mycoplasma* en caso de hemocultivos negativos.
- Ecocardiograma transtorácico y transesofágico realizados por operadores experimentados. El estudio transesofágico se realiza en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario.
- Otras pruebas complementarias como la tomografía computarizada cerebral o abdominal, ecografía abdominal, coronariografía, etc. son realizadas según el criterio clínico de los médicos que atienden a estos pacientes.

El tratamiento antibiótico se realizó de acuerdo a las guías clínicas de actuación vigentes a lo largo del estudio (1, 29) y en consenso con los especialistas en enfermedades infecciosas. Las indicaciones de cirugía urgente, es decir, la que se realiza durante la fase aguda de la enfermedad y en las primeras 24 horas tras su indicación, fueron consensuadas por los investigadores al inicio del estudio y se corresponden con las establecidas según las guías clínicas de actuación (1, 29). Comprendían las siguientes:

- Insuficiencia cardiaca aguda refractaria a tratamiento.
- Infección persistente, definida como la persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico correcto, una vez descartados otros focos de infección.
- La presencia inicial de una complicación perianular en pacientes con curso clínico favorable no se considera indicación de cirugía urgente, pero sí en caso de aumento de tamaño de los pseudoaneurismas y abscesos, o su evolución a fístula.
- Embolias de repetición a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado con presencia de vegetaciones > 10 mm en el ecocardiograma.

En cualquier caso, la decisión sobre la indicación final de cirugía se discutía en sesiones médico-quirúrgicas periódicas llevadas a cabo en cada uno de los hospitales participantes en el estudio. La decisión final dependía de la presencia de las indicaciones propuestas por las guías de práctica clínica, el riesgo quirúrgico del paciente, las comorbilidades y la situación clínica.

4.1.2. VARIABLES ANALIZADAS

El protocolo de estudio consta de 145 variables (53 demográficas, 30 clínicas, 5 radiológicas, 7 electrocardiográficas, 18 analíticas, 13 microbiológicas y 19 ecocardiográficas) recogidas de manera prospectiva por los médicos que atendieron a estos pacientes.

4.1.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Cirugía urgente: la realizada antes de la finalización del ciclo antibiótico.
- Cirugía electiva: la realizada tras la finalización del ciclo antibiótico.
- Insuficiencia renal: detección de una creatinina sérica > 2 mg/dL en pacientes sin diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica o deterioro de > 50% del aclaramiento de creatinina en aquellos pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica.
- Insuficiencia cardiaca: se consideró que se presentaba insuficiencia cardiaca cuando era diagnosticada por un clínico experto según los criterios establecidos (49).

- Infeción persistente: fiebre persistente a los 7 días del inicio del tratamiento antibiótico correcto o hemocultivos positivos 48-72 horas tras inicio del tratamiento antibiótico correcto.

- Infeción no controlada: presencia de infección persistente, complicación perianular o shock séptico.

- Complicación perianular: se definió “absceso” como una cavidad necrótica que contiene material purulento y no está en comunicación con la luz vascular. Cuando hay comunicación entre la cavidad y el lecho vascular se define como “pseudoaneurisma” y si existe una comunicación anormal entre dos cavidades vecinas, “fístula”. Ecocardiográficamente “absceso” se definió como una región delimitada, generalmente de forma redondeada, hipoeoica y sin flujo en su interior. Si se identifica flujo en el interior de estas cavidades se consideró “pseudoaneurisma”. Se definió fístula como la identificación de una comunicación anormal entre dos cavidades identificada mediante Doppler-color.

- Endocarditis nosocomial: aquel episodio cuyos síntomas comienzan al menos 48 horas después de un ingreso hospitalario.

- Vegetación: masa infecciosa anclada a alguna estructura endocárdica, generalmente valvular, o a material intracardiaco implantado.

- Mortalidad: en esta Tesis Doctoral, la mortalidad se refiere a la mortalidad intrahospitalaria independientemente de su causa.

4.1.4. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Todos los pacientes incluidos tenían vegetación, que fue medida mediante ecocardiografía transesofágica 2D. Este procedimiento fue llevado a cabo por un operador experimentado en las primeras 48 horas de ingreso del paciente. Inicialmente, la vegetación fue evaluada de forma cualitativa, definiendo su forma, movilidad y densidad. Posteriormente se midió el máximo diámetro de la vegetación en, al menos, dos planos ortogonales. El tamaño de la vegetación se definió como el máximo diámetro en alguno de los planos obtenidos. En caso de que un paciente tuviera múltiples vegetaciones, en el análisis estadístico se incluyó el diámetro más grande de todas las vegetaciones.

Se dividió a los pacientes en dos grupos en función del tamaño de la vegetación: grupo A (>10 mm) y grupo B (vegetación ≤ 10 mm). Inicialmente se compararon las

características de los pacientes del grupo A respecto al grupo B y se realizó un análisis univariante y multivariante de las características de la población global del estudio con el objetivo de identificar variables asociadas a mortalidad. Posteriormente se aplicó un análisis univariante y multivariante exclusivamente en los pacientes con vegetación grande (grupo A). Finalmente, se identificó a los pacientes del grupo A que no desarrollaron insuficiencia cardíaca ni infección no controlada y se comparó su mortalidad en función de si habían sido o no sometidos a cirugía cardíaca.

4.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se presentaron como frecuencia (n). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante χ^2 y el test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron expresadas como medias (\pm desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) y analizadas mediante la t de Student o el test de Mann-Whitney respectivamente. Se comprobó la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para identificar factores asociados con mortalidad hospitalaria en el grupo A (pacientes con tamaño de la vegetación $>10\text{mm}$), se ajustó un modelo de regresión logística por pasos hacia atrás, método de máxima verosimilitud, incluyendo las variables que tenían impacto en el pronóstico. Para evitar el sobreajuste no se incluyeron en el modelo más de una variable por cada 10 eventos. Para cada variable del modelo final se calcularon las odds ratio (OR) ajustadas y sus intervalos de confianza al 95%. La bondad del ajuste se determinó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC. En la cohorte de pacientes con tamaño de la vegetación $>10\text{mm}$, se construyeron curvas de Kaplan-Meier para determinar el impacto de la cirugía en pacientes sin insuficiencia cardíaca ni infección local incontrolada y se compararon mediante el test de log-rank. Todos los test son bilaterales y se consideró significativo un p valor inferior a 0.05. Se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics version 25 (IBM, Armonk, NY) y MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

4.1.6. ASPECTOS ÉTICOS

Se obtuvo un consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio. El comité de ética local aprobó la recogida y análisis de datos, que se han realizado en base a los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

4.2. METODOLOGÍA APLICADA AL SEGUNDO TRABAJO

Cardiol J 2023;30(1):68-72.

4.2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el segundo artículo incluido en la presente Tesis Doctoral se empleó un subgrupo de la cohorte de pacientes del grupo *Endoval*. Se trata de un estudio unicéntrico llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se realizó una inclusión prospectiva de pacientes consecutivos con endocarditis infecciosa izquierda sobre válvula nativa con criterios de Duke modificados definitivos. Se excluyeron pacientes con endocarditis no definitiva según criterios de Duke modificados y aquellos con endocarditis derecha, protésica o sobre dispositivo.

4.2.2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Todos los pacientes se sometieron a ecocardiografía transesofágica 2D en la que se realizó una adquisición de imágenes sobre la vegetación utilizando los planos habituales (4 cámaras, bicomisural, 2 cámaras, eje largo y eje corto a nivel aórtico) y planos modificados destinados a visualizar la vegetación en su extensión completa.

Posteriormente, dos especialistas en ecocardiografía con amplia experiencia y con la Certificación de Experto en Ecocardiografía Avanzada de la Sociedad Española de Cardiología procedieron a medir el tamaño la vegetación de cada paciente en una estación de análisis de imagen utilizando el software Echo Pac 3.1.0. Se definió el tamaño de la vegetación como el máximo diámetro en cualquier plano obtenido.

Finalmente, se evaluó la variabilidad de la medida de la vegetación entre operadores y se estimó el impacto en la indicación de cirugía cardíaca de esta variabilidad.

