



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología.

TESIS DOCTORAL:

AVANCES EN LA EPIDEMIOLOGÍA Y EL PRONÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA

Presentada por María Teresa Sevilla Ruiz para optar al grado de doctor por
la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. José Alberto San Román

Dr. Javier López Díaz

AGRADECIMIENTOS

A Carlos, mis hermanos y mi padre. Gracias por vuestro amor incondicional. A mi madre, desearía que hoy estuvieses aquí.

A mis tutores, Alberto y Javier, por su confianza, su guía y constante motivación.

A Ana Revilla por su amistad y su apoyo.

A todos los miembros actuales y pasados del el grupo de trabajo para el estudio de la endocarditis infecciosa “*Endoval*” por su colaboración y buena disposición.

Y finalmente a María, Nacho y Héctor, por su gran ayuda fuera del plano académico durante la redacción de este trabajo. Por demostrar que la amistad puede surgir en los lugares más insospechados, incluso en un hospital.

Este trabajo es también de todos y cada uno de vosotros.

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO	6
1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	8
1.2.1. Importancia del estudio de la epidemiología	8
1.2.2. Importancia del estudio de los factores pronósticos	10
2. HIPÓTESIS	12
3. OBJETIVOS	14
4. MÉTODOS	17
4.1. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	18
4.2. VARIABLES ANALIZADAS	20
4.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	21
4.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	22
4.5. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS	22
5. RESULTADOS	24
5.1. AVANCES EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA	25
5.1.1. Influencia de la edad en el perfil de la endocarditis infecciosa izquierda	25
5.1.2. Influencia del género en el perfil de la endocarditis infecciosa izquierda	31
5.2. AVANCES EN EL ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA	37
6. DISCUSIÓN	44

6.1. PERFIL EN FUNCIÓN DE LA EDAD DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA: EXPERIENCIA DE TRES CENTROS	47
6.2. INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA	50
6.3. PAPEL PRONÓSTICO DE LA PERSISTENCIA DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA	54
7. CONCLUSIONES	57
8. LÍNEAS FUTURAS	59
9. REFERENCIAS	63
10. ANEXOS	71
11. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	81
ARTÍCULO 1: Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis: A 3-Center Experience	82
ARTÍCULO 2: Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda	89
ARTICULO 3: Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis	93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la población en función de los cuartiles específicos de la variable edad	25
Figura 2. Comparación de las variables microbiológicas	28
Figura 3. Distribución de la muestra según los resultados de los hemocultivos	37
Figura 4. Predictores independientes de mortalidad en la endocarditis	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diferencias epidemiológicas en los diferentes grupos de edad	26
Tabla 2. Comparación de las variables de ecocardiografía transesofágica	29
Tabla 3. Diferencias en el curso clínico y el pronóstico	31
Tabla 4. Diferencias epidemiológicas entre hombres y mujeres	33
Tabla 5. Diferencias ecocardiográficas entre hombres y mujeres	34
Tabla 6. Perfil microbiológico	35
Tabla 7. Evolución clínica	36
Tabla 8. Tratamiento y pronóstico	37
Tabla 9. Comparación de los grupos 1 y 2	39
Tabla 10. Análisis bivariado de la mortalidad hospitalaria	42

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN Y CONTENIDO

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

○ **Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: A 3-center experience.**

Javier López, Ana Revilla, Isidre Vilacosta, Teresa Sevilla, Eduardo Villacorta, Cristina Sarriá, Eduardo Pozo, María Jesús Rollán, Itziar Gómez, Pedro Mota and José Alberto San Román.

Circulation. 2010;121:892-7.

Indicios de calidad:

Índice de impacto: 14,739 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiac and cardiovascular systems* »

Posición: #1/117 (1Q)

Año: 2010

Este artículo estudia la relación de las principales variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la endocarditis infecciosa izquierda con la edad. Se realiza un estudio sobre el pronóstico a partir de la comparación de la aparición de eventos adversos en los distintos grupos de edad, realizados mediante la división de la muestra de acuerdo a los cuartiles.

○ **Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda.**

Teresa Sevilla, Ana Revilla, Javier López, Isidre Vilacosta, Cristina Sarriá, Itziar Gómez, Héctor García y José Alberto San Román.

Rev Esp Cardiol. 2010;63:1497-500.

Indicios de calidad:

Índice de impacto: 2,53 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiac and cardiovascular systems* »

Posición: #48/117 (2Q)

Año: 2010

Este artículo analiza en detalle las diferencias que existen en el perfil epidemiológico, microbiológico y clínico entre hombres y mujeres con endocarditis infecciosa izquierda. Además compara las estrategias de tratamiento y el pronóstico en los dos géneros.

○ **Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis.**

Javier López, Teresa Sevilla, Isidre Vilacosta, Cristina Sarriá, Ana Revilla, Carlos Ortiz, Carlos Ferrera, Carmen Olmos, Itziar Gómez, José Alberto San Román.

Eur Heart J. 2013;34:1749-54.

Indicios de calidad:

Índice de impacto: 10,478 (Journal Citation Report, ISI)

Área: « *Cardiac and cardiovascular systems* »

Posición: #3/117 (1Q)

Año: 2013

Este artículo profundiza en el concepto de infección persistente, cuya definición actual no está basada en la evidencia científica, sino en el criterio de expertos. Bajo la hipótesis de que la persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico identifica precozmente a pacientes con peor pronóstico, se comparan a los pacientes que negativizan los hemocultivos con aquellos que no. Además, se realiza un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística para identificar la implicación pronóstica de la persistencia de hemocultivos positivos de forma precoz.

