



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Estadística

**CAMBIOS EN EL PERFIL DE LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA IZQUIERDA Y EVOLUCIÓN DE SU
PRONÓSTICO EN LOS ÚLTIMOS 18 AÑOS**

Autora:

Dña. Itziar Gómez Salvador

Tutores:

D. Agustín Mayo Iscar

D. José Antonio Menéndez Fernández

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, Agustín y José Antonio, por su guía, confianza y constante motivación. Ha sido un placer trabajar con vosotros.

A todas las personas que a lo largo de todos estos años han formado parte del grupo de trabajo en Endocarditis Infecciosa. Sin el esfuerzo y buen hacer de todos este trabajo no habría sido posible. En especial a Javier, por su paciencia con mis infinitas preguntas.

A Ana, por su apoyo constante.

A Begoña, por su insistencia y su cariño.

A mis padres, gracias por vuestro amor incondicional.

Y a todos a los que no nombro pero os sabéis importantes para mi y que me habéis ayudado de mil formas a lo largo de todos estos años de formación académica y profesional.

Para Luis, Alejandro y Manuela por permitirme que os robara tantos ratitos de besos y juegos. Sin vuestra generosidad este proyecto no habría llegado a buen fin.

Junio 2015

ÍNDICE

1. RESUMEN	
1.1. Resumen	3
1.2. Abstract	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO	8
4. METODOLOGÍA	9
4.1. Ámbito del estudio	9
4.2. Protocolo de actuación	9
4.3. Variables analizadas	10
4.4. Depuración de los datos	10
4.5. Pacientes	11
4.6. Análisis	13
4.6.1. Análisis bivariado	13
4.6.2. Regresión logística	13
4.6.3. Índice de propensión	14
4.6.4. Etapas del análisis	16
5. RESULTADOS	17
5.1. Diferencias entre los tres sexenios	17
5.2. Predictores de mortalidad en el primer sexenio y aplicación del modelo ajustado en el segundo y tercer sexenio	20
5.2.1. Variables recogidas y mortalidad hospitalaria	20
5.2.2. Modelo de regresión logística para detectar los predictores de mortalidad durante el ingreso en primer sexenio	22
5.2.3. Aplicación del modelo ajustado en los dos sexenios posteriores	25
5.3. Evaluación del tiempo como predictor de la mortalidad incluyendo la complejidad de los pacientes como una única variable construida a partir del modelo encontrado en el primer sexenio	26
5.4. Índice de propensión. Búsqueda de pacientes comparables en el primer y tercer sexenio	28
6. CONCLUSIONES	39

BIBLIOGRAFÍA	40
RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS	42
ANEXOS	44
Anexo 1. Criterios de Durak para el diagnóstico de endocarditis infecciosa	44
Anexo 2. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa	46
Anexo 3. Variables analizadas en el estudio	48
Anexo 4. Análisis de Componentes Principales para construir complejidad	49

1. RESUMEN

1.1. Resumen

A pesar de los avances en las estrategias diagnósticas y terapéuticas, la endocarditis infecciosa tiene una alta mortalidad hospitalaria sin cambios durante las últimas dos décadas. Se ha sugerido que la causa es un empeoramiento de las características clínicas de los pacientes, pero aún no se ha demostrado.

El presente estudio se plantea para evaluar si el perfil clínico de los pacientes con endocarditis ha empeorado en las últimas dos décadas y, en ese caso, poner a prueba la hipótesis de que este empeoramiento es la causa de la falta de mejora en la mortalidad hospitalaria.

Se recogen los datos de todos los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa izquierda en tres hospitales terciarios del Sistema Nacional de Salud entre 1997 y 2014. Se dividen estos 18 años en tres periodos de seis años cada uno, sexenios.

Para intentar probar la hipótesis del estudio, a lo largo del trabajo se utilizan diversas técnicas estadísticas: regresión logística para determinar los predictores de mortalidad durante el ingreso; Análisis de Componentes Principales (*ACP*) para tratar de construir una nueva variable que recoja la complejidad del perfil clínico de los pacientes; aplicación del índice de propensión para buscar grupos comparables en el tiempo y así estudiar el efecto que tiene el tiempo sobre la mortalidad hospitalaria, eliminando el sesgo de confusión inherente a un estudio observacional.

1.2. Abstract

Despite advances in diagnostic and therapeutic strategies, infective endocarditis bears a high in-hospital mortality unchanged over the last two decades. A worsening of the clinical profile has been suggested to be the cause but it remains to be proven.

This study arises to evaluate whether the clinical profile has worsened in the last two decades and, in that case, to test the hypothesis that this worsening in clinical profile is the cause of a lack of improvement in hospital death.

Data are gathered on all patients diagnosed with endocarditis in three tertiary hospitals in the National Health System between 1997 and 2014. These 18 years are divided into three periods of six years each one.

To test the hypothesis of the study, various statistical techniques are used: logistic regression to determine predictors of mortality during hospitalization; Principal Component Analysis (*PCA*) to build a new variable to collect the complexity of the clinical profile of patients; application of Propensity Score (*PS*) to construct comparable groups over time and thus to study the effect of time on hospital mortality, eliminating confounding bias inherent to observational studies.

2. INTRODUCCION

Endocarditis infecciosa es el término que define la inflamación del revestimiento interno de las válvulas y cavidades cardiacas (endocardio). Es producida por la llegada de microorganismos, generalmente bacterias, al corazón a través del torrente sanguíneo. Estos se fijan en el endocardio y comienzan a multiplicarse formando unas estructuras características conocidas como vegetaciones. También pueden formarse abscesos (acúmulos de pus) y producirse embolias al desprenderse un fragmento de la vegetación y migrar por el torrente sanguíneo hasta que obstruye una arteria, comprometiendo el riego sanguíneo de diferentes órganos del cuerpo.

En la literatura, la primera mención de la endocarditis la realizó William Osler en el año 1885 (Osler, 1885) y desde entonces constituye un reto para la comunidad científica dada su alta mortalidad y morbilidad.

Hasta el descubrimiento de los antibióticos se trataba de una enfermedad mortal y los pacientes fallecían por infección incontrolable (Cates *et al*, 1951). A partir de este momento la mortalidad por esta causa disminuyó y fue la insuficiencia cardiaca la principal causa de fallecimiento. Posteriormente el desarrollo de las técnicas de cirugía cardiaca permitió reducir la mortalidad de esta patología (Bishara *et al*, 2001). Sin embargo, a pesar de los importantes avances experimentados tanto en el diagnóstico (técnicas de imagen y microbiológicas más precisas) como en el tratamiento (nuevos y más potentes antibióticos, mejora de la técnica quirúrgica, etc) de esta enfermedad durante los últimos años, la mortalidad inicial de los pacientes con endocarditis infecciosa continúa siendo muy alta y no se ha podido reducir en las últimas décadas (Heiro *et al*, 2006; Moreillon & Que, 2004), principalmente cuando afecta al lado izquierdo del corazón.

En el año 1997 se formó el grupo Endoval y desde entonces se recogen datos de todos los pacientes con endocarditis que ingresan en tres hospitales del Sistema Nacional de Salud. A lo largo de estos años se ha observado que la mortalidad hospitalaria de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda no ha cambiado. Este estancamiento podría explicarse bien porque se les siguiera tratando igual que años atrás o bien porque aunque se haya mejorado el diagnóstico y el tratamiento los pacientes ahora sean más

complejos en cuanto a sus características basales clínicas y epidemiológicas. Esta última hipótesis es la que se perfila como mejor explicación a la ausencia de mejora en la tasa global de mortalidad de esta enfermedad.

Varios estudios publicados en la literatura han analizado los cambios epidemiológicos que han ocurrido en las últimas décadas en los pacientes con endocarditis infecciosa. En todos ellos se ha llegado a la conclusión de que el perfil de los pacientes es más complejo, por ejemplo está aumentando la edad de los pacientes y las enfermedades asociadas como la diabetes, la anemia, o la insuficiencia renal crónica, son más frecuentes (Duval *et al*, 2012;Slipczuk *et al*, 2013;Cabell *et al*, 2002). Pero en ninguno de ellos se ha demostrado que el tratamiento de estos pacientes haya mejorado.

En el presente trabajo se describirá el perfil de los pacientes incluidos y se tratará de demostrar que la mortalidad hospitalaria de la endocarditis infecciosa izquierda, teniendo en cuenta la complejidad de los pacientes, ha disminuido a lo largo del tiempo. Para ello se utilizarán diversas técnicas estadísticas. Inicialmente se agruparan los episodios de endocarditis según la fecha en la que se diagnosticó la enfermedad. Serán grupos de seis años a los que llamaremos primer, segundo y tercer sexenio. Se describirán y compararán las variables recogidas en cada uno de los tres grupos, apartado 5.1.

En los pacientes del primer sexenio, se evaluará la asociación de las distintas variables recogidas con la variable respuesta, mortalidad hospitalaria, ajustando un modelo de regresión logística para determinar los factores predictores de mortalidad durante el ingreso en el primer sexenio. Se aplicará este modelo sobre los casos del segundo y tercer sexenio. Estos análisis se encuentran en el apartado 5.2.

En el apartado 5.3 se construirá una nueva variable que recoja la complejidad de los pacientes según el modelo ajustado en el primer sexenio. Sobre el grupo global de pacientes consideraremos esta nueva variable y el tiempo medido año a año como variables explicativas y ajustaremos un modelo de regresión logística para medir el efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria.

Por último, se buscarán pacientes del primer y del tercer sexenio, comparables en complejidad. Para ello, se utilizará el índice de propensión. Este índice se estimará a partir de un modelo de regresión logística que explique la posible pertenencia de un individuo al primer o tercer sexenio en función de las variables en las que ambos grupos

muestren diferencias. A partir del índice de propensión estimado se emparejarán individuos de ambos grupos buscando que la diferencia entre los índices de propensión estimados para cada pareja de individuos nunca supere un valor previamente fijado denominado *caliper*. Ver apartado 5.4. Finalmente, sobre los datos emparejados se comprobará si se observa un descenso en la mortalidad hospitalaria lo que apoyaría la hipótesis del presente trabajo.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

La hipótesis de partida es que el perfil de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda ha cambiado, siendo en la actualidad más complejos y es por este motivo que la mortalidad durante el ingreso no ha disminuido.

El objetivo de este trabajo es estudiar los cambios ocurridos en el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes diagnosticados de endocarditis infecciosa izquierda en los últimos 18 años en tres hospitales terciarios del Sistema Nacional de Salud y medir el efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria, ajustado por la complejidad de los pacientes.

4. METODOLOGIA

4.1. Ámbito del estudio

Este estudio se ha llevado a cabo en tres hospitales del Sistema Nacional de Salud. Los tres centros hospitalarios son centros terciarios con cirugía cardíaca y son centros de referencia para hospitales satélites de la región en la que se encuentran. Los pacientes que desde estos hospitales satélites llegan a los centros hospitalarios se denominan referidos.

4.2. Protocolo de actuación

En cada uno de los centros que participaron en el estudio, todos los pacientes fueron atendidos por un grupo médico multidisciplinar compuesto por cardiólogos clínicos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas.