4.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron reportadas como frecuencia (n) y porcentajes y las variables continuas como media y desviación estándar. Para evaluar la variabilidad entre observadores, se calcularon las diferencias medias absolutas y relativas a la media de cada

parámetro. También se calculó el coeficiente de correlación intraclase con su intervalo de confianza del 95% y los gráficos de Blant-Altman. La concordancia entre observadores en los puntos de corte de indicación quirúrgica (10 mm y 15 mm) se evaluó mediante el índice Kappa con un intervalo de confianza del 95%. Los datos fueron analizados mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25 (IBM Armonk, New York) y R software, versión 3.6.1 (R Project for Statistical Computing).

4.2.4. ASPECTOS ÉTICOS

Igualmente, se obtuvo un consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio. El comité de ética local aprobó la recogida y análisis de datos, que se han realizado en base a los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

4.3. METODOLOGÍA GENERAL APLICADA AL TERCER TRABAJO

Rev Cardiovasc Med 2024;25(3):97.

El tercer artículo incluido en la presente Tesis Doctoral es una revisión narrativa sobre las embolias en endocarditis infecciosa. Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda exhaustiva de información científica sobre los aspectos más relevantes sobre las embolias en endocarditis infecciosa.

Para recopilar información científica se empleó el motor de búsqueda PubMed. Se realizó una búsqueda dirigida de artículos científicos que trataran los aspectos más relevantes sobre los eventos embólicos en endocarditis infecciosa. Las palabras empleadas en la búsqueda fueron “endocarditis infecciosa”, “embolias”, “ictus”, “aneurisma micótico”, “cirugía cardíaca”, “tamaño”, “vegetación”, “movilidad”, “transformación hemorrágica”. Se seleccionaron aquellos artículos que aportaran la evidencia más actualizada posible, priorizando aquellos con diseño prospectivo y aleatorizado, publicados en revistas de alto factor de impacto y con proceso de revisión por pares e independiente.

Finalmente, toda la información recopilada se interpretó y se condensó de forma organizada en la revisión narrativa. Se trató la información de forma objetiva para ofrecer un contenido no sesgado.

5. RESULTADOS

5.1. EVALUACIÓN DEL TAMAÑO DE LA VEGETACIÓN COMO INDICACIÓN PARA CIRUGÍA EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA

REASSESSMENT OF VEGETATION SIZE AS A SOLE INDICATION FOR SURGERY IN LEFT-SIDED INFECTIVE ENDOCARDITIS

J Am Soc Echocardiogr 2022;35(6):570-575.

Características de la población global del estudio y comparación de las mismas entre los dos grupos del estudio

La población final del estudio está formada por 726 pacientes consecutivos con endocarditis infecciosa izquierda, que se dividieron en dos grupos en función del tamaño de la vegetación: grupo A (vegetación > 10 mm) y grupo B (vegetación ≤ 10 mm). Las características de estos dos grupos de pacientes y su comparación se muestran en la Tabla 5.1.1. La media y la mediana del tamaño de la vegetación en el grupo A fueron 19.4 y 16 mm respectivamente.

Los pacientes del grupo A presentaron mayor frecuencia de endocarditis mitral (47.6% vs 38.2%; $p = 0.012$), velo roto (11.4% vs 5.6%; $p = 0.006$) e insuficiencia valvular (73.6% vs 60.5%; $p < 0.001$) que los pacientes del grupo B. La mortalidad fue mayor en los pacientes del grupo A (31.7% vs 24.8%; $p = 0.045$). No hubo diferencias significativas en insuficiencia cardíaca, complicación perivalvular o embolias.

Tabla 5.1.1: Características demográficas, microbiológicas y clínicas en la población global y comparación entre el grupo A (vegetación > 10 mm) y el grupo B (vegetación ≤ 10 mm).

	Total (n=726)	Grupo A (n=420)	Group B (n=306)	p
Edad > 70	311 (42.8%)	176(41.9%)	135(44.1%)	0.552
Varón	446 (61.4%)	260 (61.9%)	186 (60.8%)	0.759
Diabetes	175 (24.1%)	111 (26.4%)	64 (21.0%)	0.091
Insuficiencia renal crónica	95 (13.1%)	50 (11.9%)	45 (14.8%)	0.267
EPOC	65 (9.0%)	36 (8.6%)	29 (9.5%)	0.670
Nosocomial	186 (25.7%)	97 (23.1%)	89 (29.2%)	0.064
Válvula nativa	478 (65.8%)	283 (67.4%)	195 (63.7%)	0.305
Mitral	222/478 (46.4%)	148/283 (52.3%)	74/195 (37.9%)	
Aórtica	184/478 (38.5%)	97/283 (34.3%)	87/195 (44.6%)	
Mitral-Aórtica	72/478 (15.1%)	38/283 (13.4%)	34/195 (17.4%)	
Prótesis	235 (32.4%)	129 (30.7%)	106 (34.6%)	0.264
Mitral	110/235 (46.8%)	61/129 (47.3%)	49/106 (46.2%)	
Aórtica	109/235 (46.4%)	63/129 (48.8%)	46/106 (43.4%)	
Mitral-Aórtica	16/235 (6.8%)	5/129 (3.9%)	11/106 (10.4%)	
Nativa + Prótesis	13 (1.8%)	8 (1.9%)	5 (1.6%)	0.786
Rotura de velo	65 (9.0%)	48 (11.4%)	17 (5.6%)	0.006
Insuficiencia valvular	494 (68.0%)	309 (73.6%)	185 (60.5%)	<0.001
<i>Streptococcus viridans</i>	127 (17.5%)	69 (16.5%)	58 (19.0%)	0.373
<i>Enterococcus</i>	92 (12.7%)	51 (12.2%)	41 (13.4%)	0.612
<i>Staphylococcus aureus</i>	142 (19.6%)	88 (21.0%)	54 (17.7%)	0.270
Infección persistente	138 (30.9%)	83 (30.5%)	55 (31.4%)	0.838
Shock séptico	102 (14.1%)	64 (15.2%)	38 (12.5%)	0.288
Embolia sistémica	260 (35.9%)	162 (38.6%)	98 (32.1%)	0.074
Ictus	145 (20.0%)	93 (22.1%)	52 (17.0%)	0.091
Insuficiencia renal	297 (41.0%)	176 (41.9%)	121 (39.7%)	0.546
Insuficiencia cardiaca	394 (54.3%)	231 (55.0%)	163 (53.4%)	0.678
Cirugía	431 (59.4%)	260 (61.9%)	171 (55.9%)	0.103
Muerte hospitalaria	209 (28.8%)	133 (31.7%)	76 (24.8%)	0.045

Variables asociadas a mortalidad en pacientes la población global del estudio

Se realizó un análisis univariante y multivariante en la población global (grupo A y grupo B) del estudio que mostró que las variables asociadas a mortalidad de forma independiente fueron: la edad, el *Staphylococcus aureus*, la complicación perianular, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y el shock séptico. Cabe destacar que el tamaño de la vegetación no se encontraba asociado de forma independiente a mortalidad. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 5.1.2.

Tabla 5.1.2: Análisis univariante y multivariante en la población global para mortalidad intrahospitalaria.

	Univariante		Multivariante	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad	1.035 (1.022-1.048)	<0.001	1.039 (1.023-1.056)	<0.001
<i>Streptococcus viridans</i>	0.329 (0.192-0.563)	<0.001		
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.373 (2.305-4.937)	<0.001	2.593 (1.626-4.136)	<0.001
Complicación perivalvular	2.156 (1.529-3.040)	<0.001	3.586 (1.712-3.905)	<0.001
Prótesis	1.365 (0.978-1.906)	0.067		
Embolia	0.890 (0.635-1.248)	0.499		
Insuficiencia cardíaca	3.676 (2.564-5.269)	<0.001	2.656 (1.753-4.026)	<0.001
Insuficiencia renal	4.499 (3.193-6.339)	<0.001	2.357 (1.583-3.509)	<0.001
Shock séptico	8.049 (5.069-12.781)	<0.001	5.290 (3.099-9.029)	<0.001
Ictus	1.288 (0.871-1.903)	0.204		
Cirugía cardíaca	0.608 (0.439-0.841)	0.008		
Vegetación > 10mm	1.402 (1.007-1.953)	0.045		
Vegetación	1.003 (0.992-1.013)	0.611		
Hosmer-Lemeshow, p=0.811 AUC 0.825, CI 95% (0.792, 0.859)				

Variables asociadas a mortalidad en pacientes con vegetación > 10 mm

Posteriormente, se realizó un análisis univariante en los pacientes del grupo A con variables que se consideraron que podrían tener un impacto en el pronóstico de la enfermedad, incluyendo la cirugía. Aquellas que se asociaron a mortalidad fueron incluidas en un análisis multivariante. Los resultados se muestran en la Tabla 5.1.3. Las mismas variables que en la población global fueron las asociadas a mortalidad en los

pacientes del grupo A. En cuanto a la cirugía cardíaca, aunque se asoció con supervivencia en el análisis univariante, no se mostró como asociada de forma independiente a la misma tras el análisis multivariante.