1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA Y MOTIVACIÓN

La endocarditis infecciosa es una enfermedad caracterizada por la invasión del endocardio valvular o mural por microorganismos. Los pacientes afectados de esta entidad pueden presentar complicaciones serias derivadas de la afectación y destrucción valvular (insuficiencia cardiaca), del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desencadenado por la infección (sepsis o shock séptico) o del embolismo de material séptico al territorio sistémico (ictus, abscesos, etc). Se trata, por lo tanto, de una enfermedad muy grave que tiene una elevada mortalidad intrahospitalaria.¹⁻⁶ Además, su morbilidad y sus costes socio-sanitarios también son muy altos; estos pacientes requieren ingresos muy prolongados, aproximadamente el 50% requerirá cirugía cardiaca durante el ingreso y la calidad de vida tras la fase aguda puede verse deteriorada como consecuencia de notables secuelas físicas, con lo que la reinserción laboral posterior de los pacientes no es siempre posible.

1.2.1. Importancia del estudio de la epidemiología

El estudio de la epidemiología de una enfermedad permite adquirir conocimientos importantes en la práctica clínica sobre la prevalencia de la enfermedad, su historia natural e incluso su pronóstico. Estos datos son de crucial importancia en una enfermedad como la endocarditis infecciosa. Conocer la población susceptible de padecer la enfermedad puede ayudar a sospechar clínicamente el diagnóstico y la capacidad de identificar precozmente la enfermedad ha sido descrita como uno de los mecanismos posibles para mejorar el pronóstico.^{5:7} El conocimiento del perfil microbiológico más frecuente en un determinado grupo de pacientes es la base del tratamiento antibiótico empírico utilizado a diario en la práctica clínica. Finalmente, el conocimiento de la historia natural de la

enfermedad en determinados grupos de población puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

La epidemiología de esta enfermedad ha cambiado notablemente con el curso de los años. El paciente con endocarditis ya no es un paciente relativamente joven con una infección estreptocócica sobre una válvula reumática, como describió Osler en sus conferencias en el Real Colegio de Médicos de Londres en 1885.⁸ El paciente con endocarditis actual es un anciano con importante comorbilidad, una valvulopatía degenerativa o incluso portador de una prótesis o un dispositivo intracardiaco, que presenta una infección estafilocócica muchas veces adquirida como consecuencia de procedimientos sanitarios.^{1;7;9-11}

Diversos trabajos muestran un aumento de la incidencia de la endocarditis infecciosa en pacientes ancianos en los últimos años.¹²⁻¹⁵ Si además se tiene en cuenta el envejecimiento progresivo de la población general, es plausible esperar un incremento en los casos de endocarditis en el futuro. Por todo ello, es relevante conocer específicamente las características de la enfermedad en los diferentes rangos de edad, particularmente en los pacientes de edad más avanzada.

Otro aspecto epidemiológico fundamental en la endocarditis infecciosa es el estudio de la influencia del género. La endocarditis infecciosa es más frecuente en los hombres^{9;16;17} y, como en muchas otras enfermedades cardiovasculares, tradicionalmente se ha descrito un peor pronóstico en las mujeres.¹⁸ La diferencia en el pronóstico se ha relacionado con una mayor comorbilidad en las mujeres con endocarditis, pero también puede estar en relación con el hecho de que en algunas series, reciben con menor frecuencia que los hombres tratamiento quirúrgico.^{18;19} Establecer las características de la endocarditis en los dos sexos y el resultado de las diferentes estrategias de tratamiento es primordial para mejorar la atención y el pronóstico de las mujeres con endocarditis infecciosa.

1.2.2. Importancia del estudio de los factores pronósticos

Antes de la era antibiótica la endocarditis era una enfermedad fatal, los pacientes morían como consecuencia de la falta de control del proceso infeccioso. La aparición de los agentes antimicrobianos supuso el control de la infección y el deterioro hemodinámico pasó a ser el problema fundamental en la endocarditis infecciosa. El desarrollo de la cirugía cardiaca, en concreto, de la cirugía de sustitución valvular, supuso un nuevo descenso en la mortalidad de esta enfermedad.²⁰⁻²² Sin embargo, el pronóstico de la endocarditis no se ha modificado desde entonces. Es por tanto, de extraordinaria importancia preguntarse qué factores determinan el pronóstico de la endocarditis izquierda. El estudio de los factores pronósticos, especialmente aquellos que pueden ser identificados de manera precoz, permite al clínico identificar subgrupos de pacientes de alto riesgo que requerirán una vigilancia más estrecha y, en algunos casos, un tratamiento más agresivo.

Numerosos estudios han analizado los diversos factores asociados a un peor pronóstico en la endocarditis infecciosa. Entre los diferentes factores identificados se encuentran variables clínicas como la edad^{23;24} o la aparición de complicaciones en el curso de la enfermedad (insuficiencia cardiaca,^{25;26} infección persistente,²⁷ embolismos²⁸), variables ecocardiográficas como la presencia de complicaciones perianulares^{25;29} o el grado de afectación valvular³⁰ y variables microbiológicas como la infección fúngica o la provocada por *Estafilococo aureus*.^{25;31;32}

La infección persistente es un factor reconocido de mal pronóstico en la endocarditis izquierda y a su vez es una de las principales indicaciones de cirugía en la fase aguda de la enfermedad.^{27;33} Por otro lado, se ha establecido que los pacientes que requieren cirugía urgente por infección persistente presentan un peor pronóstico que los pacientes intervenidos por otros motivos.^{27;34} El estudio detallado de la falta de control del proceso infeccioso y su relación con el pronóstico son, por tanto, de extraordinaria importancia, ya que se trata de un escenario clínico frecuente que afecta a pacientes de muy alto riesgo. En la actualidad, se define infección persistente como la persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos a los 7-10 días del inicio del tratamiento antibiótico correcto, una vez se

han descartado otras causas de fiebre.³³ Esta definición es arbitraria y no basada en la evidencia científica. El reconocimiento precoz de los pacientes que van a presentar infección persistente es fundamental ya que puede permitir la toma de decisiones terapéuticas, incluida la cirugía, en un estadio más temprano de la enfermedad y, por tanto, con un menor deterioro del estado general del paciente. A este respecto, nos planteamos que una herramienta muy útil en la valoración del control del proceso infeccioso como son los hemocultivos, puede jugar un papel importante cuando los realizamos de manera precoz tras el inicio del tratamiento antibiótico.