En todo paciente en el cual existía una sospecha clínica de endocarditis se realizaron las siguientes pruebas:

- Historia clínica detallada.
- Examen físico detallado.
- Analítica de sangre (sistemática y bioquímica) y analítica de orina.
- Radiografía de tórax en proyección postero-anterior y lateral.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Hemocultivos: al menos tres hemocultivos separados durante al menos media hora en tres sitios de punción diferentes.
- Ecocardiograma transtorácico y transesofágico.

El seguimiento de este estudio abarcó exclusivamente el ingreso hospitalario. En aquellos pacientes que fueron trasladados a otros centros también se realizó el seguimiento durante su estancia hospitalaria en dichos hospitales.

4.3. Variables analizadas

Para cada caso de endocarditis se recogieron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, radiográficas, electrocardiográficas, analíticas, microbiológicas y ecocardiográficas, a través de un cuestionario rellenado por los médicos que atendieron a estos pacientes. Las variables analizadas se muestran en el anexo 3. Los tres centros participantes comparten los mismos protocolos de cuidado de los pacientes, recogida de datos y definición de variables. Los datos son introducidos en una única base de datos creada para este fin, a la que tienen acceso los tres centros.

La variable respuesta considerada en este trabajo ha sido la mortalidad hospitalaria independientemente de su causa.

4.4. Depuración de los datos

Una vez recogidos los datos de los cuestionarios se procede a la depuración de los mismos para identificar y corregir posibles fuentes de error tales como protocolos repetidos, omisiones, ambigüedades o incoherencias que permitan su adecuado tratamiento.

Se seleccionan aquellos protocolos en los que se confirmó el diagnóstico de endocarditis con un número suficiente de datos no erróneos y se eliminan el resto.

En el caso de protocolos introducidos dos veces (protocolos repetidos), se procede a comprobar con la historia clínica del paciente cual de los dos es el que tiene mayor información recogida y más fiable, y el otro se elimina definitivamente del estudio.

Cuando los cuestionarios contienen datos relevantes perdidos, como por ejemplo la edad, el microorganismo causal, o incluso la fecha de ingreso o si el paciente falleció durante el ingreso se localiza la historia clínica del paciente y se intenta completar los datos que faltan. En el caso de no poder completar correctamente el cuestionario, este protocolo es eliminado.

Se comprueba para cada variable las restricciones de rango, se valida el rango que deben tomar las variables y se rectifican los errores encontrados previa consulta con la historia clínica del paciente y el facultativo que rellenó el cuestionario. Dada la gran exhaustividad con la que se han rellenado los protocolos y la calidad de las historias clínicas no fue necesario imputar valores en ninguna variable.

4.5. Pacientes

Entre 1997 y 2014 se han registrado 1316 episodios de endocarditis en una base de datos diseñada con este fin. La Figura 1 nos muestra la distribución de los casos de endocarditis infecciosa recogidos. En 120 de los casos registrados finalmente no hubo evidencia ecocardiográfica de endocarditis (9%). Tras una exhaustiva depuración de los datos se han excluido 17 protocolos, 8 por detectarse que se trataba de protocolos repetidos y 9 de ellos debido a que estaban mal rellenos. Estos últimos nueve protocolos suponen un número muy pequeño en relación al número global de protocolos (0.68%) y se corresponden con pacientes diagnosticados a lo largo de todo el periodo de inclusión por lo que se pueden considerar aleatorios y que su eliminación no afecta a las conclusiones que de este estudio se extraigan. El resto de protocolos, se corresponden con 1179 episodios de endocarditis infecciosa definitiva que han sido consecutivamente diagnosticados según los criterios de Duke (Durack *et al*, 1994) hasta el año 2002 y los de Duke modificados (Li *et al*, 2000) a partir de 2002 en los tres hospitales participantes. Los criterios de Duke modificados son algo más estrictos que los de Duke para considerar que el diagnóstico de endocarditis es definitivo. No obstante, se han comprobado todos los episodios diagnosticados con los criterios de Duke y solo se encontraron seis protocolos del primer sexenio que no cumplían estrictamente los criterios de Duke modificados. Puesto que el número de protocolos en esta situación es pequeño y teniendo en cuenta que en la práctica clínica el facultativo debe utilizar los criterios diagnósticos que estén vigentes en ese momento, se pensó que la inclusión de esos protocolos no afectaría a los resultados del presente estudio y por eso no fueron eliminados del mismo. De los 1179 episodios de endocarditis definitiva, 969 estaban localizados en el lado izquierdo del corazón y constituyen nuestro grupo de estudio (82.2%). De los 210 restantes, 84 eran endocarditis derechas (7.1% del total), 79 fueron endocarditis localizadas sobre marcapasos o dispositivos intracavitarios (6.7%) y 47 casos sobre otras localizaciones (4%). Los criterios de Duke y Duke modificados están recogidos en los anexos 1 y 2 respectivamente.

Se dispone de casos diagnosticados de endocarditis infecciosa izquierda durante 18 años. Para estudiar las tendencias de las distintas variables a lo largo de los años se planteó agrupar los casos en varios periodos que incluyeran un número similar de pacientes diagnosticados en años completos. La división en dos grupos se descartó pues se corría el riesgo de que pacientes diagnosticados en los años intermedios confundieran

sus características y no dejaran ver bien el efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria, teniendo en cuenta la complejidad de los pacientes, que es el objetivo del estudio. Tampoco se consideró establecer más de tres grupos para evitar que los pacientes se dispersaran y el número de casos fuera insuficiente como para poder realizar ajustes válidos dentro de los grupos. Por todo ello finalmente se decidió establecer tres grupos de estudio que se corresponden con tres sexenios consecutivos, los cuales recogen un número similar y suficiente de casos cada uno de ellos.

Por tanto, los 969 episodios de endocarditis infecciosa izquierda se dividen en tres grupos según la fecha de diagnóstico de la enfermedad, así se tienen tres periodos de seis años cada uno, 1997-2002, 2003-2008 y 2009-2014, con un total de 259, 335 y 375 casos respectivamente.

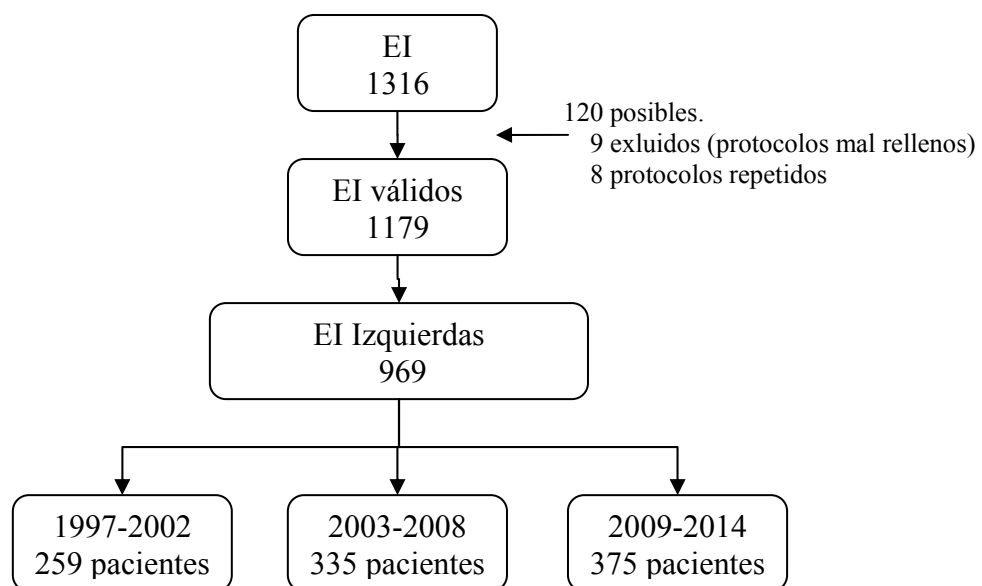


Figura 1. Distribución de casos de endocarditis registrados

4.6. Análisis

4.6.1. Análisis bivariado

En primer lugar se describen las variables. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje. Para detectar si existe asociación lineal entre las distintas variables categóricas recogidas y el grupo temporal al que pertenecen los casos de endocarditis se ha utilizado el test χ^2 de tendencia lineal (Armitage P., 1955) y ANOVA con contraste lineal para las variables continuas.

Para determinar los factores predictores de mortalidad hospitalaria en el primer sexenio, se realiza un análisis bivariado entre las distintas variables recogidas y la variable respuesta, mortalidad en el ingreso. En el caso de variables cualitativas se utiliza el test χ^2 y Fisher para tablas 2x2, cuando había celdas con frecuencias esperadas inferior a 5 y el test t de Student para el caso de variables continuas.

4.6.2. Regresión logística

Se construye un modelo de regresión logística (Agresti, 2002; Hosmer & Lemeshow, 2013) para determinar los factores predictores de mortalidad durante el ingreso en el primer sexenio.

Bajo el supuesto de predecir la variable respuesta, mortalidad hospitalaria, a partir de las variables explicativas recogidas, se debe buscar de entre todos los modelos posibles el más parsimonioso, es decir, aquel que con el menor número de variables posibles de la predicción más precisa y válida.

Introducir variables poco relevantes puede llevar a construir un modelo que no estime de forma válida. Además hay que tener en consideración el número de observaciones total y número de casos de la variable respuesta, ya que, si se ajusta un modelo con demasiadas variables, podemos obtener estimaciones inestables y poco precisas. Se considerará la regla de introducir en el modelo 1 variable por cada 10 casos de muerte hospitalaria.

Una vez estimado el modelo se procede a su validación. Puesto que el objetivo es predecir, hay que comprobar el grado en que las predicciones coinciden con las

observaciones. Se deben tener en cuenta dos conceptos: calibración y discriminación. La calibración mide la concordancia entre los resultados observados y las predicciones del modelo y se evalúa con la prueba de Hosmer Lemeshow, mientras que la discriminación valora si el modelo distingue bien entre individuos con variable respuesta positiva y variable respuesta negativa; para su medida se utiliza el área bajo la curva ROC.

También se debe evaluar la capacidad del modelo para hacer predicciones válidas en otros individuos distintos a los que se han empleado para su ajuste, utilizando para ello técnicas de remuestreo. Mediante *bootstrap*, se extraen 1000 muestras aleatorias simples con reemplazamiento de la misma muestra y de igual tamaño, ajustando el modelo de regresión logística sobre cada una de ellas y obteniendo las predicciones sobre los individuos no seleccionados. O mediante *Crossvalidation 5-fold*, método de validación cruzada con 5 conjuntos, en el cual se divide la muestra en 5 grupos y se va seleccionando cada vez uno de los grupos para validar el modelo de regresión logística ajustado en el resto de individuos.

4.6.3. Índice de propensión

Los estudios experimentales son considerados como los estudios con el mejor diseño para analizar la eficacia de un tratamiento. En ellos la asignación de tratamiento es aleatoria lo que hace que los grupos sean comparables en cuanto a las covariables basales y por tanto las diferencias encontradas se deberán únicamente al tratamiento. En los estudios observacionales, donde no existe una asignación aleatoria de los tratamientos a menudo ocurre que variables asociadas con la variable respuesta no están igualmente distribuidas en cada grupo de tratamiento lo cual puede llevar a estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento. Pero no siempre es posible realizar un estudio experimental ya sea por problemas éticos, económicos, etc. Además, las condiciones de inclusión en la mayoría de los estudios experimentales suelen ser muy restrictivas por lo que sus resultados no son muy generalizables a la población. Los estudios observacionales permiten recoger una población más diversa en cuanto a sus características y sus resultados pueden ser generalizables a una mayor parte de la población.