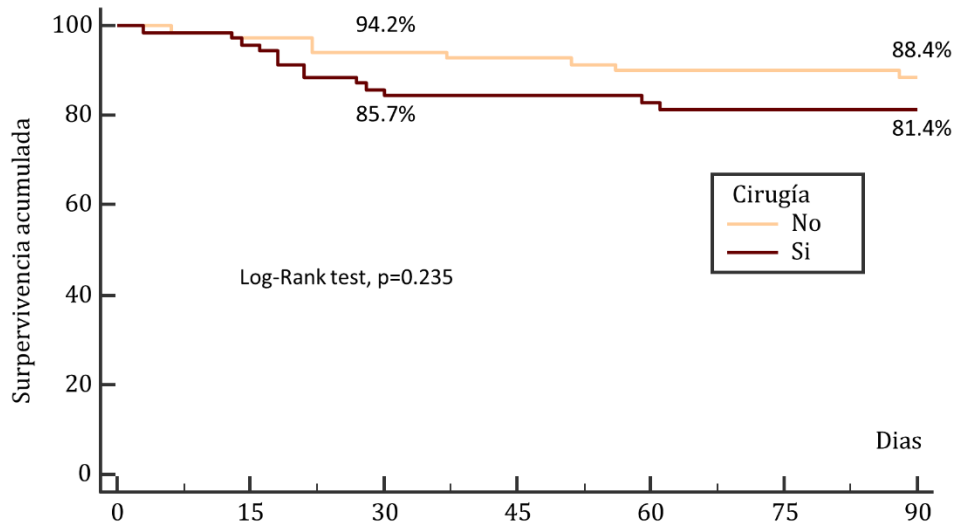
Tabla 5.1.3: Probabilidad de muerte en el análisis univariante y multivariante de los pacientes del grupo A (vegetación > 10 mm).

	Univariante		Multivariante	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad	1.038 (1.021-1.054)	<0.001	1.044 (1.023-1.066)	<0.001
<i>Streptococcus viridans</i>	0.239 (0.111-0.516)	<0.001	0.441 (0.180-1.084)	0.074
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.529 (2.168-5.744)	<0.001	2.694 (1.468-4.945)	0.001
Complicación perivalvular	2.694 (1.726-4.207)	<0.001	3.528 (2.054-6.060)	<0.001
Prótesis	1.385 (0.899-2.133)	0.139		
Embolia	0.898 (0.588-1.373)	0.620		
Insuficiencia cardíaca	2.639 (1.701-4.095)	<0.001	1.887 (1.112-3.200)	0.019
Insuficiencia renal	4.005 (2.594-6.183)	<0.001	2.249 (1.343-3.766)	0.002
Shock séptico	7.213 (4.007-12.984)	<0.001	4.619 (2.317-9.207)	<0.001
Ictus	1.498 (0.927-2.420)	0.099		
Cirugía	0.567 (0.373-0.863)	0.008		
Hosmer-Lemeshow, p=0.491 AUC 0.831, CI 95% (0.790, 0.872)				

Influencia de la cirugía cardíaca en el pronóstico en pacientes con vegetación > 10 mm sin otras indicaciones de cirugía

La cirugía cardíaca tampoco estuvo relacionada con supervivencia en el subgrupo de pacientes del grupo A que no desarrollaron insuficiencia cardíaca ni infección no controlada: en este subgrupo no hubo diferencias en mortalidad en función de si se realizaba cirugía cardíaca (n = 70) o tan sólo se manejaban con tratamiento médico (n = 69) (18.6% vs 11.6%; log-rank p = 0.235). La gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 5.1.1.

Figura 5.1.1: Probabilidad de supervivencia en función del tiempo en pacientes del grupo A (vegetación > 10 mm) sin insuficiencia cardiaca ni infección no controlada.



Nº a riesgo								
No cirugía	69	67	65	64	62	62	61	
	70	67	59	59	58	57	57	

Influencia de la cirugía cardiaca en el pronóstico en pacientes con vegetación > 10 mm y embolia clínica

Cuando se analizaron los pacientes del grupo A sin insuficiencia cardiaca ni infección no controlada que habían sufrido una embolia (n = 54), tampoco hubo diferencias en mortalidad en función de si se realizaba cirugía cardiaca (n = 26) o sólo tratamiento médico (n = 17) (18.8% vs 13.6%; log-rank p = 0.590).

5.2. MEDIDA DE LA VEGETACIÓN EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UN MÉTODO IMPRECISO PARA DECIDIR EL ABORDAJE TERAPÉUTICO.

MEASUREMENT OF VEGETATIONS IN INFECTIVE ENDOCARDITIS: AN INACCURATE METHOD TO DECIDE THE THERAPEUTICAL APPROACH.

Cardiol J 2023;30(1):68-72.

Características basales de la población del estudio:

Un total de 67 pacientes con endocarditis infecciosa izquierda definitiva sobre válvula nativa fueron incluidos en el estudio. Sus características basales se muestran en la Tabla 5.2.1. Se observó mayor frecuencia de varones, comorbilidades frecuentes y *Staphylococci* spp. como los microorganismos más frecuentes. A pesar del amplio uso de la cirugía cardíaca (58%), las complicaciones y la mortalidad intrahospitalaria fueron elevadas.

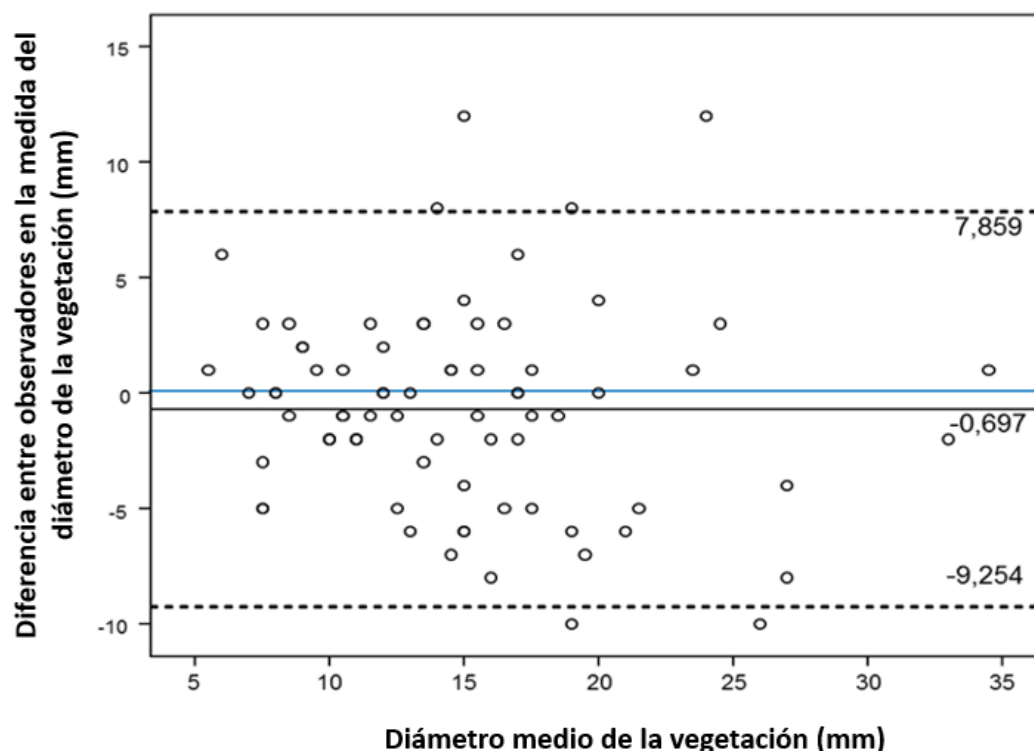
Evaluación de la variabilidad de la medida de la vegetación entre operadores:

Se compararon las medidas del tamaño máximo de la vegetación de ambos expertos en ecocardiografía entre ellos, se objetivó una diferencia absoluta de 3.3 ± 2.9 mm y una diferencia relativa de $23.2 \pm 20\%$. El coeficiente de correlación interclase fue 0.757 (0.642-0.839). El análisis gráfico de Bland-Altman evaluando la variabilidad entre ambos observadores se muestra en la Figura 5.2.1.