2. HIPÓTESIS

Cada uno de los artículos que forman parte de este trabajo tiene una hipótesis específica:

- Existen diferencias epidemiológicas y clínicas en la endocarditis infecciosa izquierda según la edad de los pacientes. Estas diferencias tienen importancia pronóstica.
- Existen diferencias epidemiológicas y clínicas entre hombres y mujeres con endocarditis infecciosa izquierda.
- La persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico empeora el pronóstico de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es el estudio de diferentes aspectos epidemiológicos y pronósticos de la endocarditis infecciosa que permitan tener un conocimiento más profundo de la enfermedad, con las mejoras en el manejo clínico de la entidad que ello supone.

Específicamente, los objetivos de esta Tesis son los siguientes:

- **Analizar la influencia de la edad del paciente en el momento del diagnóstico en el perfil epidemiológico, clínico, microbiológico, ecocardiográfico y pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda.**

La influencia de la edad en la endocarditis infecciosa no estaba bien definida, aunque existían varios artículos científicos previos a la publicación de este trabajo al respecto, presentaban numerosas limitaciones, fundamentalmente el pequeño tamaño muestral y, sobretodo, la realización de la comparación a partir de puntos de corte de edad arbitrarios establecidos *a posteriori*.

- **Determinar las diferencias epidemiológicas, clínicas, radiológicas, microbiológicas, ecocardiográficas y pronósticas que existen entre hombres y mujeres que padecen endocarditis infecciosa izquierda.**

Hombres y mujeres presentan grandes diferencias clínicas y pronósticas en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y en algunas enfermedades infecciosas. En el momento de publicación de este trabajo existían controversias sobre si esto era también aplicable a la endocarditis infecciosa. Los trabajos publicados previamente mostraban resultados contradictorios e incluían pacientes con endocarditis izquierda y derecha.

- **Determinar si la persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico tiene implicaciones pronósticas en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda.**

La definición actual de infección persistente propuesta por las Guías de la Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología es imprecisa y no está basada en la evidencia científica, sino en el consenso de expertos. Determinar de forma precoz un subgrupo de pacientes de alto riesgo en base a la falta de control de la infección puede tener una importante repercusión en el manejo terapéutico de estos pacientes, en los que esperar de 7 a 10 días desde el inicio del tratamiento para indicar la cirugía puede resultar deletéreo.

4. MÉTODOS

Los artículos que forman parte de este compendio, han sido desarrollados por el grupo de trabajo para el estudio de la endocarditis infecciosa “*Endoval*”. Este grupo se formó en 1996 y está integrado por miembros de tres hospitales del Sistema Nacional de Salud, el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, el Hospital La Princesa de Madrid y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La doctoranda forma parte de este grupo de investigación desde el año 2007. El objetivo de este grupo es profundizar en el conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad, en la identificación precoz de factores pronósticos y en la evaluación de estrategias diagnósticas y terapéuticas que puedan mejorar el pronóstico. Todos los hospitales incluidos comparten un modo de actuación común, siguen el mismo esquema diagnóstico y el mismo protocolo terapéutico. Todos los pacientes fueron atendidos en cada uno de los centros participantes en el estudio por un grupo médico multidisciplinar especializado en el manejo de los pacientes con endocarditis infecciosa, compuesto por cardiólogos clínicos, cirujanos cardíacos y especialistas en enfermedades infecciosas.

El presente compendio de publicaciones se basa en investigaciones que analizan únicamente episodios de endocarditis infecciosa izquierda. Esta particularidad diferencia al presente grupo de investigación de otros grupos que realizan investigación en la endocarditis infecciosa y que analizan los episodios de endocarditis izquierda y derecha en global. La motivación que lleva a esta distinción radica en que ambas entidades presentan un perfil epidemiológico, microbiológico y pronóstico completamente diferente; por lo tanto, generalizar resultados englobando a ambas entidades no es metodológicamente correcto. En concreto, los trabajos incluidos en este compendio se centran en la endocarditis izquierda ya que es la que presenta una mayor morbimortalidad y es la entidad que actualmente supone un reto para los profesionales que la tratan.

4.1. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

La metodología de la investigación es común a los tres trabajos. Desde el año 1996 los tres hospitales antes mencionados han realizado un registro multipropósito con inclusión prospectiva de todos los

pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa atendidos en dichos centros. Se incluyeron todos los pacientes con endocarditis definitiva o posible según los criterios de Duke hasta el año 2002 y los de Duke modificados a partir de 2002 (anexo 1 y anexo 2). Aquellos pacientes con criterios de endocarditis posible en los que durante el curso clínico se llegó a un diagnóstico alternativo al de endocarditis infecciosa fueron excluidos del registro.

En todos los pacientes con sospecha clínica de endocarditis infecciosa se realizaron las siguientes actuaciones:

- Historia clínica exhaustiva.
- Examen físico completo.
- Analítica de sangre (sistemática y bioquímica) y analítica de orina en el momento del ingreso y posteriormente según la evolución clínica.
- Radiografía de tórax en proyecciones postero-anterior y lateral.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones en el momento del ingreso. En caso de endocarditis sobre válvula aórtica, electrocardiogramas repetidos cada 48 horas para la monitorización del segmento PR.
- Hemocultivos obtenidos en el momento del ingreso de tres venopunciones diferentes, con una separación en el tiempo de al menos 30 minutos. Los hemocultivos eran repetidos por protocolo a las 48-72 horas y a los 7 días del inicio del tratamiento antibiótico.
- En caso de hemocultivos negativos se obtuvieron serologías para Clamidia, Brucela, Coxiela, Legionela y Micoplasma.
- Ecocardiograma transtorácico y transesofágico.
- Otras pruebas complementarias como la tomografía computerizada cerebral o abdominal, ecografía abdominal, cateterismo cardiaco, etc. fueron realizadas según el criterio de los médicos que atendían a estos pacientes.