La técnica del índice de propensión introducida por D. Rubin y P. Rosembaun en 1983 (Rosembaum & Rubin, 1983) trata de controlar el sesgo en las estimaciones del efecto de un tratamiento obtenidas en diseños observacionales.

En un estudio observacional el índice de propensión podría considerarse como una medida de la propensión o tendencia de que un individuo sea asignado a un tratamiento.

Las estimaciones del índice de propensión se obtienen por diversas técnicas, entre otras la regresión logística, árboles de clasificación o redes neuronales. En este trabajo se utilizará la regresión logística.

Una vez estimado el índice de propensión se comprueba que la distribución de este es diferente entre los grupos de tratamiento, en nuestro estudio primer y tercer sexenio. Para poder estimar el efecto del tratamiento se debe conseguir que los grupos sean lo más comparables posibles, lo que se puede conseguir con métodos como el emparejamiento (utilizado en este trabajo) o la estratificación.

Los individuos del grupo tratado se emparejan con uno o varios individuos del grupo no tratado de modo que la diferencia entre sus índices de propensión sea pequeña. Se puede elegir entre varios tipos de emparejamiento utilizando por ejemplo la distancia de Mahalanobis, emparejamiento por el vecino más cercano o emparejamiento mediante *calipers* (valor máximo asumible para la diferencia del índice de propensión de cada pareja de individuos formada) entre otros. Una vez conseguidos los grupos emparejados se descartan el resto de individuos.

En los individuos emparejados se comprueba si las variables que inicialmente no estaban balanceadas entre los grupos, alcanzan el equilibrio tras el emparejamiento. Se emplea para ello las diferencias estandarizadas entre los grupos fijando un umbral de equilibrio. El objetivo es que estas diferencias estén por debajo del umbral fijado y sean lo más pequeñas posibles.

Finalmente se estima el efecto del tratamiento, en nuestro caso la diferencia en la mortalidad entre ambos sexenios, medido con la razón de ventajas u *odds ratio*. Este efecto se medirá sobre todos los individuos previamente al emparejamiento y después, sobre los individuos ya emparejados con y sin ajustar por las covariables introducidas en la estimación del índice de propensión.

4.6.4. Etapas del análisis

Para intentar probar la hipótesis de trabajo se estudian tres posibles caminos:

1.- El modelo logístico ajustado en el primer sexenio para predecir la mortalidad hospitalaria, se aplica en los sexenios segundo y tercero. Ver apartado 5.2.3.

2.- Para recoger la complejidad de los pacientes, en el apartado 5.3 se construye una nueva variable como combinación lineal de los factores predictores de mortalidad encontrados en el modelo ajustado en el primer sexenio. En el grupo global de pacientes, se ajusta un modelo de regresión logística considerando como variable respuesta la mortalidad hospitalaria y como variables explicativas el tiempo medido en años y esta nueva variable construida, para determinar el efecto del tiempo sobre la mortalidad ajustada a la complejidad de los pacientes.

3.- Por último, en el apartado 5.4 se buscan entre los casos del tercer grupo (pacientes actuales) casos comparables a los del primer grupo (casos más antiguos). Para ello se utiliza el índice de propensión, estimado por regresión logística y método de emparejamiento 1:1 mediante *caliper*. Así se obtiene una estimación de la mortalidad actual si los pacientes no hubieran variado en el tiempo en cuanto a su complejidad.

Si se piensa en los pacientes del último sexenio como pacientes tratados y en los pacientes del primer sexenio como pacientes no tratados, considerando que los pacientes actuales tienen a su disposición mejores técnicas de diagnóstico, antibióticos y cirugía que los pacientes del primer sexenio, en este contexto tiene sentido plantearse buscar pacientes comparables entre ambos grupos en sus características clínicas y evaluar su pronóstico en términos de mortalidad hospitalaria.

Tras el emparejamiento se comparan las variables en ambos sexenios utilizando para ello el test de McNemar en el caso de variables categóricas y t de Student para datos pareados si las variables son de naturaleza continua.

Las diferencias se considerarán estadísticamente significativas para p-valores $< 0,05$. Los análisis se han realizado con el software IBM SPSS Statistics versión 20 y R versión 3.1.2.

5. RESULTADOS

5.1. Diferencias entre los tres sexenios

El perfil de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda definitiva, con el paso del tiempo ha ido cambiando. La Tabla 1 muestra las características del conjunto global de pacientes estudiados, así como las mismas características diferenciando en cada uno de los periodos de estudio. Las dos últimas columnas contienen los p valores que contrastan por un lado la tendencia lineal de cada variable con la variable GpSexenio y por otro las diferencias existentes entre el primer y el tercer sexenio en cada una de las variables recogidas.

Se puede observar que hay un incremento significativo en la edad media de los pacientes: en el primer sexenio 59.1 años, 63.9 años en el segundo y 66.9 años en el tercero.

Hay un mayor porcentaje de pacientes referidos de otros hospitales 39.8% 46% y 54.4% en el primer, segundo y tercer sexenio respectivamente.

El perfil clínico de los pacientes con el tiempo es peor. Se observa un incremento en el porcentaje de pacientes diabéticos (14%, 25.5% y 25.9%); con anemia crónica (11.6%, 23.7% y 26.4%); con insuficiencia renal crónica (7.7%, 13% y 17.9%) y se observa una mayor incidencia de cáncer (6.6%, 11.1% y 12%).

En cuanto al microorganismo causal de la endocarditis, se observa un aumento significativo del porcentaje de Enterococos, sobre todo en el tercer sexenio (10.8%, 9.3% y 17.6%).

Respecto al perfil ecocardiográfico, se registra un mayor porcentaje de vegetaciones (83.7%, 82.1% y 92%) y abscesos (12%, 13.1% y 20.6%).

Aunque no de forma significativa, también se ha visto aumentado el porcentaje de insuficiencia cardíaca y shock séptico, sobre todo en el tercer sexenio.

El número de intervenciones quirúrgicas también ha aumentado aunque no significativamente.

Sin embargo, no se detectaron cambios significativos en la insuficiencia renal durante el ingreso o la localización valvular de la endocarditis.

La mortalidad a lo largo del tiempo no ha sufrido cambios significativos observando un 31.1% en el primer sexenio, un 28.1% en el segundo y un 30.7% en el tercer sexenio.

	1997- 2002 N=259	2003-2008 N=335	2009-2014 N=375	Total N=969	P*	P**
Sexo, Hombre	170 (65,6%)	211 (63,0%)	247 (65,9%)	628 (64,8%)	0.878	0.952
Edad, años	59.1±14.9 20-88	63.9±14.3 20-93	66.9±13.5 22-95	63.8±14.5 20-95	<0.001	<0.001
Referido	101 (39,8%)	148 (46,0%)	203 (54,4%)	452 (47,6%)	<0.001	<0.001
Nosocomial	68 (26,3%)	97 (29,0%)	84 (22,4%)	249 (25,7%)	0.205	0.264
Enfermedad subyacente						
Enf. DM	36 (14,0%)	85 (25,5%)	97 (25,9%)	218 (22,6%)	0.001	<0.001
Enf. Cancer	17 (6,6%)	37 (11,1%)	45 (12,0%)	99 (10,2%)	0.034	0.024
Enf. Anemia Crónica	30 (11,6%)	79 (23,7%)	99 (26,4%)	208 (21,5%)	<0.001	<0.001
Enf. IRC	20 (7,7%)	43 (13,0%)	67 (17,9%)	130 (13,5%)	<0.001	<0.001
Inicio <15 días	113 (43,8%)	152 (45,4%)	181 (48,4%)	446 (46,1%)	0.242	0.255
BAV	23 (9,1%)	23 (7,0%)	42 (11,6%)	88 (9,3%)	0.215	0.319
Microrganismo						
Estrep. Bovis	11 (4,2%)	15 (4,5%)	21 (5,6%)	47 (4,9%)	0.414	0.444
Estrep. Viridans	42 (16,2%)	46 (13,7%)	59 (15,7%)	147 (15,2%)	0.947	0.870
Enterococo	28 (10,8%)	31 (9,3%)	66 (17,6%)	125 (12,9%)	0.006	0.018
Estaf. Aureus	46 (17,8%)	72 (21,5%)	73 (19,5%)	191 (19,7%)	0.677	0.589
Estaf. Coagulasa Neg	55 (21,2%)	58 (17,3%)	72 (19,2%)	185 (19,1%)	0.599	0.529
Hallazgos ecocardiográficos						
Multivalvular	62 (23,9%)	50 (14,9%)	91 (24,3%)	203 (20,9%)	0.643	0.924
Protésica	107 (41,3%)	130 (38,8%)	140 (37,3%)	377 (38,9%)	0.318	0.312
Vao	93 (35,9%)	113 (33,7%)	141 (37,6%)	347 (35,8%)	0.598	0.664
V. Mitral	107 (41,3%)	127 (37,9%)	152 (40,5%)	386 (39,8%)	0.921	0.844
Prot Ao	55 (21,2%)	65 (19,4%)	85 (22,7%)	205 (21,2%)	0.592	0.669
Prot. Mitral	64 (24,7%)	78 (23,3%)	72 (19,2%)	214 (22,1%)	0.088	0.097
ECO Vegetación	216 (83,7%)	275 (82,1%)	343 (92,0%)	834 (86,3%)	0.001	0.001
ECO Absceso	31 (12,0%)	44 (13,1%)	77 (20,6%)	152 (15,7%)	0.002	0.005
ECO Insuficiencia	184 (71,3%)	223 (66,6%)	269 (72,1%)	676 (70,0%)	0.691	0.826
Manifestaciones clínicas						
Emb sistémica	75 (29,2%)	89 (26,7%)	122 (32,5%)	286 (29,6%)	0.289	0.372
IC	149 (58,0%)	188 (56,5%)	233 (62,1%)	570 (59,1%)	0.242	0.294
IR	113 (44,0%)	117 (35,1%)	168 (44,8%)	398 (41,2%)	0.605	0.836
Shock	35 (13,6%)	50 (15,0%)	65 (17,3%)	150 (15,5%)	0.196	0.208
ACVA	53 (20,6%)	55 (16,5%)	62 (16,5%)	170 (17,6%)	0.213	0.191
Infección persistente	79 (30,5%)	99 (29,6%)	103 (27,5%)	281 (29,0%)	0.394	0.406
Cirugía	149 (57,5%)	205 (61,2%)	236 (63,1%)	590 (61,0%)	0.164	0.158
Muerte Ingreso	81 (31,3%)	94 (28,1%)	115 (30,7%)	290 (29,9%)	0.950	0.871

Datos expresados como n (%). Edad: media ± desviación estándar (mínimo-máximo)

DM: Diabetes melitus; IRC: Insuficiencia renal crónica; BAV: Bloqueo auriculoventricular; ECO:

Ecocardiograma; IC: Insuficiencia cardiaca; IR: Insuficiencia renal; ACVA: Accidente cerebrovascular

* Test χ^2 de tendencia lineal o ANOVA con contraste lineal, contrasta los tres sexenios

** Test χ^2 , Fisher para tablas 2x2 o t Student, contrasta primer y tercer sexenio

Tabla 1. Características de los pacientes en los tres sexenios.