Tabla 5.2.1: Características de la población de estudio.

Variable	n (%)
Edad, media (DS)	66 ± 11
Varón, n (%)	52 (78)
Diabetes, n (%)	16 (24)
Cáncer, n (%)	9 (13)
Nosocomial, n (%)	16 (24)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	14 (21)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos, n (%)	4 (6)
<i>Streptococcus viridans</i> , n (%)	11 (16)
<i>Enterococci</i> , n (%)	13 (19)
Cultivos negativos, n (%)	5 (7)
Mitral, n (%)	30 (45)
Aórtica, n (%)	22 (33)
Multivalvular, n (%)	8 (12)
Insuficiencia cardiaca, n (%)	46 (69)
Insuficiencia renal, n (%)	28 (42)
Shock séptico, n (%)	16 (24)
Ictus, n (%)	14 (21)
Embolia sistémica, n (%)	17 (25)
Cirugía, n (%)	39 (58)
Mortalidad hospitalaria, n (%)	26 (39)

Figura 5.2.1: Análisis gráfico de Bland-Altman para evaluar la variabilidad de la medida de la vegetación entre observadores.



Estimación del porcentaje de pacientes en los que la variabilidad de la medida de la vegetación podría haber influido en la indicación quirúrgica

Con el objetivo de estimar en cuántos pacientes la variabilidad de la medida del diámetro de la vegetación podría haber afectado a una hipotética indicación quirúrgica se estudió la correlación entre operadores en los valores sugeridos por las guías de práctica clínica para la indicación de cirugía cardíaca (10 mm y 15 mm). La discrepancia entre operadores se estimó con el coeficiente Kappa. Cuando se consideró el valor de 10 mm, existió discrepancia entre observadores en el 18% de los casos (14/76). Cuando se consideró un valor de 15 mm, existió discrepancia entre observadores en el 25% de los casos (19/76). Los resultados se muestran en la Tabla 5.2.2.

Tabla 5.2.2: Grado de asociación del análisis entre observadores para los diámetros de 10 y 15 mm.

Diámetro considerado	Inter observador Kappa	Pacientes cuya indicación de cirugía cambia
> 10 mm	0.533 (0.327-0.759)	14/76 (18%)
> 15 mm	0.475 (0.270-0.679)	19/76 (25%)

5.3. EVENTOS EMBÓLICOS EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UNA REVISIÓN NARRATIVA DETALLADA.

EMBOLIC EVENTS IN INFECTIVE ENDOCARDITIS: A COMPREHENSIVE REVIEW.

Rev Cardiovasc Med 2024;25(3):97.

Introducción

A pesar de las mejoras en el tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa, esta enfermedad se asocia con tasas de mortalidad elevadas. La morbimortalidad de la endocarditis infecciosa depende principalmente del desarrollo de sus principales complicaciones: insuficiencia cardíaca, infección no controlada y eventos embólicos.

Los eventos embólicos en la endocarditis infecciosa son el resultado de la migración de material de la vegetación a cualquier otro punto de la circulación pulmonar o sistémica. Los dos órganos más frecuentemente afectados son el cerebro y el bazo (20). Debido a la morbimortalidad que son capaces de generar, los eventos embólicos constituyen una complicación potencialmente devastadora para el curso de la enfermedad (23). Identificar qué pacientes van a sufrir una embolia es un proceso complejo y multifactorial. Mientras que las indicaciones de cirugía en caso de insuficiencia cardíaca o infección no controlada están bien establecidas, en el caso de la prevención de embolias son más controvertidas (50). En esta revisión narrativa se resume la evidencia científica sobre la epidemiología, estimación de riesgo, prevención y tratamiento de los eventos embólicos en endocarditis infecciosa.

Importancia e incidencia de los eventos embólicos en endocarditis infecciosa

La incidencia de eventos embólicos clínicos en endocarditis infecciosa varía desde el 13 al 49% en función de la serie consultada (20, 21, 22, 51). Sin embargo, pueden existir eventos embólicos asintomáticos y su frecuencia es mucho mayor. Cuando se realizó una resonancia cerebral en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda asintomáticos, se observó que más del 70% de los pacientes presentaban imágenes compatibles con embolia cerebral (19). Asimismo, la prevalencia de embolias esplénicas detectadas mediante

ecografía con contraste en pacientes asintomáticos fue del 61% (52). Estos datos sugieren que la mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda sufren eventos embólicos en el curso de la enfermedad.

La incidencia de embolias es máxima en los días cercanos al diagnóstico (46). Este hecho puede estar relacionado con que en ocasiones el evento embólico clínico es la manifestación inicial de la endocarditis infecciosa. Sin embargo, una vez diagnosticada la endocarditis infecciosa, el riesgo embólico es máximo el primer día de terapia antibiótica y se reduce a lo largo del curso posterior de la enfermedad (23, 44, 46).

En la endocarditis infecciosa izquierda los eventos embólicos (tanto clínicos, como subclínicos) están asociados de forma independiente con peor pronóstico (13, 28). Una de las justificaciones es que los pacientes que sufren un ictus tienen menor acceso a la cirugía cardíaca debido a la morbilidad y al riesgo de sangrado que conllevan. Este hecho conduce a que de los pacientes que han tenido una embolia cerebral y tienen indicación de cirugía, más del 25% no sean operados (27). Este grupo de pacientes tiene una mortalidad de más del 65% (28).

Una de las principales complicaciones de las embolias cerebrales en la endocarditis infecciosa es su transformación hemorrágica. Este evento es más frecuente en los ictus embólicos que en los aterotrombóticos (25). Hay escenarios específicos en los que la transformación hemorrágica es especialmente frecuente, como la endocarditis sobre prótesis mecánica (hasta un 42%), en la que el paciente precisa anticoagulación por la prótesis valvular (26). La anticoagulación es un factor de riesgo contrastado para que ocurra la transformación hemorrágica y debe ser utilizada con precaución en pacientes con embolias cerebrales recientes (26).

Una vez el ictus ha tenido lugar, el manejo en la fase aguda difiere del ictus en población sin endocarditis infecciosa. La fibrinólisis como terapia de reperfusión no está recomendada (1, 29). Esta aseveración deriva de estudios en los que se ha reportado una incidencia de sangrado intracraneal superior al 50% en caso de empleo de trombolítico (53, 54). A pesar de que hay información limitada a pequeñas series de casos, la trombectomía mecánica puede ser una buena alternativa, especialmente si el vaso afectado es de gran calibre (55).

Aneurismas micóticos

Los aneurismas micóticos con consecuencia de pequeñas embolias sépticas que afectan a los *vasa vasorum* o al espacio intraluminal. La reacción inflamatoria aguda local que se desencadena acaba conduciendo a la dilatación arterial (56). Están presentes aproximadamente en el 2-4% de los pacientes con endocarditis infecciosa y habitualmente son asintomáticos (57). La mayoría de los vasos afectados se encuentran en la circulación cerebral, sobre todo en ramas de la arteria cerebral media (58). Su rotura genera hemorragia parenquimatosa, intraventricular o subaracnoidea y se asocia a una alta tasa de mortalidad (59).

En caso de sangrado intracraneal en paciente con endocarditis infecciosa, la presencia de un aneurisma micótico ha de ser sospechada. La arteriografía cerebral (Figura 5.3.1) es el patrón oro para el diagnóstico de esta entidad debido a la baja sensibilidad de la tomografía computarizada y la resonancia (60).



Figura 5.3.1: Arteriografía cerebral mostrando la presencia de un aneurisma micótico (flecha).

La evidencia en cuanto al manejo de los aneurismas micóticos está limitada a estudios retrospectivos (61, 62). El tratamiento antibiótico reduce el tamaño de los aneurismas. Sin embargo, en caso de ruptura y consecuente hemorragia, se recomienda un abordaje intervencionista. Las técnicas endovasculares son de elección debido a su eficacia y a que permiten realizar anticoagulación en rango de bypass cardiopulmonar incluso el mismo día del procedimiento (60, 61). En cambio, tras un abordaje neuroquirúrgico se recomienda esperar al menos 2 semanas para anticoagular al paciente de forma agresiva (63).