Ante la sospecha diagnóstica de endocarditis se obtuvieron hemocultivos y posteriormente se inició tratamiento antibiótico empírico de acuerdo a las guías clínicas de actuación. Cuando los resultados de los hemocultivos estuvieron disponibles, el tratamiento antibiótico se modificó según el antibiograma en los casos necesarios.

Las indicaciones de cirugía urgente, es decir, la que se realiza durante la fase aguda de la enfermedad en las primeras horas tras su indicación, fueron consensuadas por los investigadores al inicio del estudio. Comprendían las siguientes:

- Insuficiencia cardíaca aguda refractaria al tratamiento.
- Embolias de repetición con persistencia de vegetación de más de 10 mm en el ecocardiograma, a pesar de un tratamiento antibiótico correcto.
- 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 de complicaciones perianulares no supuso una indicación de cirugía urgente *per se*, aunque sí su progresión o incremento de tamaño.

En todos los casos las indicaciones de cirugía urgente fueron individualizadas según la situación clínica de cada paciente; en aquellos casos con un riesgo quirúrgico muy elevado la cirugía se desestimó. Las decisiones fueron tomadas mediante el consenso de cardiólogos y cirujanos cardiacos en sesiones médico-quirúrgicas llevadas a cabo en los distintos hospitales participantes en el estudio.

4.2. VARIABLES ANALIZADAS

El protocolo de estudio consta de 197 variables (29 demográficas, 81 clínicas, 9 radiológicas, 7 electrocardiográficas, 31 analíticas, 13 microbiológicas y 27 ecocardiográficas) que han sido

recogidas de manera prospectiva a través de un cuestionario relleno por los médicos que han atendido a estos pacientes. Las variables analizadas se muestran en el anexo 3.

4.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Alguno de los términos utilizados en los artículos que conforman esta Tesis Doctoral son los siguientes:

- Endocarditis nosocomial: se considera como tal aquel episodio cuyos síntomas comenzaron al menos 48 horas después de un ingreso hospitalario.³³
- Endocarditis no nosocomial asociada a cuidados sanitarios: se considera como tal aquel episodio que aparece en pacientes que reciben cuidados médicos invasivos de manera ambulatoria en los 2 meses previos a la aparición de síntomas propios de la endocarditis.³³
- Endocarditis adquirida en la comunidad: se considera como tal aquel episodio cuyos síntomas se inician antes de las primeras 48 horas de hospitalización o de manera ambulatoria en un paciente que no cumple los criterios de endocarditis asociada a cuidados sanitarios.³³
- Alcoholismo: consumo habitual de más de 120 gr/ día de alcohol.
- Anemia crónica: cifras de hemoglobina < 9 gr/dL.
- Insuficiencia renal: detección de una creatinina sérica > 2 mg/dL en pacientes sin diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica.
- Insuficiencia cardíaca: se consideró que un paciente presentaba insuficiencia cardíaca cuando era diagnosticado por un clínico experto según criterios establecidos.^{35;36}
- Infección persistente: existencia de fiebre y/o hemocultivos positivos a los siete días del inicio del tratamiento antibiótico correcto, una vez han sido descartadas otras causas.³³
- 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 con la luz cardiovascular se define *pseudoaneurisma* y si existe una comunicación anormal

entre dos cavidades vecinas, *fístula*. Ecocardiográficamente absceso se definió como una región delimitada, generalmente de forma redondeada e hipoecoica, sin flujo en su interior. Si se identifica flujo en el interior de estas cavidades hablamos de un pseudoaneurisma. Se definió fístula como la identificación de una comunicación anormal entre dos cavidades identificada mediante Doppler-color.³⁷

- *Microorganismo causal*: se estableció a partir de los hemocultivos realizados al ingreso y/o a partir del cultivo del tejido o material infectado.
- *Endocarditis protésica precoz*: endocarditis sobre prótesis cardiaca cuyos síntomas comienzan durante el primer año tras la intervención quirúrgica.
- *Cirugía urgente*: la realizada antes de la finalización del ciclo antibiótico.
- *Cirugía electiva*: la realizada tras la finalización del ciclo antibiótico.

4.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje y las continuas como media \pm desviación estándar y/o mediana y rango intercuartílico. La asunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el análisis de la curtosis y asimetría y el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Las variables continuas fueron analizadas mediante la prueba de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney en las variables no normales. Los datos fueron analizados con las versiones 15.0 y 18.0 del software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

4.5. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS

- El trabajo correspondiente a la influencia de la edad se realizó a partir de 600 episodios de endocarditis infecciosa izquierda diagnosticados en mayores de 14 años entre 1996 y 2008.

Se excluyeron los episodios sin evidencia ecocardiográfica de endocarditis. Se empleó como corte de la significación estadística un p-valor de 0.01. La muestra se distribuyó de manera homogénea al dividir a los pacientes en cuatro grupos categóricos crecientes en función de los cuartiles de la variable edad. Por ello, en el análisis de las variables continuas se utilizó el análisis de la varianza entre un factor con categorías ordenadas y una respuesta cuantitativa continua (prueba de tendencia).