5.2. Predictores de mortalidad en el primer sexenio y aplicación del modelo ajustado en el segundo y tercer sexenio

5.2.1. Variables recogidas y mortalidad hospitalaria

En la Tabla 2 se observa que la edad y el sexo se asocian con la mortalidad hospitalaria, de forma que en esta patología el porcentaje de hombres en los pacientes que fallecen es significativamente inferior al observado en los pacientes que sobreviven (54.3% vs 70.8%). La edad media en los pacientes fallecidos es superior (62.8 vs 57.5 años).

El porcentaje de cáncer en los pacientes que fallecen es cuatro veces superior al de los pacientes que sobreviven.

En el perfil microbiológico se observan diferencias significativas en el estreptococo viridans (21.3% vs 4.9%) y el estafilococo aureus (11.8% vs 30.9%).

Los hallazgos ecocardiográficos mostraron un mayor porcentaje de vegetaciones en el grupo de pacientes que fallecieron (80.2% vs 91.4%) y un menor porcentaje de estenosis moderada-severa (75.7% vs 61.7%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se pone de manifiesto que existe una clara asociación entre estas variables y la mortalidad, todas mostraron un mayor porcentaje en el grupo de pacientes fallecidos (p valor <0.001) y solo la embolia sistémica y el ACV no alcanzaron significación estadística.

La cirugía también se asocia con la mortalidad durante el ingreso de forma significativa, el porcentaje de cirugía en los pacientes que sobrevivieron es significativamente mayor (61.8% vs 48.1%).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la localización valvular de la endocarditis.

	Muerte ingreso NO N=178	Muerte ingreso SI N=81	Total N=259	P
Sexo, Hombre	126 (70,8%)	44 (54,3%)	170 (65,6%)	0.010
Edad, años	57.5±15.3	62.8±13.4	59.2±14.9	0.007
	20-88	21-84	20-88	
Referido	70 (40,2%)	31 (38,8%)	101 (39,8%)	0.823
Nosocomial	42 (23,6%)	26 (32,1%)	68 (26,3%)	0.149
Enfermedad subyacente				
Enf. DM	20 (11,3%)	16 (19,8%)	36 (14,0%)	0.069
Enf. Cancer	7 (4,0%)	10 (12,3%)	17 (6,6%)	0.012
Enf. Anemia Cronica	17 (9,6%)	13 (16,0%)	30 (11,6%)	0.134
Enf. IRC	12 (6,7%)	8 (9,9%)	20 (7,7%)	0.381
Inicio <15 días	71 (39,9%)	42 (52,5%)	113 (43,8%)	0.059
BAV	14 (8,1%)	9 (11,2%)	23 (9,1%)	0.417
Microorganismo				
Estrep. Bovis	9 (5,1%)	2 (2,5%)	11 (4,2%)	0.511
Estrep. Viridans	38 (21,3%)	4 (4,9%)	42 (16,2%)	0.001
Enterococo	19 (10,7%)	9 (11,1%)	28 (10,8%)	0.916
Estaf. Aureus	21 (11,8%)	25 (30,9%)	46 (17,8%)	<0.001
Estaf. Coagulasa Neg	38 (21,3%)	17 (21,0%)	55 (21,2%)	0.948
Hallazgos ecocardiográficos				
Multivalvular	42 (23,6%)	20 (24,7%)	62 (23,9%)	0.848
Protésica	69 (38,8%)	38 (46,9%)	107 (41,3%)	0.217
V.Ao	69 (38,8%)	24 (29,6%)	93 (35,9%)	0.155
V. Mitral	75 (42,1%)	32 (39,5%)	107 (41,3%)	0.690
Prot Ao	33 (18,5%)	22 (27,2%)	55 (21,2%)	0.116
Prot. Mitral	42 (23,6%)	22 (27,2%)	64 (24,7%)	0.437
ECO Vegetación	142 (80,2%)	74 (91,4%)	216 (83,7%)	0.025
ECO CPA	45 (25,4%)	25 (30,9%)	70 (27,1%)	0.362
ECO Insuficiencia	134 (75,7%)	50 (61,7%)	184 (71,3%)	0.021
Manifestaciones clínicas				
Emb sistémica	49 (27,7%)	26 (32,5%)	75 (29,2%)	0.432
IC	89 (50,3%)	60 (75,0%)	149 (58,0%)	<0.001
IR	60 (33,9%)	53 (66,2%)	113 (44,0%)	<0.001
Shock	6 (3,4%)	29 (36,2%)	35 (13,6%)	<0.001
ACVA	33 (18,6%)	20 (25,0%)	53 (20,6%)	0.244
Infección persistente	39 (21,9%)	40 (49,4%)	79 (30,5%)	<0.001
Cirugía	110 (61,8%)	39 (48,1%)	149 (57,5%)	0.039

Datos expresados como n (%). Edad: media ± desviación estándar (mínimo-máximo)

Test χ^2 , Fisher para tablas 2x2 o t Student

DM: Diabetes melitus; IRC: Insuficiencia renal crónica; BAV: Bloqueo auriculoventricular; ECO: Ecocardiograma; IC: Insuficiencia cardiaca; IR: Insuficiencia renal; ACVA: Accidente cerebrovascular

Tabla 2. Análisis de las variables recogidas y la mortalidad hospitalaria en el primer sexenio.

5.2.2. Modelo de regresión logística para detectar los predictores de mortalidad durante el ingreso en primer sexenio

Según criterios clínicos y con la limitación del número de muertes en este grupo (81 casos), se seleccionaron 9 variables para construir un modelo de regresión logística que estimara la probabilidad de muerte hospitalaria en el primer sexenio. Se incluyeron aquellas variables con sentido clínico que además habían mostrado mayor asociación con la variable respuesta.

Previamente se transformó la variable edad (EdadT) según intervalos (20,35]; (35, 45]; (45, 55]; (55, 65]; (65, 75]; (75, 95], manteniendo su carácter numérico. De esta manera la variable tiene una interpretación clínica con más sentido que si se evalúa año a año.

Las variables candidatas a formar parte del modelo de regresión logística en el primer sexenio fueron: EdadT, sexo, Estrep. viridans, Estaf. aureus, ECO vegetación, insuficiencia cardiaca (IC), insuficiencia renal (IR), infección persistente y cirugía. Mediante un proceso de selección de variables stepwise hacia delante se mantuvieron en el modelo 7 de ellas (sexo y cirugía no entraron en el modelo en ningún momento).

Para evitar perder información aportada por alguna de las variables inicialmente no incluidas, se contemplaron nuevos modelos que incluyeran el resto de variables que en el análisis bivariado habían obtenido un nivel de significación con la variable respuesta inferior a 0.20. Se evaluaron los modelos ajustados por las siete variables del modelo encontrado y cada una de estas variables. Ninguna de estas variables se mantuvo en el modelo obtenido anteriormente.

En un segundo paso se analizaron las posibles interacciones entre las variables del modelo. Se encontró que existía interacción entre la edad y la insuficiencia cardiaca pero no se observó una mejora significativa en el ajuste global del modelo sin interacción.

El modelo final ajustado para predecir la mortalidad hospitalaria es el que aparece recogido en la Tabla 3.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
EdadT	,243	,116	4,354	1	,037	1,275	1,015	1,602
Est. viridans	-1,152	,580	3,946	1	,047	,316	,101	,985
Estaf. aureus	,883	,399	4,888	1	,027	2,419	1,105	5,292
ECO Vegetación	1,265	,495	6,531	1	,011	3,542	1,343	9,343
Infección persistente	,851	,334	6,486	1	,011	2,343	1,217	4,512
IC	1,135	,348	10,642	1	,001	3,110	1,573	6,148
IR	,698	,322	4,688	1	,030	2,009	1,068	3,779
Constante	-4,273	,781	29,965	1	,000	,014		

Tabla 3. Modelo ajustado para predecir la mortalidad hospitalaria en los pacientes del primer sexenio.

La reproducibilidad del modelo se evaluó mediante técnicas de remuestreo, validación cruzada y bootstrap, obteniendo una proporción esperada de mortalidad de 0.3146 y 0.3125 respectivamente, siendo la proporción real en la muestra 0.3130. El ajuste del modelo se examinó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, $p=0.599$, y la discriminación mediante el área bajo la curva ROC. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.805 IC 95% (0.751, 0.860). Por todo lo anterior podemos concluir que nuestro modelo es válido, discrimina bien y está correctamente calibrado.

Aunque el objetivo principal del estudio es la predicción, se observó que en todos los modelos evaluados existía una estabilidad de las estimaciones.

El modelo obtenido tiene una clara interpretación clínica, la *odds ratio (OR)* ajustada de muerte hospitalaria en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda es doble si el paciente presenta insuficiencia renal.

Los pacientes con *Estafilococo aureus* o signos de infección tienen una *OR* dos veces y media superior que los pacientes sin estas características.

En el caso de pacientes con insuficiencia cardiaca la *OR* aumenta a tres y a tres y media en aquellos que tienen vegetación.

Los pacientes con *Streptococo viridans* tienen una *OR* de 0.316 respecto a los que no presentan este microorganismo.

Además, la *OR* de muerte durante el ingreso por cada unidad que aumenta la edad (cambio de década) es de 1.275 (1.015, 1.602).

Como se ha indicado previamente, todas las *odds ratio* son ajustadas, esto es, siempre y cuando el resto de variables ajustadas en el modelo se mantienen constantes.

5.2.3. Aplicación del modelo ajustado en los dos sexenios posteriores

El modelo ajustado en el apartado anterior sobre los casos del primer sexenio, lo valoramos en los dos grupos de pacientes siguientes, segundo y tercer sexenio. Obtuvimos una estimación de las proporciones esperadas de mortalidad hospitalaria de 0.323, IC 95% (0.298, 0.347) y 0.364, IC 95% (0.341, 0.388) respectivamente. Cuando la proporción real de mortalidad hospitalaria en cada grupo es de 0.281 y 0.307 respectivamente. La Figura 2 muestra la proporción de mortalidad hospitalaria observada y esperada en cada uno de los sexenios.

La mortalidad real observada se mantiene en los tres sexenios aunque el modelo ajustado en el primer sexenio pronostica un aumento de la misma; además se observa que los intervalos de confianza estimados para cada periodo no contienen el valor real de la mortalidad.

A la vista de estos resultados se infiere que las características epidemiológicas de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda están cambiando y ahora son pacientes más graves.