Tiempo hasta la cirugía tras ictus isquémico y hemorrágico

El momento óptimo para realizar la cirugía cardíaca tras un ictus es controvertido, existiendo algún estudio antiguo que sugiere malos resultados en caso de cirugía precoz (27). El alto rango de anticoagulación necesario para realizar con seguridad el bypass cardiopulmonar y la hipotensión durante la cirugía teóricamente favorecen la transformación hemorrágica o el resangrado de ictus previos (64).

Las guías de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología sobre la endocarditis infecciosa recomiendan esperar al menos 4 semanas para realizar la cirugía cardíaca tras la aparición de un ictus isquémico extenso o una hemorragia intracraneal si la cirugía es diferible (1, 29). Sin embargo, hay trabajos recientes que sugieren que los pacientes pueden someterse a cirugía precoz tras un ictus isquémico en caso de que tengan otra indicación de cirugía presente y, por tanto, ésta no se considere diferible (65). Por este motivo, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la endocarditis infecciosa establecen una indicación IB para realizar cirugía sin demora tras un ictus isquémico en caso de que el paciente presente insuficiencia cardíaca grave, infección no controlada o riesgo elevado de nueva embolia, siempre y cuando se haya descartado hemorragia intracraneal mediante tomografía computarizada (1).

Estratificar el riesgo de embolia en endocarditis infecciosa izquierda

La cirugía cardíaca es más segura tras un tratamiento antibiótico prolongado dado que los tejidos son mucho menos friables cuando son asépticos. Este argumento para diferir todo lo posible la cirugía colisiona con el riesgo de que el paciente sufra una embolia

durante el curso de la enfermedad. Debido a que la incidencia de embolia es máxima justo antes del diagnóstico y en los primeros días de tratamiento antibiótico, probablemente el beneficio de realizar la cirugía cardíaca (en ausencia de insuficiencia cardíaca e infección no controlada) se observe en caso de realizarla de forma precoz.

A pesar de que muchos factores se han propuesto como factores de riesgo de embolia, el más reconocido y con evidencia más amplia es el tamaño de la vegetación, entendido como diámetro máximo. Varios estudios clásicos (66, 67) y contemporáneos (68, 69) han mostrado que las vegetaciones grandes se asocian a mayor tasa de embolia. En un metaanálisis de 21 estudios publicados a lo largo de 4 décadas se concluye que el tamaño de la vegetación por encima de 10 mm está asociado con eventos embólicos (39). Con este soporte científico las guías de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología sobre la endocarditis infecciosa basan sus indicaciones de cirugía para prevención de embolias en el tamaño de la vegetación (1, 2).

Sin embargo, hay que destacar las limitaciones del tamaño de la vegetación para predecir de forma eficaz la aparición de eventos embólicos. Teóricamente, el volumen de la vegetación debería ser más preciso que el diámetro de la vegetación para predecir embolias. La implementación en la práctica clínica habitual de la ecocardiografía 3D permite una mejor caracterización de la vegetación. De hecho, los puntos de corte propuestos para identificar a pacientes con mayor riesgo de embolia se han establecido en 16.4mm para ecografía 3D (70). Otra limitación del tamaño de la vegetación es su reproducibilidad, se ha reportado que la variabilidad interobservador de la medida de la vegetación con ecografía transesofágica 2D es elevada (71).

Dentro de los parámetros de imagen cardíaca el tamaño de la vegetación no es la única variable que se ha relacionado con embolias. Las vegetaciones con amplio rango de movilidad se han asociado a mayor incidencia de embolias en varios estudios (42). Además, la morfología de la vegetación filiforme o en racimo también se ha asociado a eventos embólicos (45). La localización mitral de la vegetación parece ser más embolígena que la posición aórtica, especialmente cuando se encuentra en su velo anterior (42, 43).

Dentro de las variables clínicas que influyen en el riesgo de embolia, probablemente la más relevante es la instauración de tratamiento antibiótico correcto, hecho que reduce de forma efectiva el potencial embolígeno de la vegetación, especialmente tras los

primeros días de tratamiento (44). Se piensa que los primeros días de antibiótico efectivo pueden condicionar la estabilidad de la vegetación y promover eventos embólicos (72). Tras 2 semanas de tratamiento antibiótico la aparición de embolias es poco frecuente.

El tipo de microorganismo responsable de la endocarditis infecciosa también condiciona el riesgo embólico de la vegetación. La endocarditis por *S. aureus* cursa con eventos embólicos aproximadamente en un 35% de los casos (73). Este microorganismo ha sido identificado como factor de riesgo independiente para embolia en un metaanálisis de 19 estudios (42). Otros microorganismos, como el *Streptococcus gallolyticus* o los hongos también han sido propuestos como factores de riesgo para eventos embólicos (74, 75).

Debido a esta evidente naturaleza multifactorial de la aparición de embolias en la endocarditis infecciosa se ha intentado desarrollar una calculadora de riesgo (76), que no ha acabado de implantarse en la práctica clínica habitual a pesar de su validación externa (77, 78).

En resumen, el tamaño de la vegetación es el parámetro más importante para la predicción de embolias en endocarditis infecciosa y el único que guía la indicación de cirugía. Sin embargo, las limitaciones que conlleva su medida y otros múltiples factores que influyen en la aparición de embolias hacen que, de forma aislada, sea un método subóptimo de predecir eventos embólicos.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica

Las indicaciones de cirugía cardíaca para prevención de embolia se dividen en prevención primaria y secundaria. Las guías de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología (1, 29) recomiendan la cirugía para prevenir eventos embólicos recurrentes en pacientes en los que ha tenido lugar una embolia a pesar de terapia antibiótica correcta y, además, la vegetación persista como mayor de 10 mm. El nivel de recomendación es I en las guías de la Sociedad Europea (1) y IIa en las de la Sociedad Americana (29).

En cuanto a la prevención primaria, las guías europeas (1) consideran que la cirugía cardíaca puede ser considerada en pacientes con vegetación >10 mm y bajo riesgo quirúrgico. La cirugía debe llevarse a cabo en los 3-5 siguientes días tras la decisión. Por

otra parte, en las guías americanas (29), no establecen este rango temporal. Para ambas guías de práctica clínica la clase de recomendación es IIb.

Las indicaciones de cirugía en prevención primaria se han modificado respecto a la edición anterior de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (38). En las guías de 2015 la cirugía estaba recomendada cuando la vegetación era >30 mm (IIa) y >15 mm (IIb). Una tercera indicación de cirugía cardiaca en prevención primaria de embolia era una vegetación >10 mm con insuficiencia o estenosis valvular severa asociada a bajo riesgo quirúrgico (IIa). Como se puede comprobar en la Tabla 5.3.1, en la última versión de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología se ha rebajado cualquier indicación de cirugía en prevención primaria a una recomendación IIb y se ha restringido a pacientes de bajo riesgo quirúrgico.

Tabla 5.3.1: Comparación de las indicaciones de cirugía cardiaca en prevención primaria de embolia de la versión las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2015 respecto a la de 2023.

Guías ESC 2015	Guías ESC 2023
Endocarditis nativa o protésica en posición aortica o mitral	
La cirugía debe ser considerada en prevención primaria de eventos embólicos cuando el tamaño de la vegetación es mayor de 30mm (clase IIa, nivel de evidencia B).	La cirugía puede ser considerada en pacientes con vegetación >10mm y bajo riesgo quirúrgico (clase IIb, nivel de evidencia B).
La cirugía puede ser considerada en prevención primaria de eventos embólicos cuando el tamaño de la vegetación es mayor de 15mm (clase IIb, nivel de evidencia C).	
La cirugía debe ser considerada si existe una vegetación >10mm y se asocia a estenosis/insuficiencia valvular severa en pacientes con bajo riesgo quirúrgico (clase IIA, nivel de evidencia B).	

Evidencia científica que apoya la cirugía para prevenir embolias en la endocarditis infecciosa izquierda

Como ya se ha mencionado, existe evidencia de que las vegetaciones grandes (>10 mm) se asocian con mayor tasa de eventos embólicos y mortalidad (39, 40, 41). Sin embargo, no está esclarecido si realizar cirugía cardiaca a estos pacientes mejora su

supervivencia, especialmente en los casos en los que la insuficiencia cardíaca y la infección no controlada están ausentes.