- El trabajo correspondiente a la influencia del género se realizó a partir de 621 episodios de endocarditis infecciosa izquierda diagnosticados entre 1996 y 2007. Se compararon las principales características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas entre hombres y mujeres. También se compararon las estrategias de tratamiento y variables pronósticas.
- El trabajo correspondiente a la persistencia de los hemocultivos positivos se realizó a partir de 692 episodios de endocarditis izquierda diagnosticados entre 1996 y 2011. De ellos, se disponía de hemocultivos realizados a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento en 407 casos. Se compararon los casos en los que los hemocultivos persistían positivos con aquellos en los que se habían negativizado. Finalmente se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística para determinar la implicación pronóstica de la persistencia de hemocultivos positivos. Dicho modelo se construyó con el método de máxima verosimilitud y eliminación hacia atrás. En el modelo se incluyeron las variables que habían sido significativas en el análisis bivariado. Para evitar el sobreajuste no se introdujeron en el modelo más de una variable por cada diez eventos. Se calculó el Odds Ratio para cada variable incluida y su correspondiente intervalo de confianza. Finalmente se determinó la bondad de ajuste mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el índice C.

5. RESULTADOS

5.1. AVANCES EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA.

5.1.1. Influencia de la edad en el perfil de la endocarditis infecciosa izquierda

Se estratificaron 600 episodios de endocarditis izquierda en cuatro grupos en función de los cuartiles de la variable edad en el momento del diagnóstico. El primer grupo (Q1) lo constituyeron 147 pacientes cuya edad era inferior a 50 años. El segundo grupo (Q2), los 153 pacientes con edades comprendidas entre 51 y 63 años. El tercero (Q3) lo constituyeron 152 pacientes con edades comprendidas entre 64 y 72 años. El último grupo (Q4) los 148 pacientes mayores de 72 años. La figura 1 ilustra la distribución de la población.

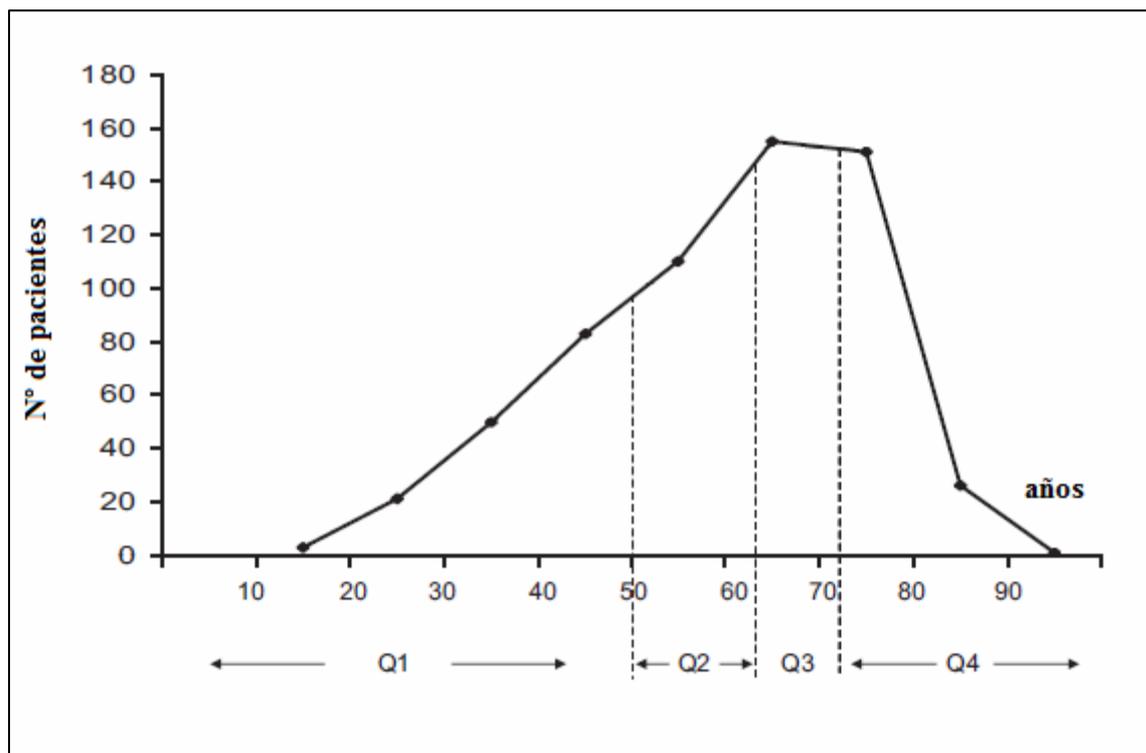


Figura 1. Distribución de la población en función de los cuartiles específicos de la variable edad.

- Diferencias en las variables epidemiológicas

Se hallaron diferencias epidemiológicas significativas relevantes entre los diferentes grupos de edad. Con la edad se incrementa la proporción de mujeres, el origen nosocomial de la infección, la existencia de cardiopatía previa (fundamentalmente prótesis valvulares y valvulopatías degenerativas) y la presencia de comorbilidades asociadas como la diabetes mellitus o los antecedentes de neoplasia. Como es lógico esperar, disminuyen con la edad los pacientes con cardiopatía congénita como lesión predisponente, los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral y los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