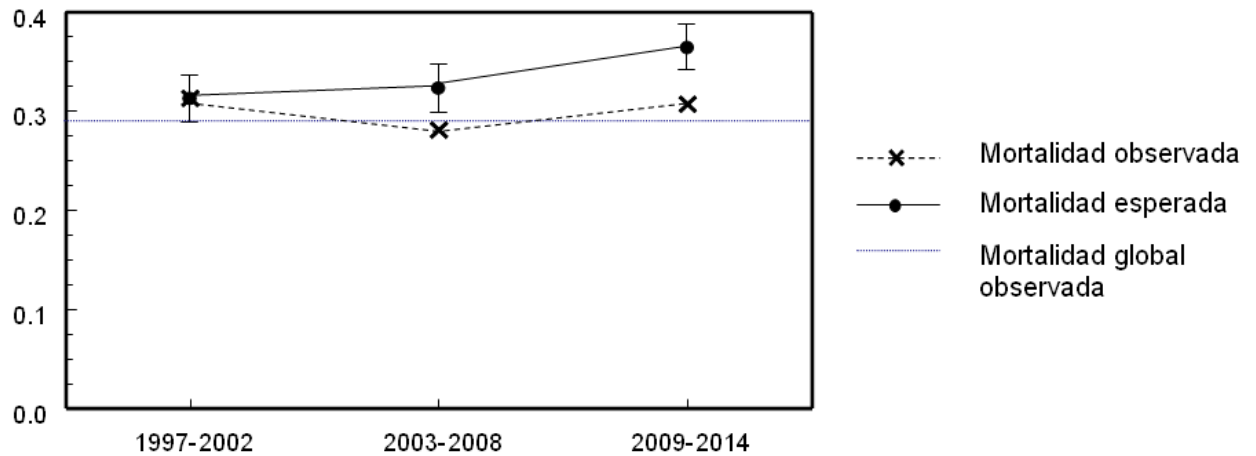


Figura 2. Proporción de mortalidad observada y esperada en cada sexenio según el modelo ajustado en el primer sexenio.

5.3. Evaluación del tiempo como predictor de la mortalidad incluyendo la complejidad de los pacientes como una única variable construida a partir del modelo encontrado en el primer sexenio

A partir del modelo ajustado en el primer sexenio, se construye una variable nueva (Complejidad) que recoge la complejidad de los pacientes como combinación de todas las variables incluidas en el modelo ajustado a partir de los coeficientes estimados.

$$\text{Complejidad} = 0.243 * \text{EdadT} - 1.152 * \text{Est. viridans} + 0.883 * \text{Estaf. aureus} + 1.265 * \text{ECO Vegetación} + 0.851 * \text{Infección persistente} + 1.135 * \text{IC} + 0.698 * \text{IR}.$$

Esta variable es en realidad el predictor lineal estimado, a falta de la ordenada en el origen, con el modelo logístico ajustado previamente.

Considerando el conjunto global de pacientes, se introduce esta variable en un modelo de regresión logística junto con el tiempo, medido en años (AñoIngreso), para ver la influencia que tiene el tiempo en la mortalidad.

El modelo que obtenido es el que se muestra en la Tabla 4.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
AñoIngreso	-,032	,015	4,328	1	,037	,968	,939	,998
Complejidad	,951	,076	154,607	1	,000	2,588	2,228	3,007
Constante	-3,978	,324	150,592	1	,000	,019		

Tabla 4. Modelo ajustado para predecir la mortalidad hospitalaria en el grupo global de pacientes incluyendo como variables explicativas el año de ingreso y la complejidad de cada paciente.

El efecto del tiempo es significativo. Ajustado por la complejidad, el modelo predice una disminución significativa de la mortalidad con el paso del tiempo.

A partir del modelo, se estima en 0.825 (0.692, 0.985) la *odds ratio* ajustada por complejidad para un cambio en el tiempo de 6 años y la mortalidad hospitalaria. La *odds ratio* ajustada cuando el cambio es de 12 años se estima en 0.681 (0.479, 0.969).

Según el modelo ajustado, las proporciones esperadas de muerte hospitalaria a 6 y 12 años son 0.2676 (0.2549, 0.2802) y 0.2385 (0.2266, 0.2504) respectivamente. Esto supone que la mortalidad se reduce en términos absolutos, en un 3% a los 6 años y en un 7% a los 12 años, siendo esta reducción significativa.

En este punto se consideró construir esta nueva variable a partir de un análisis de componentes principales (ACP). Pero dado que las variables a partir de la cual se construía no estaban muy correlacionadas (máxima correlación entre parejas de variables igual a 0.198) obtuvimos que las 5 primeras componentes principales no alcanzaban ni el 80% de la variabilidad total. Por este motivo se decidió construir la variable directamente a partir de los coeficientes obtenidos en el modelo ajustado en el primer sexenio. Los resultados del ACP están recogidos en el Anexo 4.

5.4. Índice de propensión. Búsqueda de pacientes comparables en el primer y tercer sexenio

En este estudio se desea conocer el efecto del tiempo, recogido en la variable GpSexenio, sobre la mortalidad hospitalaria.

Como se trata de un estudio observacional y se ha observado que existen diferencias entre los sexenios en varias de las variables recogidas, la estimación del efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria puede verse influenciada por estas covariables, produciendo un sesgo de confusión. Para corregirlo se utilizará la técnica del índice de propensión, obtenido mediante regresión logística y método de emparejamiento 1:1 mediante *caliper*. Todas las funciones utilizadas pertenecen a la librería de R *nonrandom* (Stampf, 2014).

Se seleccionan los pacientes incluidos en el primer y tercer sexenio. El índice de propensión es estimado mediante regresión logística incluyendo como variable respuesta el grupo al que pertenecen los pacientes y como variables explicativas las variables en las que encontramos diferencias significativas entre los dos sexenios: EdadT, Referido, Cáncer, Diabetes, Anemia, IRC, Enterococo, ECOVegetación y ECOabsceso Además se considera la variable Cirugía porque tiene probada influencia en el pronóstico (Hill *et al*, 2007; Chu *et al*, 2015). Se utiliza la función *pscore()* a la cual se le introduce como argumento el modelo de regresión logística con las variables previamente descritas y cuyo resultado es un vector con las puntuaciones de propensión (*ps*).

La Figura 3 representa la distribución del índice de propensión estimado en cada sexenio. Se observa que existe diferencia entre ambos sexenios lo que puede inducir un sesgo en la comparación de la mortalidad en ambos sexenios.

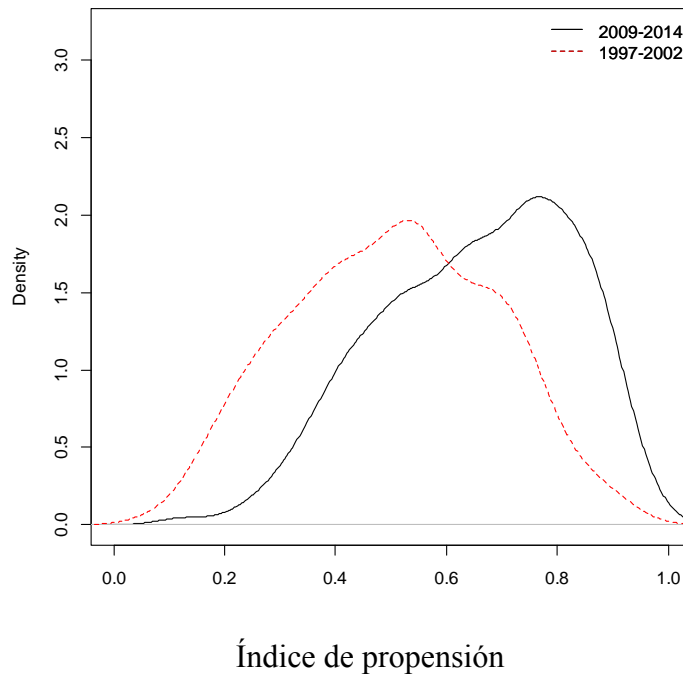


Figura 3. Densidad del índice de propensión estimado en cada sexenio.

Se pretende reducir este sesgo de selección utilizando emparejamiento 1:1 mediante *caliper*, emparejando cada paciente del primer sexenio con un paciente del tercer sexenio y se descartan aquellos que queden desparejados.

Utilizando la función `ps.match()` de R, ver Figura 4, se emparejan los individuos de ambos grupos. Esta función recibe como argumentos la función `pscore()`, una semilla para que empiece a emparejar por un individuo y hacer el análisis reproducible y un valor x fijo en función del cual se construye el *caliper* o diferencia máxima asumible entre los índices de propensión de cada pareja. [$caliper = x * sd(\log(ps/(1 - ps)))$]. Se elige un *caliper* igual a 0.01 veces la desviación estándar del logit del índice de propensión. (Lunt, 2014; Austin, 2009; Austin, 2011).

La función nos da el número de parejas formadas, el número de individuos descartados en cada grupo y un indicador de cada pareja o de si el individuo no ha sido emparejado.

Función *pscore()*

Caliper=0.009

Emparejamiento 1:1

Nº de pacientes del primer sexenio	254*
Nº de pacientes del tercer sexenio	369*
Nº de pacientes del primer sexenio emparejados	197
Nº de pacientes en tercer sexenio emparejados	197
Nº de pacientes descartados	229

* Cinco y seis pacientes del primer y tercer sexenio, respectivamente, se eliminaron para este análisis por contener algún valor perdido de alguna de las variables utilizadas para la estimación del índice de propensión

Figura 4. Emparejamiento entre los casos del primer y tercer sexenio según su índice de propensión.

En este proceso se consiguieron emparejar 197 individuos de cada grupo (sexenios primero y tercero), quedando descartados el resto de los individuos, 57 en el primer sexenio y 172 en el tercer sexenio.

Para determinar si el emparejamiento realizado es útil se debe comprobar si las covariables tras el emparejamiento están balanceadas, es decir, comprobar si la diferencia media estandarizada para cada covariable es inferior a un umbral de equilibrio. Para este estudio se establece 10 como punto límite.

Esta información se obtiene utilizando la función de R *ps.balance()* a la cual hay que proporcionar como argumentos el objeto obtenido en la función anterior, *ps.match()*, la variable tratamiento (GpSexenio), las covariables utilizadas en el emparejamiento, el método de balance (diferencias estandarizadas) y el punto de equilibrio, 10 en este caso, para valorar si las diferencias estandarizadas están o no balanceadas. Los resultados son los que se observan en la Figura 5.


```

Summary of balance check:

                before: no balance (0) before: balance (1)
after: no balance (0)                0                0
after: balance (1)                   10               0

Covariates not completely tested: ---

Detailed balance check (overall):

                EdadT Referido Diabetes IRC Anemia Cáncer Enterococo ECOVeg ECOabsceso Cirugia
table.before    0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0
table.after     1      1      1      1      1      1      1      1      1      1      1

Detailed balance check:
[Standardized differences (cut point: 10)]

Before    EdadT Referido Diabetes    IRC Anemia Cáncer Enterococo ECOVeg ECOabsceso Cirugia
-----    -----
After     2.241  1.016  7.887  3.44  2.952  0      0      3.44  2.866  3.125

-----    -----
Scale     num    cat    cat    cat    cat    cat    cat    cat    cat    cat

```

Figura 5. Balance del emparejamiento.

Examinando las diferencias estandarizadas se observa que a este nivel, antes del emparejamiento ninguna de las diez variables estaban balanceadas entre los grupos y que después del mismo todas están balanceadas. Las diferencias estandarizadas se han visto considerablemente reducidas oscilando entre 0 y 7.897, por lo que se puede considerar que el emparejamiento es adecuado.

La Figura 6 nos muestra las diferencias estandarizadas anteriormente estimadas. Para construir este gráfico se utiliza la función *plot.stdf()* de R.