El principal estudio observacional (35) que evaluó de forma específica la influencia de la cirugía en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda se compone de una cohorte de 1006 pacientes. Aquellos con vegetación >10 mm presentaron tasas de mortalidad más elevadas que aquellos con vegetación <10 mm. Tras realizar un ajuste por propensión, la asociación con mayor mortalidad sólo se encontró en aquellos pacientes con vegetación >10 mm que no se sometieron a cirugía. Sin embargo, los pacientes con vegetación grande tenían más incidencia de complicaciones derivadas de la endocarditis infecciosa, incluyendo insuficiencia cardíaca, complicaciones perivalvulares, perforación valvular y bacteriemia persistente. Por tanto, la menor mortalidad observada en pacientes con vegetaciones grandes tratados con cirugía respecto a aquellos manejados exclusivamente con tratamiento médico podría estar relacionada con la presencia de insuficiencia cardíaca e infección no controlada.

La evaluación de este problema mediante un ensayo clínico aleatorizado tan sólo se ha llevado a cabo en una ocasión (36). En este estudio se incluyeron 76 pacientes con endocarditis infecciosa izquierda, vegetación >10 mm y estenosis o insuficiencia valvular severa. Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, complicación perivalvular, endocarditis protésica y endocarditis fúngica. Los pacientes se aleatorizaron a cirugía precoz (dentro de las 48 horas tras la aleatorización) y a tratamiento convencional. El objetivo primario del estudio fue un compuesto de mortalidad intrahospitalaria o embolia clínicamente significativa a las 6 semanas de la aleatorización. El objetivo secundario fue muerte o embolia clínicamente significativa a los 6 meses de la aleatorización. Los dos objetivos ocurrieron de forma más frecuente en el grupo control a expensas de mayor incidencia de eventos embólicos. Sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a 6 meses no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

Este ensayo clínico fue unicéntrico, todos los pacientes tenían estenosis o insuficiencia valvular severa y la mortalidad quirúrgica fue sorprendentemente baja. Por otra parte, el cruzamiento desde el grupo de tratamiento convencional al grupo de cirugía fue frecuente, dado que la mayoría de pacientes del grupo control (77%) se sometieron a cirugía durante la hospitalización inicial. Por tanto, este ensayo clínico no respondió completamente a la

pregunta de si los pacientes con vegetaciones grandes y ausencia de otra indicación quirúrgica deben someterse a cirugía cardiaca.

6. DISCUSIÓN

6.1. EVALUACIÓN DEL TAMAÑO DE LA VEGETACIÓN COMO INDICACIÓN PARA CIRUGÍA EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA.

El trabajo confirma, en concordancia con evidencia previa, que el tamaño de la vegetación está asociado a mayor mortalidad en la endocarditis infecciosa izquierda (39). En otras palabras, las vegetaciones grandes identifican un grupo de pacientes con peor pronóstico. Sin embargo, la cirugía cardíaca en pacientes con vegetación grande (≥ 10 mm) en ausencia de otras indicaciones de cirugía no se asoció con mayor supervivencia. Esto sugiere que la mortalidad en pacientes con vegetación grande no se relaciona con algo que pueda ser tratado con cirugía. Nuestra cohorte de pacientes con vegetación ≥ 10 mm sin insuficiencia cardíaca o infección no controlada no obtuvo beneficio pronóstico con la cirugía cardíaca.

En pacientes con endocarditis infecciosa izquierda el beneficio de la cirugía cardíaca en presencia de insuficiencia cardíaca o infección no controlada está bien establecido (35, 36, 37). En ausencia ambas situaciones, la cirugía está recomendada en caso de vegetaciones grandes (≥ 10 mm) con el objetivo de prevenir embolias. Sin embargo, no hay evidencia sólida que respalde esta recomendación.

A pesar de que la relación entre tamaño de la vegetación y la incidencia de embolias es clara (39, 79), se ha sugerido que esta relación se disipa tras el diagnóstico y el inicio del tratamiento antibiótico correcto (80). Además, el riesgo de embolia no es homogéneo durante todo el curso de la endocarditis infecciosa, sino que es de 10 a 20 veces mayor el primer día de inicio de antibiótico que a las 2 semanas de tratamiento (46). La mayoría de equipos no consideran que el tamaño de la vegetación “*per se*” sea una indicación de cirugía, pues según el Euro Heart Survey (10) el tamaño de la vegetación como única indicación de cirugía tan sólo supone el 6% de los casos.

No hay un método estandarizado para la evaluación ecocardiográfica de las vegetaciones. Teóricamente, la movilidad, el área, la densidad, el lugar de anclaje, la superficie de anclaje y la morfología podrían influir en la capacidad embolígena de una vegetación, pero estos atributos no se consideran. En su lugar, el diámetro máximo de la vegetación es el único parámetro que se emplea para predecir eventos embólicos en endocarditis infecciosa. El *S. aureus* como microorganismo responsable y la localización de la vegetación en la válvula mitral también son factores asociados a embolia en

endocarditis infecciosa que no se tienen en cuenta en la predicción de riesgo embólico (42, 73, 81). Se ha intentado desarrollar calculadoras de riesgo de embolia, como la de Hubert et al., en la cual se construye un modelo predictivo en base a seis variables: edad, diabetes, fibrilación auricular, embolia antes de recibir tratamiento antibiótico, máximo diámetro de la vegetación y *S. aureus* como agente responsable (76). Sin embargo, esta calculadora no se aplica en la práctica clínica habitual debido a varios motivos. Tan sólo es aplicable a centros de referencia, la predicción de riesgo es a 6 meses y no se tienen en cuenta variables obtenidas posteriormente al día del ingreso.

El único ensayo clínico diseñado para evaluar si la cirugía cardíaca reducía la mortalidad en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda con vegetación grande (≥ 10 mm) fue negativo para este objetivo primario (36). En este trabajo se seleccionaron 76 pacientes con endocarditis infecciosa izquierda y vegetación ≥ 10 mm y se aleatorizaron a recibir cirugía cardíaca en las siguientes 48 horas o tratamiento convencional. Los eventos embólicos fueron menos frecuentes en el grupo de intervención, pero no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad. Como limitaciones relevantes de este estudio destacan su carácter unicéntrico, bajo riesgo quirúrgico, mortalidad operatoria muy baja y no reproducible en otros centros y la presencia de otras indicaciones de cirugía.

Limitaciones

El diseño de nuestro estudio es retrospectivo, se precisaría de la realización de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado para confirmar los resultados obtenidos. A pesar de que el punto de corte de 10 mm para considerar una vegetación como “grande” es el empleado por la mayoría de los artículos referidos a este tema, así como por las guías de práctica clínica, es un punto de corte arbitrario. Por último, los pacientes del grupo *Endoval* son atendidos en centros de tercer nivel con acceso a cirugía cardíaca urgente, por lo que los resultados pueden ser sólo aplicables a centros de similares características.

6.2. MEDIDA DE LA VEGETACIÓN EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UN MÉTODO IMPRECISO PARA DECIDIR EL ABORDAJE TERAPÉUTICO.

Este estudio muestra que la variabilidad de la medida del tamaño de la vegetación es suficientemente elevada como para afectar a una hipotética indicación quirúrgica en una proporción importante de pacientes.

Desde que Mugge y Daniel (82) desarrollaron el concepto de que cuanto más grande fuera la vegetación mayor probabilidad de desarrollar una embolia, las guías de práctica clínica recomiendan realizar cirugía cardíaca si el tamaño de la vegetación excede determinados valores de corte.

Es necesario conocer la variabilidad entre observadores en cualquier prueba diagnóstica para evaluar la fiabilidad de la misma. Sin embargo, tan sólo uno de los estudios (83) en los que se basan la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para la endocarditis infecciosa reportó esta variabilidad en la medida del tamaño de la vegetación (17, 31, 38, 76). En este estudio se reporta un valor kappa de 0.8, pero no especifican los puntos de corte para calcular kappa ni aportan el intervalo de confianza asociado a este parámetro.

La elevada variabilidad en la medida del diámetro máximo de la vegetación en este estudio se puede explicar por las inherentes dificultades técnicas que entraña esta medida en una masa móvil e irregular. Además, la baja ecointensidad de algunas vegetaciones dificulta la identificación de los límites externos de la misma. Este hecho también es aplicable a la zona en la que la vegetación se ancla a la estructura valvular, especialmente si la válvula tiene enfermedad degenerativa previa a la endocarditis.