	TOTAL	Q1 (n=147)	Q2 (n=153)	Q3 (n=152)	Q4 (n=148)	p
Hombres, n (%)	386 (64)	111 (76)	99 (65)	103 (68)	73 (49)	<0.001
Endocarditis definitiva, n (%)	570 (95)	140 (95)	149 (97)	143 (94)	138 (94)	0.344
Nosocomial, n (%)	172 (29)	26 (18)	42 (28)	49 (33)	55 (37)	<0.001
Cardiopatía previa, n (%)	427 (72)	90 (62)	106 (70)	112 (75)	119 (82)	<0.001
Reumática	55 (9)	18 (12)	9 (6)	16 (11)	12 (8)	0.477
Congénita	30 (5)	22 (15)	6 (4)	2 (1)	0 (0)	<0.001
Protésica	243 (41)	39 (27)	66 (44)	72 (48)	66 (45)	0.001
Degenerativa	69 (12)	3 (2)	17 (11)	18 (12)	31 (21)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	124 (21)	8 (5)	30 (20)	43 (28)	43 (29)	<0.001
Antecedentes de cáncer, n (%)	48 (8)	4 (3)	9 (6)	16 (11)	19 (13)	<0.001
Endocarditis protésica, n (%)	237 (40)	38 (26)	65 (42)	72 (47)	62 (42)	0.003
Protésica precoz	88 (37)	15 (40)	23 (35)	26 (36)	24 (39)	0.965
Posible puerta de entrada, n (%)						
Cirugía previa	69 (12)	12 (8)	18 (12)	21 (14)	18 (12)	0.235
Infección de catéter	54 (9)	6 (4)	21 (14)	9 (6)	18 (12)	0.128
Drogadicción intravenosa, n (%)	24 (4)	23 (16)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	<0.001
VIH, n (%)	12 (2)	8 (5)	3 (2)	1 (1)	0 (0)	<0.001

Tabla 1. Diferencias epidemiológicas en los diferentes grupos de edad.

- Diferencias en las variables radiográficas, electrocardiográficas y analíticas

La presencia de cardiomegalia y de derrame pleural en la radiografía fue más frecuente con el incremento de la edad.

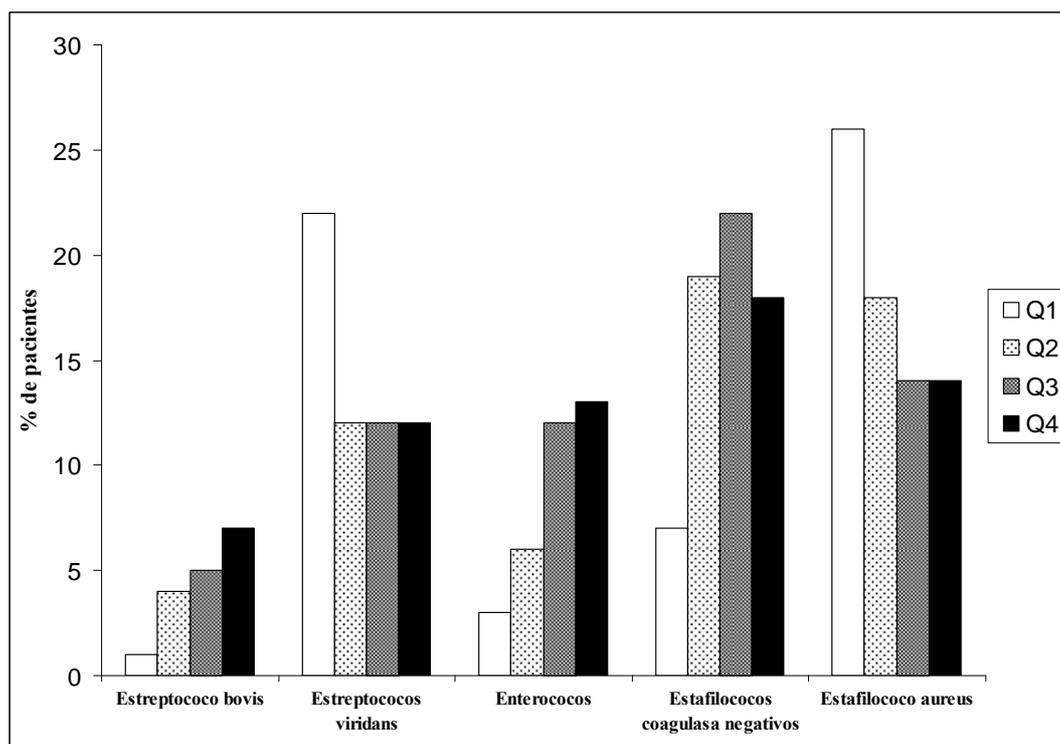
No se identificaron diferencias en las variables analíticas o electrocardiográficas entre los grupos.

- Diferencias en las variables microbiológicas

Con el incremento de la edad aumenta la frecuencia de episodios producidos por *Streptococo bovis* y *Enterococos* mientras que disminuye la frecuencia de episodios producidos por *Stafilococo aureus*. Los *Streptococos* del grupo viridans son muy frecuentes en el primer cuartil, pero luego su frecuencia disminuye y permanece estable en el resto de los cuartiles. Finalmente la proporción de *Stafilococos* coagulasa negativos se incrementa con la edad entre el primer y tercer cuartil para luego disminuir en el último.

No se apreciaron diferencias significativas en el resto de microorganismos analizados (bacilos Gram negativos, anaerobios, bacterias del grupo HACEK, otros *Streptococos*, infección polimicrobiana, hongos o endocarditis con hemocultivos negativos) ni tampoco en la proporción de pacientes que presentaban hemocultivos positivos al ingreso.

La figura 2 muestra los resultados más importantes de los datos microbiológicos.



	Total	Q1 n = 147	Q2 n = 153	Q3 n = 152	Q4 n = 148	p
Estreptococo bovis, n (%)	25 (4)	1 (1)	6 (4)	8 (5)	10 (7)	0.008
Estreptococo viridans, n (%)	88 (15)	32 (22)	19 (12)	19 (12)	18 (12)	0.028
Enterococos, n (%)	51 (9)	4 (3)	9 (6)	19 (12)	19 (13)	<0.001
Estafilococo coagulasa negativo, n (%)	100 (17)	11 (7)	29 (19)	34 (22)	26 (18)	0.014
Estafilococo aureus, n (%)	108 (18)	38 (26)	27 (18)	22 (14)	21 (14)	0.007

Figura 2. Comparación de las variables microbiológicas.