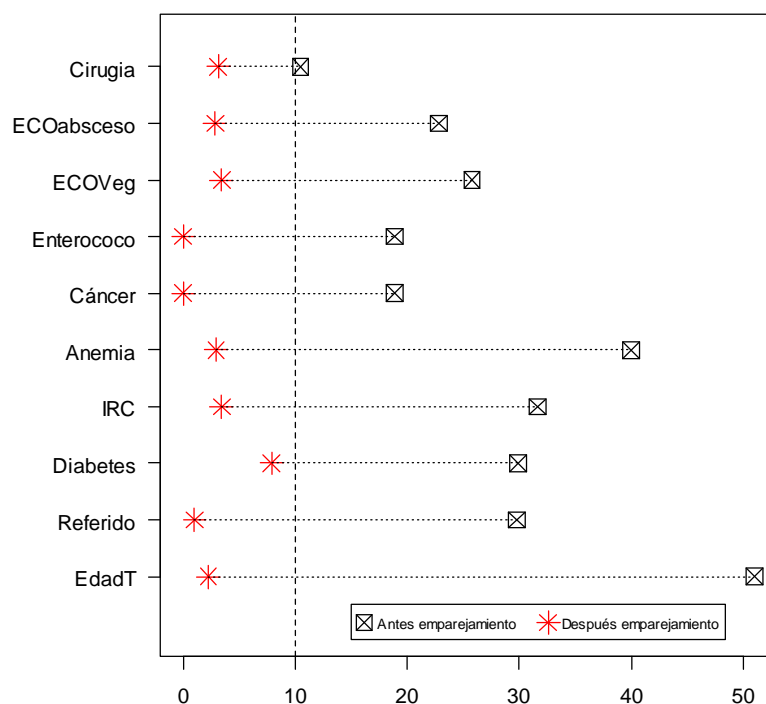


Figura 6. Diferencias estandarizadas de las covariables antes y después del emparejamiento.

Se observa que tras el emparejamiento las diferencias estandarizadas para cada variable han disminuido y se encuentran más próximas a 0.

Representando ahora la distribución del índice de propensión en ambos grupos tras el emparejamiento, ver Figura 7, se puede apreciar cómo se ha reducido la diferencia que existía en la distribución entre el primer y tercer sexenio.

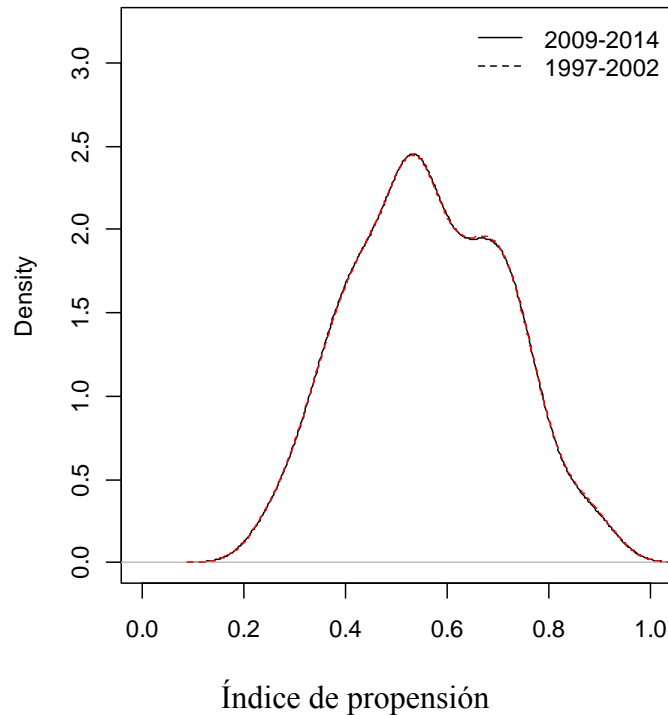


Figura 7. Densidad del índice de propensión estimado en cada sexenio tras el emparejamiento.

Con la función *ps.estimate()* de R se estima el efecto del tiempo sobre la mortalidad antes y después del emparejamiento. Tras el emparejamiento, el efecto es estimado sin ajustar y ajustado por las covariables incluidas en el modelo ajustado para estimar el índice de propensión. La función recibe como argumentos el resultado de la función *ps.match()* que le indica cuales son los individuos emparejados, la variable respuesta (MuerteIngreso), la variable tratamiento (GpSexenio), la familia de regresión y el modelo ajustado por las covariables.

Como resultado, esta función estima el efecto del tiempo sobre la mortalidad medido por *OR* de tres formas diferentes. 1) En el conjunto global de pacientes, estima la *OR* cruda, calculada a partir de la tabla 2x2 de la variable tratamiento (GpSexenio) y la variable respuesta (MuerteIngreso); 2) En el conjunto de pacientes emparejados, estima la *OR* cruda calculada a partir de tabla 2x2 de MuerteIngreso y GpSexenio; 3) En el conjunto de pacientes emparejados, estima la *OR* ajustada en el modelo que incluye mismas covariables introducidas en el modelo que estimó el índice de propensión.

```

Effect estimation for treatment/exposure on outcome

Treatment/exposure: GpSexenios
Outcome: MuerteIngreso
Effect measure: odds ratio ('or')

```

Table of effect estimates:

	or	SE[log[or]]	[95%-CI[or]]
	-----	-----	-----
Crude	0.948	0.1763	[0.671,1.339]
Matching			
Unadjusted	0.568	0.2238	[0.366,0.881]
Adjusted	0.527	0.2367	[0.331,0.838]

Figura 8. Estimación del efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria.

Como muestra la Figura 8, antes del emparejamiento, no se observa una diferencia significativa en la probabilidad de muerte entre el primer y el tercer sexenio (*OR* cruda de 0.948 con un IC del 95%: (0.671, 1.339)).

Una vez aplicado el emparejamiento, para reducir el posible sesgo de confusión y selección, se aprecia una reducción significativa de la probabilidad de muerte hospitalaria al pasar del primero al tercer sexenio, con una *OR* no ajustada de 0.568, y un IC del 95% (0.366, 0.881).

Tras el emparejamiento y ajustando por las covariables, se observa una reducción aún mayor en la probabilidad de muerte hospitalaria en el tercer sexenio, con una *OR* ajustada de 0.527, IC del 95% (0.331, 0.838).

Podemos concluir por tanto que, en igualdad de condiciones de los pacientes, la probabilidad de mortalidad hospitalaria en el último sexenio es significativamente inferior a la del primer sexenio.

La Tabla 5 recoge los valores de todas las variables estudiadas en los dos grupos de pacientes emparejados. Se observa un descenso significativo de la mortalidad hospitalaria en el tercer sexenio respecto al primero (0.355 vs 0.240, $p=0.018$).

En las variables estudiadas no existen diferencias significativas entre los pacientes de ambos grupos salvo en la variable endocarditis protésica. Esta menor proporción de endocarditis protésicas en el tercer sexenio no justifica el descenso de la mortalidad ya

que, analizados solo los casos de endocarditis protésicas en ambos grupos, se obtiene que la mortalidad en el primer sexenio es 0.405 frente a 0.387 en el tercero, $p=0.829$.

A la vista de estos datos se puede decir que en igualdad de condiciones la mortalidad ahora, en el tercer sexenio, es menor y esto puede ser debido en gran medida a los avances de las técnicas diagnósticas y terapéuticas.

	1997- 2002 N=197	2009-2014 N=197	Total N=394	P*
Sexo, Hombre	126 (64,0%)	134 (68,0%)	260 (66,0%)	0.456
Edad, años	62.3±12.9	62.1±14.4	62.2±13.7	0.869
Referido	94 (47,7%)	95 (48,2%)	189 (48,0%)	0.999
Nosocomial	56 (28,4%)	41 (20,8%)	97 (24,6%)	0.105
Enfermedad subyacente				
Enf. DM	33 (16,8%)	39 (19,8%)	72 (18,3%)	0.441
Enf. Cancer	14 (7,1%)	14 (7,1%)	28 (7,1%)	0.999
Enf. Anemia Crónica	26 (13,2%)	28 (14,2%)	54 (13,7%)	0.856
Enf. IRC	18 (9,1%)	20 (10,2%)	38 (9,6%)	0.856
Inicio <15 días	86 (43,9%)	96 (49,0%)	182 (46,4%)	0.326
BAV	20 (10,4%)	24 (12,7%)	44 (11,5%)	0.743
Microorganismo				
Estrep. Bovis	10 (5,1%)	11 (5,6%)	21 (5,3%)	0.999
Estrep. Viridans	28 (14,2%)	39 (19,8%)	67 (17,0%)	0.177
Enterococo	23 (11,7%)	23 (11,7%)	46 (11,7%)	0.999
Estaf. Aureus	36 (18,3%)	38 (19,3%)	74 (18,8%)	0.899
Estaf. Coagulasa Neg	42 (21,3%)	32 (16,2%)	74 (18,8%)	0.229
Hallazgos ecocardiográficos				
Multivalvular	51 (25,9%)	39 (19,8%)	90 (22,8%)	0.182
Vao	64 (32,5%)	74 (37,6%)	138 (35,0%)	0.320
Protésica	84 (42,6%)	62 (31,5%)	146 (37,1%)	0.033
V. Mitral	87 (44,2%)	82 (41,6%)	169 (42,9%)	0.699
Prot Ao	47 (23,9%)	34 (17,3%)	81 (20,6%)	0.460
Prot. Mitral	48 (24,4%)	37 (18,8%)	85 (21,6%)	0.248
ECO Vegetaciones	179 (90,9%)	177 (89,8%)	356 (90,4%)	0.839
ECO Absceso	30 (15,2%)	28 (14,2%)	58 (14,7%)	0.871
ECO Insuficiencia	142 (72,1%)	142 (72,1%)	284 (72,1%)	0.999
Manifestaciones clínicas				
Emb sistémica	52 (26,5%)	64 (32,5%)	116 (29,5%)	0.224
IC	115 (58,7%)	117 (59,4%)	232 (59,0%)	0.920
IR	94 (48,0%)	82 (41,6%)	176 (44,8%)	0.228
Shock	24 (12,2%)	36 (18,3%)	60 (15,3%)	0.119
ACVA	41 (20,9%)	37 (18,8%)	78 (19,8%)	0.712
Infección persistente	59 (29,9%)	50 (25,4%)	109 (27,7%)	0.368
Cirugía	122 (61,9%)	119 (60,4%)	241 (61,2%)	0.804
Muerte Ingreso	70 (35,5%)	47 (23,9%)	117 (29,7%)	0.018

Datos expresados como n (%). Edad: media ± desviación estándar (mínimo-máximo)

* Test McNemar o t Student muestras relacionadas, contrasta primer y tercer sexenio

DM: Diabetes melitus; IRC: Insuficiencia renal crónica; BAV: Bloqueo auriculoventricular; ECO: Ecocardiograma; IC: Insuficiencia cardiaca; IR: Insuficiencia renal; ACVA: Accidente cerebrovascular

Tabla 5. Características de los pacientes emparejados.

Tras el emparejamiento y el estudio de los casos emparejados, una pregunta que surge es ¿Qué ocurre con los casos descartados en el emparejamiento?.

La representación gráfica de la densidad del índice de propensión estimado en cada grupo de pacientes descartados en el emparejamiento, Figura 9, da una idea clara de las diferencias existentes entre estos dos grupos.