Hay que destacar que el presente estudio ha investigado la variabilidad de la medida del tamaño de la vegetación mediante el análisis off-line de las imágenes adquiridas durante el ecocardiograma transesofágico. Es posible que de haber medido la vegetación en el mismo momento de la adquisición de las imágenes la variabilidad habría sido aún mayor.

Para obviar la limitación de que la variabilidad de la medida del tamaño de la vegetación es elevada podría ser razonable evitar utilizar el tamaño de la vegetación como único parámetro para estimar el riesgo de embolia en endocarditis infecciosa izquierda.

En este sentido, consideramos que esta evaluación de riesgo debe ser multiparamétrica, incluyendo variables clínicas, ecográficas y microbiológicas que se han relacionado previamente con eventos embólicos en endocarditis infecciosa. Además, debido a que los eventos embólicos ocurren con más frecuencia en los primeros días de tratamiento antibiótico correcto, consideramos que el riesgo no se debe evaluar de la misma manera durante todo el curso clínico de la endocarditis infecciosa.

Limitaciones

El presente estudio es unicéntrico. Para determinar de manera más fiable la variabilidad entre observadores del tamaño de la vegetación un estudio multicéntrico con un laboratorio único central sería óptimo. No obstante, en la práctica clínica habitualmente no se utilizan laboratorios centralizados, por lo que los resultados del estudio reflejan mejor la vida real. Otra de las limitaciones del estudio radica en que el análisis de las imágenes adquiridas se realizó en diferido. En algunos centros la medida del tamaño de la vegetación se realiza en el mismo momento que se adquieren las imágenes. Este hecho podría derivar en una variabilidad incluso mayor que la reportada en el artículo. Debido al desarrollo tecnológico, actualmente se dispone de ecocardiografía transesofágica 3D, que teóricamente debería caracterizar de forma más precisa el tamaño de la vegetación. Si esta nueva herramienta es capaz de reducir la variabilidad entre observadores de la medida del tamaño de la vegetación e incrementar la precisión de la misma es algo que debería ser evaluado.

6.3. EVENTOS EMBÓLICOS EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA: UNA REVISIÓN NARRATIVA DETALLADA.

Los eventos embólicos, junto con la insuficiencia cardíaca y la infección no controlada, son una de las principales causas de morbimortalidad en la endocarditis infecciosa izquierda. En el presente artículo se realiza una revisión narrativa sobre varios de los aspectos más conflictivos en relación con las embolias en endocarditis infecciosa.

La transformación hemorrágica de una embolia cerebral es una de las complicaciones más temidas en la endocarditis infecciosa, entre otras cosas, debido al riesgo que supone someter a un paciente a la anticoagulación que conlleva una cirugía cardíaca con bomba extracorpórea en el contexto agudo de una hemorragia cerebral. Actualmente las directrices de las guías proponen esperar 4 semanas a realizar la cirugía cardíaca tras una hemorragia cerebral. En un número importante de casos los pacientes no podrán esperar 4 semanas para someterse a cirugía cardíaca debido al desarrollo de otras complicaciones de la enfermedad, principalmente insuficiencia cardíaca. En estos casos se debe individualizar, especialmente teniendo en cuenta de que hay evidencia creciente de que la cirugía cardíaca podría adelantarse con unas razonables condiciones de seguridad.

En esta revisión se aporta información sobre uno de los grandes retos que afronta el manejo de la endocarditis infecciosa izquierda es la predicción del riesgo embólico, que es un proceso complejo y multifactorial. Dado que actualmente las indicaciones de cirugía para prevenir embolias se establecen en función del riesgo de cada paciente de sufrir un evento embólico, mejorar la predicción de qué pacientes van a sufrir un evento embólico podría ser una de las herramientas más rentables para conseguir incrementar la supervivencia. Para ello, consideramos que se debe abandonar la estimación de riesgo de embolia tomando como único parámetro el tamaño de la vegetación.

El razonamiento anteriormente expuesto no debe confundirse con que la cirugía cardíaca llevada a cabo exclusivamente con el objetivo de prevenir embolias vaya a mejorar el pronóstico de los pacientes. Como se ha expuesto, por el momento no hay evidencia de que esta indicación de cirugía aislada en endocarditis infecciosa izquierda mejore el pronóstico de los pacientes. Probablemente esto cambiaría si la predicción de qué pacientes van a sufrir un embolia fuera inequívoca. Sin embargo, la comunidad científica aún no domina por completo este aspecto de la endocarditis infecciosa. Hasta entonces consideramos que indicar cirugía a un paciente con endocarditis infecciosa

izquierda que no presente insuficiencia cardiaca ni infección no controlada debe ser una decisión profundamente meditada por las dudas sobre su beneficio pronóstico.

Debido a la complejidad de la endocarditis infecciosa y, en concreto, de los eventos embólicos en el curso de la enfermedad, la colaboración entre servicios es fundamental para ofrecer un diagnóstico y tratamiento óptimos. De esta manera, el abordaje del paciente con endocarditis infecciosa izquierda debe ser multidisciplinar y, a ser posible, llevado a cabo en centros con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

7. LÍNEAS FUTURAS

La línea de investigación que se ha generado en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid a través de la presente Tesis Doctoral tiene como objetivo seguir investigando sobre las embolias en endocarditis infecciosa. Como consecuencia de la publicación de estos tres artículos se ha establecido el objetivo de contribuir a la predicción precisa de qué pacientes presentarán embolias en endocarditis infecciosa.

Con este aspecto en mente actualmente el grupo de investigación está evaluando el rendimiento de la escala CHA₂-DS₂-VASc, empleada para la estimación de riesgo trombo-embólico de pacientes con fibrilación auricular, en la endocarditis infecciosa izquierda y está realizando una validación externa con población española de la calculadora de riesgo embólico de Hubert para la endocarditis infecciosa (76). Además, se está desarrollando un sistema computacional basado en Inteligencia Artificial capaz de predecir eventos embólicos en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda por medio de la aplicación de técnicas de Deep Learning al análisis de imágenes de ecocardiografía transesofágica y compararlo con un método validado basado en parámetros clínicos [Computational system for predicting embolisms in infective endocarditis patients through Deep Learning analysis of echocardiography of vegetations (EMBOENDO-DL) - GRS2929/A1/2023].

8. CONCLUSIONES

1. En la endocarditis infecciosa izquierda las vegetaciones con diámetro mayor de 10mm identifican pacientes de peor pronóstico, pero no es un parámetro asociado de forma independiente a mortalidad.

2. La cirugía cardiaca llevada a cabo en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda tan sólo con el objetivo de prevenir embolias no mejora el pronóstico de la enfermedad.

3. El tamaño de la vegetación mediante ecocardiografía transesofágica 2D es una medida cuyo valor tiene una alta variabilidad entre observadores.

4. La indicación de cirugía para prevención de embolias basada en exclusiva en el máximo diámetro de una vegetación se modifica en aproximadamente el 20% de los pacientes en función del operador que mida la vegetación.

5. El tamaño de la vegetación tan sólo es uno de los múltiples parámetros que han sido relacionados con el desarrollo de eventos embólicos en la endocarditis infecciosa izquierda. Es necesario cambiar el actual modelo uniparamétrico de predicción de eventos embólicos en la endocarditis infecciosa por uno multiparamétrico para mejorar la selección de pacientes a los que indicar cirugía cardiaca.

6. El manejo de las complicaciones embólicas neurológicas en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda ha de llevarse a cabo en centros con experiencia y de forma multidisciplinar.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;14;44(39):3948-4042.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1262):467-470.
3. Benziger CP, Stout K, Zaragoza-Marcias E, Bertozzi-Villa A, Flaxman AD. Projected growth of the adult congenital heart disease population in the United States to 2050: an integrative systems modeling approach. *Popul Health Metr*. 2015;13(29):1–8.
4. Heredia Campos G, Resúa Collazo A, Fernández-Avilés Irache C, Anguita Gámez P, Castillo Domínguez JC, Anguita Sánchez M. Healthcare-associated nosocomial and nosohusial infective endocarditis: are there any differences? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 2:S1885-5857(22)00131-1.
5. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-473.
6. Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Medicine*. 2017;5:1–9.
7. Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, Vallejo Camazón N, Sopena Galindo N, Casas García I, et al. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(1):15-22.
8. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: A population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2795-2804.
9. Wallace AG, Young WG, Jr., Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation*. 1965;31(3):450-453.
10. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571-575.

11. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, Azadnajafabad S, Ebrahimi N, Mohammadi E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1287–1297.
12. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond).* 2020;20(1):31-35.
13. 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(15):1933–1940.
14. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Sarria C, Lopez J, Del Trigo M, et al. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol.* 2014;114(2):278–283.
15. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005;26(3):288–297.
16. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol.* 2006;31(4):274–352.
17. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J.* 2007;28(1):65-71.
18. 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(2):489-493.
19. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation.* 2009;120(7):585–591.
20. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):23–30.

21. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965-975.
22. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272–2284.
23. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1155–1161.
24. Schirone L, Iaccarino A, Saade W, D'Abramo M, De Bellis A, Frati G, et al. Cerebrovascular complications and infective endocarditis: Impact of available evidence on clinical outcome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4109358.
25. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke*. 1989;20(5):598-603.
26. Cho IJ, Kim JS, Chang HJ, Kim YJ, Lee SC, Choi JH, et al. Prediction of hemorrhagic transformation following embolic stroke in patients with prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2013;21(3):123-129.
27. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325–344.
28. Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, Federspiel C, Le Moing V, Chirouze C, et al. Symptomatic and asymptomatic neurological complications of infective endocarditis: Impact on surgical management and prognosis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158522.
29. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
30. Guiomar N, Vaz-da-Silva M, Mbala D, Sousa-Pinto B, Monteiro JP, Ponce P, et al. Cardiac surgery in infective endocarditis and predictors of in-hospital mortality. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(3):137-149.

31. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2027-2033.
32. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):364-372.
33. García-Granja PE, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Domínguez F, Ladrón R, et al. Predictive model of in-hospital mortality in left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(11):902-909.
34. García-Granja PE, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Ladrón R, Olmos C, et al. Surgery changes prognosis in infective endocarditis: the importance of post-surgical clinical evolution. *Eur J Intern Med*. 2018;55(5):52–56.
35. Fosbøl EL, Park LP, Chu VH, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, et al. The association between vegetation size and surgical treatment on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2243-2251.
36. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-2473.
37. Ramos-Martínez A, Calderón-Parra J, Miró JM, Muñoz P, Rodríguez-Abella H, Valerio M, et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. *Int J Cardiol*. 2019;282:24-30.
38. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128.
39. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):502-510.

40. Young WJ, Hoare D, Bvekerwa I, Primus C, Wani RS, Das S, et al. Association of vegetation size with valve destruction, embolism and mortality. *Heart Lung Circ.* 2021;30(6):854-860.
41. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis.* 2014;14:230.
42. Yang A, Tan C, Daneman N, Hansen MS, Habib G, Salaun E, et al. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(2):178-187.
43. Rohmann S, Erbel R, Görge G, T Makowski, S Mohr-Kahaly, U Nixdorff, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 1992;12(4):446-452.
44. 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(9):1489–1495.
45. Pérez-García CN, Olmos C, Islas F, Marcos-Alberca P, Pozo E, Ferrera C, et al. Morphological characterization of vegetation by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in infective endocarditis: Prognostic impact. *Echocardiography.* 2019;36(4):742–751.
46. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE prospective cohort study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154(6):1086–1094.
47. 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(3):200-209.
48. 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(4):633-638.
49. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special

- contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
50. Cabezon G, Lopez J, Vilacosta I, Saez C, Garcia-Granja PE, Olmos C, et al. Reassessment of vegetation size as a sole indication for surgery in left-sided infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(6):570–575.
 51. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92(7):879–885.
 52. Menozzi G, Maccabruni V, Gabbi E, Magnani G, Garlassi E. Evaluation with contrast ultrasound of the prevalence of splenic infarction in left-sided infective endocarditis. *J Ultrasound*. 2014;18(3):223-227.
 53. Walker KA, Sampson JB, Skalabrin EJ, Majersik JJ. Clinical characteristics and thrombolytic outcomes of infective endocarditis associated stroke. *Neurohospitalist*. 2012;2(3):87–91.
 54. Kim JM, Jeon JS, Kim YW, Kang DH, Hwang YH, Kim YS. Forced arterial suction thrombectomy of septic embolic middle cerebral artery occlusion due to infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *Neurointervention*. 2014;9(2):101–105.
 55. Sader E, Abdalkader M, Thom N, Nguyen TN, McDonald S, Greer D, et al. Endovascular Treatment of Infective Endocarditis-Related Acute Large Vessel Occlusion Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(6):105775.
 56. Champeaux C, Walker N, Derwin J, Grivas A. Successful delayed coiling of a ruptured growing distal posterior cerebral artery mycotic aneurysm. *Neurochirurgie*. 2017;63(1):17–20.
 57. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(6):449–452.
 58. John S, Walsh KM, Hui FK, Sundararajan S, Silverman S, Bain M. Dynamic angiographic nature of cerebral mycotic aneurysms in patients with infective endocarditis. *Stroke*. 2016;47(1):e8–10.
 59. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(5):23.
 60. Alawieh A, Chaudry MI, Turner RD, Turk AS, Spiotta AM. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(7):708–716.

61. Shi H, Parikh NS, Esenwa C, Zampolin R, Shah H, Khasiyev F, et al. Neurological outcomes of patients with mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Neurohospitalist*. 2021;11(1):5–11.
62. Singla A, Fargen K, Blackburn S, Neal D, Martin TD, Hess PJ, et al. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):741–746.
63. Kume Y, Fujita T, Fukushima S, Shimahara Y, Matsumoto Y, Yamashita K, et al. Intracranial mycotic aneurysm is associated with cerebral bleeding post-valve surgery for infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(5):635-641.
64. Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta J P, Gouriet F, Robinet-Borgomano E, et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Archives of cardiovascular diseases*. 2018;111(12):712-721.
65. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, et al; International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):209-217.
66. Wong D, Chandraratna AN, Wishnow RM, Dusitnanond V, Nimalasuriya A. Clinical implications of large vegetations in infectious endocarditis. *Arch Intern Med*. 1983;143(10):1874-1877.
67. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1069-1076.
68. Leitman M, Dreznik Y, Tyomkin V, Fuchs T, Krakover R, Vered Z. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(4):330-338.
69. Misfeld M, Girschbach F, Etz CD, Binner C, Aspern KV, Dohmen PM, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):1837-1844.
70. Utsunomiya H, Berdejo J, Kobayashi S, Mihara H, Itabashi Y, Shiota T. Evaluation of vegetation size and its relationship with septic pulmonary embolism in tricuspid valve infective endocarditis: a real time 3DTEE study. *Echocardiography*. 2017;34(4):549-556.

71. Cabezón Villalba G, López J, Garcia-Granja PE, Sevilla T, Revilla A, de Miguel M, et al. Measurement of vegetations in infective endocarditis: An inaccurate method to decide the therapeutical approach. *Cardiol J*. 2023;30(1):68-72.
72. Hu W, Wang X, Su G. Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. *Clin Cardiol*. 2021;44(3):307-315.
73. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis - epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(3):175-192.
74. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of Streptococcus bovis endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):871-875.
75. Mamtani S, Aljanabi NM, Gupta Rauniyar RP, Acharya A, Malik BH. Candida endocarditis: a review of the pathogenesis, morphology, risk factors, and management of an emerging and serious condition. *Cureus*. 2020;12(1):e6695.
76. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384-1392.
77. Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, Imanaka M, Kuroda M, Nishimura S, et al. Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population. *J Cardiol*. 2017;70(6):607-614.
78. Aherrera JA, Abola MT, Balabagno MM, Abrahan LL 4th, Magno JD, Reganit PF, et al. Prediction of symptomatic embolism in Filipinos with infective endocarditis using the embolic risk French calculator. *Cardiol Res*. 2016;7(4):130-139.
79. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1191-1199.
80. Luaces M, Vilacosta I, Fernández C, Sarriá C, San Román JA, Graupner C, et al. Vegetation size at diagnosis in infective endocarditis: influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol*. 2009;137(1):76-78.
81. Buda AJ, Zoltz RJ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J*. 1986;112(6):1291-1296.

82. Mügge A, Daniel WG. Echocardiographic assessment of vegetations in patients with infective endocarditis: prognostic implications. *Echocardiography*. 1995;12(6):651–661.
83. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112(1):69-75.