- Diferencias en las variables ecocardiográficas

Con la edad disminuye la frecuencia de aparición de insuficiencia valvular moderada o severa y de perforación valvular. No se identificaron diferencias ni en la presencia de vegetación ni en las complicaciones perianulares.

Con respecto a la localización de la infección, en las endocarditis nativas hubo un incremento progresivo en cada grupo de edad de afectación mitral y una disminución progresiva de la afectación aórtica. En las endocarditis protésicas hay un descenso constante conforme aumenta la edad de las endocarditis sobre prótesis mecánica aórtica.

La tabla 2 muestra los hallazgos más relevantes de las variables ecocardiográficas.

	TOTAL	Q1 (N=147)	Q2 (N=153)	Q3 (N=152)	Q4 (N=148)	P
Vegetaciones, n (%)	496 (84)	129 (88)	123 (83)	122 (82)	122 (84)	0.328
Área vegetación, media \pm DE, cm²	1.1 \pm 1.2	1.2 \pm 1.2	1.2 \pm 1.3	1 \pm 0.9	1.5 \pm 1.3	0.424
Máximo diámetro vegetación, media \pmDE, cm²	1.4 \pm 0.8	1.5 \pm 0.8	1.5 \pm 0.9	1.2 \pm 0.6	1.5 \pm 0.9	0.499
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, media \pmDE, %	62 \pm 12	62 \pm 11	65 \pm 12	59 \pm 12	62 \pm 11	0.416
Hipertensión pulmonar, n (%)	245 (41)	50 (34)	55 (36)	68 (45)	72 (49)	0.003
Insuficiencia valvular moderada o severa, n (%)	413 (70)	113 (77)	109 (72)	100 (68)	91 (62)	0.002
Complicaciones perianulares, n (%)	166 (28)	47 (32)	44 (29)	39 (26)	36 (25)	0.123
Perforación valvular, n (%)	83 (14)	31 (21)	26 (17)	15 (10)	11 (8)	<0.001
Localización de la endocarditis, n (%) (n=698)*						
Nativa (n=440)†						0.019
Mitral	224 (51)	58 (46)	52 (47)	51 (51)	63 (61)	
Aórtica	216 (49)	69 (54)	58 (53)	49 (49)	40 (39)	
Protésica (n=258)‡						0.001
Mecánica aórtica	87 (34)	23 (52)	23 (33)	27 (35)	14 (21)	
Mecánica mitral	127 (49)	20 (45)	42 (60)	42 (54)	23 (35)	
Biológica aórtica	36 (14)	0 (0)	5 (7)	9 (12)	22 (33)	
Biológica mitral	8 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	7 (11)	
* Hubo 600 episodios de endocarditis y en 98 casos se afectaron 2 válvulas.						
† Total de válvulas nativas: 440. Q1: 127; Q2:110; Q3:100; Q4:103.						
‡ Total de válvulas protésicas: 258. Q1: 44; Q2:70; Q3: 78; Q4: 66.						

Tabla 2. Comparación de las variables de ecocardiografía transesofágica.

- Diferencias en las variables relacionadas con el pronóstico

Durante el curso clínico de la enfermedad se observó un incremento de la tasa de insuficiencia cardiaca y de insuficiencia renal con el incremento de la edad.

También se encontraron diferencias notables en cuanto a la estrategia terapéutica y la mortalidad hospitalaria. Los pacientes más jóvenes fueron sometidos a cirugía con mayor frecuencia que los ancianos, su pronóstico hospitalario también fue mejor. Además, la mortalidad de los pacientes intervenidos, tanto de manera urgente como electiva, se incrementó con la edad. No hubo diferencias entre los grupos en la causa de la muerte.

La tabla 3 muestra los principales hallazgos de las variables pronósticas.

	Total	Q1 (n=147)	Q2 (n=153)	Q3 (n=152)	Q4 (n=148)	p
Insuficiencia cardiaca, n (%)	341 (57)	70 (48)	86 (56)	98 (64)	87 (59)	0.022
Infección persistente, n (%)	207 (35)	52 (36)	50 (33)	57 (37)	48 (32)	0.753
Shock séptico, n (%)	85 (14)	20 (14)	19 (12)	22 (14)	24 (16)	0.438
Embolia sistémica, n (%)	174 (29)	49 (33)	48 (31)	42 (28)	35 (24)	0.053
Ictus agudo, n (%)	128 (21)	29 (20)	38 (25)	35 (23)	26 (18)	0.577
Esplenomegalia, n (%)	60 (10)	24 (16)	14 (9)	14 (9)	8 (5)	0.003
Insuficiencia renal, n (%)	220 (37)	34 (23)	57 (37)	70 (46)	59 (40)	<0.001
Lesiones cutáneas, n (%)	72 (12)	26 (18)	22 (14)	14 (9)	10 (7)	0.001
Hematuria, n (%)	282 (47)	58 (39)	67 (43)	79 (52)	78 (53)	0.009
Estancia hospitalaria, media \pm DE, días	44 \pm 28	37 \pm 24	46 \pm 29	47 \pm 29	44 \pm 28	0.059
Estrategia terapéutica, n (%)						<0.001
Tratamiento médico	251 (42)	48 (33)	45 (29)	70 (46)	88 (60)	0.824
Cirugía	349 (58)	99 (67)	108 (71)	82 (54)	60 (40)	
Tipo de cirugía						
Urgente	162 (46)	45 (45)	50 (46)	39 (48)	28 (47)	
Electiva	187 (54)	54 (55)	58 (54)	43 (52)	32 (53)	
Mortalidad, trat. médico, n (%)	87 (35)	11 (23)	16 (36)	28 (40)	32 (36)	0.143
Mortalidad, cirugía urgente, n (%)	52 (32)	10 (22)	14 (29)	17 (44)	11 (39)	0.041
Mortalidad, cirugía electiva, n (%)	43 (23)	8 (15)	12 (21)	12 (28)	11 (34)	0.024
Mortalidad total, n (%)	182 (30)	29 (20)	42 (28)	57 (37)	54 (36)	<0.001

Tabla 3. Diferencias en el curso clínico y el pronóstico.