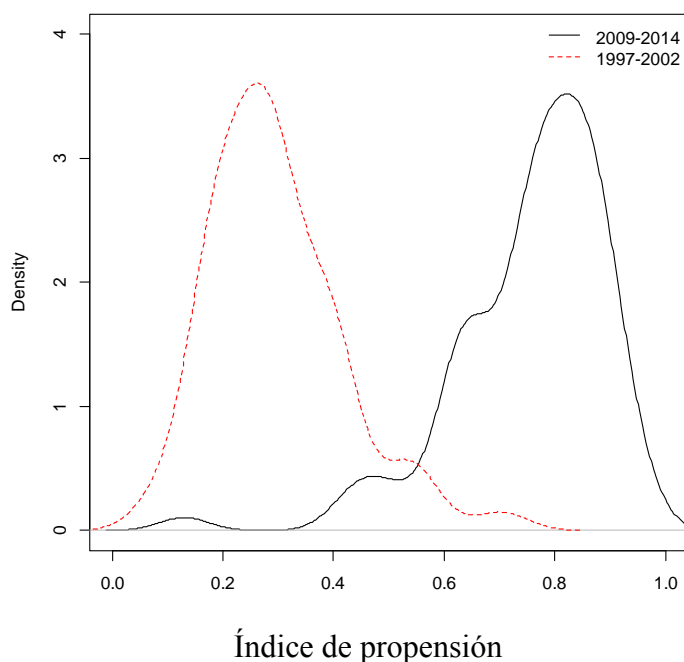


Figura 9. Densidad del índice de propensión estimado en cada sexenio de los NO emparejados.

La Tabla 6 muestra que respecto a los factores predictores de muerte hospitalaria encontrados en el primer sexenio, los pacientes del tercer sexenio tienen peor pronóstico.

De forma significativa, los pacientes del tercer sexenio son más mayores (72.2 vs 49.4 años), tienen mayor porcentaje de vegetaciones (94.2% vs 57.9%) e insuficiencia renal (48.3% vs 31.6%) y hay un menor porcentaje de endocarditis causadas por *Estrep. Viridans* (11% vs 24.6%) que en los pacientes diagnosticados en el primer sexenio.

Aunque no de forma significativa, también se aprecia un mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca (65.1% vs 56.1%) y de endocarditis causadas por *Estaf. Aureus* (19.8% vs 14%) en los pacientes del tercer sexenio. Todo esto apunta a que la mortalidad hospitalaria en el tercer sexenio sea mayor.

	1997- 2002 N=57	2009-2014 N=172	Total N=229	P*
Sexo, Hombre	42 (73,7%)	109 (63,4%)	151 (65,9%)	0.155
Edad, años	49.4±16.2	72.2±10.1	66.5±15.5	<0.001
Referido	7 (12,3%)	106 (61,6%)	113 (49,3%)	<0.001
Nosocomial	9 (15,8%)	41 (23,8%)	50 (21,8%)	0.202
Enfermedad subyacente				
Enf. DM	3 (5,3%)	57 (33,1%)	60 (26,2%)	<0.001
Enf. Cancer	3 (5,3%)	31 (18,0%)	34 (14,8%)	0.019
Enf. Anemia Crónica	3 (5,3%)	71 (41,3%)	74 (32,3%)	<0.001
Enf. IRC	1 (1,8%)	46 (26,7%)	47 (20,5%)	<0.001
Inicio <15 días	26 (45,6%)	81 (47,1%)	107 (46,7%)	0.846
BAV	3 (5,4%)	18 (10,8%)	21 (9,4%)	0.229
Microorganismo				
Estrep. Bovis	1 (1,8%)	10 (5,8%)	11 (4,8%)	0.300
Estrep. Viridans	14 (24,6%)	19 (11,0%)	33 (14,4%)	0.012
Enterococo	5 (8,8%)	42 (24,4%)	47 (20,5%)	0.011
Estaf. Aureus	8 (14,0%)	34 (19,8%)	42 (18,3%)	0.332
Estaf. Coagulasa Neg	9 (15,8%)	39 (22,7%)	48 (21,0%)	0.268
Hallazgos ecocardiográficos				
Multivalvular	10 (17,5%)	50 (29,1%)	60 (26,2%)	0.086
Protésica	19 (33,3%)	76 (44,2%)	95 (41,5%)	0.150
Vao	29 (50,9%)	66 (38,4%)	95 (41,5%)	0.097
V. Mitral	19 (33,3%)	66 (38,4%)	85 (37,1%)	0.495
Prot Ao	6 (10,5%)	50 (29,1%)	56 (24,5%)	0.005
Prot. Mitral	12 (22,8%)	34 (19,8%)	47 (20,5%)	0.622
ECO Vegetaciones	33 (57,9%)	162 (94,2%)	195 (85,2%)	<0.001
ECO Absceso	1 (1,8%)	48 (27,9%)	49 (21,4%)	<0.001
ECO Insuficiencia	41 (71,9%)	126 (73,3%)	167 (72,9%)	0.845
Manifestaciones clínicas				
Emb sistémica	22 (38,6%)	55 (32,0%)	77 (33,6%)	0.359
IC	32 (56,1%)	112 (65,1%)	144 (62,9%)	0.224
IR	18 (31,6%)	83 (48,3%)	101 (44,1%)	0.028
Shock	10 (17,5%)	29 (16,9%)	39 (17,0%)	0.905
ACVA	11 (19,3%)	24 (14,0%)	35 (15,3%)	0.331
Infección persistente	18 (31,6%)	50 (29,1%)	68 (29,7%)	0.719
Cirugía	24 (42,1%)	112 (65,1%)	136 (59,4%)	0.002
Muerte Ingreso	10 (17,5%)	65 (37,8%)	75 (32,8%)	0.005

Datos expresados como n (%). Edad: media ± desviación estándar (mínimo-máximo)

* Test χ^2 , Fisher para tablas 2x2 o t Student, contrasta primer y tercer sexenio

DM: Diabetes melitus; IRC: Insuficiencia renal crónica; BAV: Bloqueo auriculoventricular; ECO: Ecocardiograma; IC: Insuficiencia cardiaca; IR: Insuficiencia renal; ACVA: Accidente cerebrovascular

Tabla 6. Características de los pacientes descartados en el emparejamiento.

6. CONCLUSIONES

De los resultados de este Trabajo Fin de Grado se pueden extraer las siguientes conclusiones:

Existen cambios en el perfil epidemiológico, clínico, microbiológico y ecocardiográfico de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda definitiva a lo largo de los últimos 18 años. Los pacientes presentan características clínicas que en conjunto les confieren mayor complejidad.

La mortalidad esperada en los pacientes del segundo y tercer sexenio, según el modelo ajustado en el primer sexenio, es significativamente superior a la mortalidad real registrada en estos periodos.

Recogiendo en una única variable la complejidad de los pacientes, el efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria ajustado por la complejidad del paciente es decreciente.

Tras el emparejamiento a partir del índice de propensión, se puede concluir que, ajustadas las covariables, hay un descenso significativo en la mortalidad hospitalaria en el tercer sexenio.

En los pacientes no emparejados hemos observado que respecto a los factores predictores de muerte hospitalaria encontrados en el primer sexenio, los pacientes del tercer sexenio tienen un pronóstico muy desfavorable que induce una mayor mortalidad hospitalaria.

La falta de mejora en la mortalidad hospitalaria en la endocarditis infecciosa se relaciona con la creciente complejidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Agresti,A. (2002) *Categorical Data Analysis*, Third edition. Wiley.
- Armitage P. (1955) Tests for Linear Trends in Proportions and Frequencies. *Biometrics*, **11**, 375-386.
- Austin,P.C. (2009) Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biom.J.*, **51**, 171-184.
- Austin,P.C. (2011) Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm.Stat.*, **10**, 150-161.
- Bishara,J., Leibovici,L., Gartman-Israel,D., Sagie,A., Kazakov,A., Miroshnik,E., Ashkenazi,S., & Pitlik,S. (2001) Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin.Infect.Dis.*, **33**, 1636-1643.
- Cabell,C.H., Jollis,J.G., Peterson,G.E., Corey,G.R., Anderson,D.J., Sexton,D.J., Woods,C.W., Reller,L.B., Ryan,T., & Fowler,V.G., Jr. (2002) Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*, **162**, 90-94.
- Cates,J., Christie,R., & Garrod,L. (1951) Penicillin-resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. *Br.Med.J.*, **1**, 853-856.
- Chu,V.H., Park,L.P., Athan,E., Delahaye,F., Freiburger,T., Lamas,C., Miro,J.M., Mudrick,D.W., Strahilevitz,J., Tribouilloy,C., Durante-Mangoni,E., Pericas,J.M., Fernandez-Hidalgo,N., Nacinovich,F., Rizk,H., Krajcinovic,V., Giannitsioti,E., Hurley,J.P., Hannan,M.M., & Wang,A. (2015) Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*, **131**, 131-140.
- Durack,D.T., Lukes,A.S., & Bright,D.K. (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am.J.Med.*, **96**, 200-209.
- Duval,X., Delahaye,F., Alla,F., Tattevin,P., Obadia,J.F., Le,M., V, Doco-Lecompte,T., Celard,M., Poyart,C., Strady,C., Chirouze,C., Bes,M., Cambau,E., Iung,B., Selton-Suty,C., & Hoen,B. (2012) Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J.Am.Coll.Cardiol*, **59**, 1968-1976.
- Heiro,M., Helenius,H., Makila,S., Hohenthal,U., Savunen,T., Engblom,E., Nikoskelainen,J., & Kotilainen,P. (2006) Infective endocarditis in a Finnish

- teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart*, **92**, 1457-1462.
- Hill,E.E., Herijgers,P., Claus,P., Vanderschueren,S., Herregods,M.C., & Peetermans,W.E. (2007) Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur.Heart J.*, **28**, 196-203.
- Hosmer,D. & Lemeshow,S. (2013) *Applied Logistic Regression*, John Willey&Sons Inc.
- Li,J.S., Sexton,D.J., Mick,N., Nettles,R., Fowler,V.G., Jr., Ryan,T., Bashore,T., & Corey,G.R. (2000) Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin.Infect.Dis.*, **30**, 633-638.
- Lunt,M. (2014) Selecting an appropriate caliper can be essential for achieving good balance with propensity score matching. *Am.J.Epidemiol.*, **179**, 226-235.
- Moreillon,P. & Que,Y.A. (2004) Infective endocarditis. *Lancet*, **363**, 139-149.
- Osler,W. (1885) The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br.Med J.*, **1**, 577-579.
- Rosembaum,P.R. & Rubin,D.B. (1983) The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*, **70**, 41-55.
- Slipczuk,L., Codolosa,J.N., Davila,C.D., Romero-Corral,A., Yun,J., Pressman,G.S., & Figueredo,V.M. (2013) Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS.One.*, **8**, e82665.
- Stampf,S. Propensity score based data analysis. <http://cran.r-project.org/web/packages/nonrandom/vignettes/nonrandom.pdf> . 2014.
- Ref Type: Electronic Citation

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1 Características de los pacientes en los tres sexenios.

Tabla 2 Análisis de las variables recogidas y la mortalidad hospitalaria en el primer sexenio.

Tabla 3 Modelo ajustado para predecir la mortalidad hospitalaria en los pacientes del primer sexenio.

Tabla 4 Modelo ajustado para predecir la mortalidad hospitalaria en el grupo global de pacientes incluyendo como variables explicativas el año de ingreso y la complejidad de cada paciente.

Tabla 5 Características de los pacientes emparejados.

Tabla 6 Características de los pacientes descartados en el emparejamiento.

FIGURAS

Figura 1 Distribución de casos de endocarditis registrados.

Figura 2 Proporción de mortalidad observada y esperada en cada sexenio según el modelo ajustado en el primer sexenio.

Figura 3 Densidad del índice de propensión estimado en cada sexenio.

Figura 4 Emparejamiento entre los casos del primer y tercer sexenio según su índice de propensión.

Figura 5 Balance del emparejamiento.

Figura 6 Diferencias estandarizadas de las covariables antes y después del emparejamiento.

Figura 7 Densidad del índice de propensión estimado en cada sexenio tras el emparejamiento.

Figura 8 Estimación del efecto del tiempo sobre la mortalidad hospitalaria.

Figura 9 Densidad del índice de propensión estimado en cada sexenio de los NO emparejados.

ANEXOS

ANEXO 1. Criterios de Durack para endocarditis infecciosa (Durack *et al*, 1994)

CRITERIOS MAYORES

➤ Hemocultivo positivo para endocarditis infecciosa

- Microorganismo típico de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:
 - Estreptococo viridans (incluidas las cepas variantes), Estreptococo *bovis*, grupo HACEK.
 - Estafilococo aureus o Enterococos adquiridos en la comunidad, en ausencia de un foco primario.
- Hemocultivos persistentemente positivos:
 - Hemocultivos extraídos con más de 12 horas de diferencia.
 - Los 3/3 positivos o la mayoría de 4 o más hemocultivos diferentes, con al menos una hora de separación entre la extracción del primero y la del último.

➤ Evidencia de afectación endocárdica

- Ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa:
 - Masa intracardiaca oscilante, en la válvula o las estructuras de soporte, o en el trayecto de un chorro de regurgitación, o en un material implantado, en ausencia de otra explicación anatómica.
 - Absceso.
 - Nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular.
- Regurgitación valvular nueva (no es suficiente el incremento/modificación de un soplo previo).

CRITERIOS MENORES

- Predisposición: cardiopatía predisponente o consumo de drogas por vía intravenosa.
- Fiebre > 38° C
- Fenómenos vasculares: embolia de una arteria importante, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias cojuntivales, lesiones de Janeway.

- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.
- Pruebas microbiológicas: hemocultivos positivos pero que no cumplen los criterios mayores (excluyendo un sólo hemocultivo con *Estafilococos coagulasa* negativos y microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo asociado con endocarditis infecciosa.
- Ecocardiograma: compatible con endocarditis infecciosa pero sin cumplir los criterios mayores anteriormente descritos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

➤ **Endocarditis infecciosa definida:**

- Criterios anatomopatológicos:
 - Microorganismos: demostrados por cultivo o por histología en una vegetación, o en una vegetación que ha producido una embolia, o un absceso intracardíaco.
 - Lesiones anatomopatológicas: vegetación o absceso intracardíaco presente confirmado por una histología que muestra una endocarditis activa
- Criterios clínicos:
 - 2 criterios mayores
 - 1 criterio mayor y 3 menores o 5 criterios menores.

➤ **Endocarditis infecciosa posible:**

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

➤ **Descartada:**

- Diagnóstico distinto, que justifique los hallazgos
- Resolución de las manifestaciones clínicas con 4 días o menos de antibioterapia
- Ausencia de signos anatomopatológicos de endocarditis en la cirugía o en la autopsia tras 4 días o menos de antibioterapia

ANEXO 2. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa (Li *et al*, 2000)

CRITERIOS MAYORES

➤ Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:

- Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:
 - *Streptococo. viridans*
 - *Streptococo. bovis*
 - HACEK
 - *Stafilococo. aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario.
- Hemocultivos persistentemente positivos por microorganismos típicos de endocarditis:
 - Hemocultivos con más de 12 h de separación tres de tres positivos o la mayoría de cuatro o más hemocultivos separados siempre que entre el primero y el último haya al menos una hora
- Un único hemocultivo positivo para *C. burnetii* o título de anticuerpos IgG antifase I $\geq 1:800$.

➤ Evidencia de afectación endocárdica:

- Ecocardiografía positiva
 - Vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes o en el choque del chorro de regurgitación valvular
 - Donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica
 - Absceso
 - Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica
- Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente)

CRITERIOS MENORES

- Predisposición: cardiopatía predisponente o ser adicto a drogas por vía parenteral.
- Fiebre ≥ 38 °C
- Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunitarios (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide).
- Evidencia microbiológica (hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores, excluyendo un solo hemocultivo con estafilococos coagulasa negativos y microorganismos no asociados con endocarditis infecciosa) o evidencia serológica de infección por un microorganismos que produce endocarditis infecciosa

ANEXO 3. Variables analizadas en el estudio

Variable	Descripción	Codificación
Sexo	Sexo del paciente	0 mujer; 1 hombre
Edad	Edad del paciente	En años
Referido	Paciente referido desde otro hospital	0: no; 1: si
Nosocomial	Síntomas posteriores a las 48hr tras ingreso	0: no; 1: si
Enf. DM	Diabetes	0: no; 1: si
Enf. Cáncer	Cáncer	0: no; 1: si
Enf. Anemia Crónica	Anemia crónica	0: no; 1: si
Enf. IRC	Insuficiencia renal crónica	0: no; 1: si
Inicio<15 días	Tiempo entre inicio síntomas y atención inferior a 15 días	0: no; 1: si
BAV	Bloqueo Aurículo-Ventricular	0: no; 1: si
Estrep. Bovis	Microorganismo causal: Estreptococo Bovis	0: no; 1: si
Estrep. Viridans	Microorganismo causal: Estreptococo Viridans	0: no; 1: si
Enterococo	Microorganismo causal: Enterococo	0: no; 1: si
Estaf. Au reus	Microorganismo causal: Estafilococo Aureus	0: no; 1: si
Estaf. Coagulasa Neg	Microorganismo causal: Estafilococo Coagulasa Negativo	0: no; 1: si
Multivalvular	Endocarditis sobre varias válvulas	0: no; 1: si
Protésica	Endocarditis protésica	0: no; 1: si
Vao	Localización en válvula aórtica	0: no; 1: si
V. Mitral	Localización en válvula mitral	0: no; 1: si
Prot Ao	Localización en prótesis aórtica	0: no; 1: si
Prot. Mitral	Localización en prótesis mitral	0: no; 1: si
ECO Vegetación	Vegetación en el ecocardiograma	0: no; 1: si
ECO Absceso	Absceso	0: no; 1: si
ECO Insuficiencia	Insuficiencia valvular moderada-severa	0: no; 1: si
Emb sistémica	Embolia sistémica	0: no; 1: si
IC	Insuficiencia cardiaca	0: no; 1: si
IR	Insuficiencia renal	0: no; 1: si
Shock	Shock séptico	0: no; 1: si
ACVA	Accidente cerebro vascular	0: no; 1: si
Infeccion persistente	Infección persistente	0: no; 1: si
Cirugia	Paciente operado	0: no; 1: si
MuerteIngreso	Muerte durante el ingreso	0: no; 1: si
GpSexenio	Grupo de estudio según fecha de diagnóstico	0: 1997-2002 1: 2003-2008 2: 2009-2014

ANEXO 4. Análisis de Componentes Principales para construir “complejidad”

Matriz de correlaciones

> cor(datos3[, -1])

	Edad1T	Estrep.Viridans	Estaf.Aureus	ECOVegetacion
Edad1T	1.0000000000	-0.14293741	-0.001252208	-0.0007876923
Estrep.Viridans	-0.1429374102	1.000000000	-0.195745550	0.0506178425
Estaf.Aureus	-0.0012522079	-0.19574555	1.000000000	0.0770886591
ECOVegetacion	-0.0007876923	0.05061784	0.077088659	1.0000000000
IC	0.1211805038	-0.09485835	-0.003474714	-0.0561266559
IR	0.1694708150	-0.12967604	0.171784050	0.0446738485
Infeccion_persistente	0.0443727608	-0.09213775	0.197648058	0.0690159392

	IC	IR	Infeccion_persistente
Edad1T	0.121180504	0.16947081	0.04437276
Estrep.Viridans	-0.094858352	-0.12967604	-0.09213775
Estaf.Aureus	-0.003474714	0.17178405	0.19764806
ECOVegetacion	-0.056126656	0.04467385	0.06901594
IC	1.000000000	0.21637277	0.02719429
IR	0.216372774	1.00000000	0.15735565
Infeccion_persistente	0.027194286	0.15735565	1.00000000

Componentes principales basados en la matriz de correlaciones

> sexenios.pc<-princomp(datos3[, -1], cor=TRUE)

> summary(sexenios.pc, loadings=TRUE)

Importance of components:

	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5
Standard deviation	1.2683231	1.0888992	1.0021326	0.9564175	0.9200510
Proportion of Variance	0.2298062	0.1693859	0.1434671	0.1306763	0.1209277
Cumulative Proportion	0.2298062	0.3991921	0.5426593	0.6733356	0.7942633

	Comp.6	Comp.7
Standard deviation	0.8710717	0.82546414
Proportion of Variance	0.1083951	0.09734158
Cumulative Proportion	0.9026584	1.00000000

Loadings:

	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Comp.7
Edad1T	0.338	0.379	-0.225	0.658	0.357	-0.147	-0.330
Estrep.Viridans	-0.427		-0.518	-0.367	0.305	-0.417	-0.378
Estaf.Aureus	0.415	-0.461	0.298		-0.275	-0.355	-0.567
ECOVegetacion		-0.482	-0.680	0.295	-0.361	0.286	
IC	0.328	0.496	-0.231	-0.472	-0.275	0.408	-0.357
IR	0.523		-0.276	-0.236		-0.535	0.544
Infeccion_persistente	0.382	-0.388		-0.251	0.703	0.379	

```

# Autovalores y autovectores de S
> S = cor(datos3[,-1])
> eigen(S)
$values
[1] 1.6086435 1.1857015 1.0042698 0.9147344 0.8464938 0.7587659 0.6813910

$vectors
      [,1]      [,2]      [,3]      [,4]      [,5]      [,6]
[1,] 0.33807579 0.37940184 -0.224863056 0.65778593 0.35722182 -0.1472344
[2,] -0.42740441 -0.06772559 -0.518119611 -0.36705232 0.30475604 -0.4171202
[3,] 0.41487791 -0.46118141 0.298121355 -0.06034772 -0.27471860 -0.3547870
[4,] 0.06792657 -0.48168031 -0.679805229 0.29488740 -0.36081384 0.2858775
[5,] 0.32810708 0.49600288 -0.231281543 -0.47226025 -0.27521939 0.4082655
[6,] 0.52255940 0.09996243 -0.276478962 -0.23608344 -0.05761596 -0.5348204
[7,] 0.38153630 -0.38826786 -0.006739042 -0.25144524 0.70341601 0.3794989
      [,7]
[1,] 0.33049644
[2,] 0.37775369
[3,] 0.56685599
[4,] -0.04861844
[5,] 0.35690276
[6,] -0.54351698
[7,] -0.03993124

# Puntuaciones
> sexenios.pc$scores[,1:3]
      Comp.1      Comp.2      Comp.3
1  -0.547625313 -1.57190166 0.50702020
2   1.381706390 -0.66190464 0.23740259
3   0.579168195 0.76166160 -0.66848147
4  -2.817447995 -1.17273026 -0.76456899
5  -0.156113348 -1.39904608 1.11577284
6  -1.149894230 -0.44990319 0.36361879
7  -0.244915739 0.82550231 -0.26483557
8  -2.579536060 -0.90573621 -0.92281045

```