5.1.2. Influencia del género en el perfil de la endocarditis infecciosa izquierda

Se analizaron 621 episodios de endocarditis infecciosa izquierda, 395 en varones (64%) y 226 en mujeres (36%). Se compararon las diferencias entre las variables epidemiológicas, ecocardiográficas, microbiológicas, clínicas y pronósticas en hombres y mujeres.

- Diferencias en las variables epidemiológicas

Entre los hallazgos más relevantes destaca que las mujeres presentaron una edad media mayor que la de los hombres; también fue más frecuente en ellas que el origen de la infección fuese nosocomial. Al analizar los factores predisponentes, la diabetes mellitus fue más frecuente entre las mujeres mientras que los factores predisponentes significativamente más frecuentes en los hombres fueron el VIH, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la adicción a drogas por vía parenteral y el alcoholismo. La existencia de cardiopatía previa fue más frecuente en las mujeres. La cardiopatía predisponente más frecuente fue la presencia de una prótesis valvular en los dos sexos. Las mujeres presentan con más frecuencia que los hombres endocarditis sobre prótesis y sobre válvula reumática. Los hombres presentaron con mayor frecuencia endocarditis sin cardiopatía previa aparente. En cuanto al posible factor desencadenante, entre las mujeres resultó más frecuente la infección de catéter intravascular y la cirugía previa. Por su parte en los hombres fue más frecuente la manipulación dental.

La tabla 4 resume los principales hallazgos epidemiológicos.

	HOMBRES (n=395)	MUJERES (n=226)	p
Edad, media ± DE (años)	59±15	63±15	<0.01
Nosocomial, n (%)	103 (26)	79 (35)	0.03
UDVP, n (%)	24 (6)	3 (1)	<0.01
VIH, n (%)	15 (4)	1 (0.5)	0.01
Diabetes mellitus, n (%)	67 (17)	59 (26)	<0.01
Alcoholismo, n (%)	41 (10)	2 (1)	<0.01
EPOC, n (%)	43 (11)	10 (4)	<0.01
Cardiopatía previa, n (%)	263 (67)	174 (78)	<0.01
Reumática	28 (7)	28 (13)	0.03
Degenerativa	39 (10)	31 (14)	0.1
Prótesis	145 (37)	105 (47)	0.01
Ninguna	119 (30)	45 (20)	<0.01
Posible desencadenante, n (%)			
Dental	42 (11)	9 (4)	<0.01
Gastrointestinal	18 (5)	3 (1)	0.03
Genitourinaria	15 (4)	6 (3)	0.4
Catéter intravascular	28 (7)	28 (12)	0.03
Cirugía previa	37 (9)	36 (16)	0.01

Tabla 4. Diferencias epidemiológicas entre hombres y mujeres.

(UDVP: usuario de drogas por vía parenteral. VIH: portador de anticuerpos para el virus de la inmunodeficiencia humana. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.)

- Diferencias en las variables radiológicas, electrocardiográficas y analíticas

No se identificaron diferencias entre ambos sexos en los hallazgos radiológicos, electrocardiográficos o analíticos.

- Diferencias en las variables ecocardiográficas

En el grupo de los hombres, la válvula afectada con más frecuencia fue la aórtica nativa, seguida de la mitral nativa. En las mujeres la principal válvula afectada fue la mitral nativa, seguida de la prótesis mitral mecánica. La afectación de la válvula aórtica nativa resultó significativamente

superior en los hombres que en las mujeres, mientras que la aparición de endocarditis sobre prótesis mecánica mitral fue más frecuente en las mujeres. No se identificaron diferencias significativas con respecto a la aparición de complicaciones perianulares en conjunto, aunque los pseudoaneurismas se detectaron con mayor frecuencia en los varones. La rotura valvular y la presencia de insuficiencia valvular moderada o severa también fueron más frecuentes entre los hombres.

La tabla 5 recoge los principales datos ecocardiográficos.

	HOMBRES (n=395)	MUJERES (n= 226)	p
Endocarditis protésica, n (%)	140 (35)	104 (46)	<0.01
Protésica precoz, n (%)	46 (33)	44 (42)	0.1
Multivalvular, n (%)	74 (19)	43 (19)	0.9
Localización de la endocarditis, n (%)			
Válvula aórtica nativa	172 (37)	49 (18)	<0.01
Válvula mitral nativa	138 (29)	95 (35)	0.09
Prótesis mecánica aórtica	58 (12)	31 (12)	0.7
Prótesis mecánica mitral	57 (12)	74 (28)	<0.01
Prótesis biológica aórtica	27 (6)	9 (3)	0.1
Prótesis biológica mitral	6 (1)	3 (1)	0.9
Complicaciones perianulares, n (%)	95 (24)	42 (19)	0.1
Absceso	57 (14)	28 (12)	0.5
Pseudoaneurisma	44 (11)	13 (6)	0.03
Fístula	10 (3)	9 (4)	0.3
Rotura valvular, n (%)	36 (9)	10 (5)	0.03
Insuficiencia valvular moderada o severa, n (%)	259 (67)	106 (48)	<0.01

Tabla 5. Diferencias ecocardiográficas entre hombres y mujeres.

- Diferencias en el perfil microbiológico

El *Estafilococo aureus* fue el microorganismo causal más frecuente en los dos sexos, seguido del *Estreptococo viridans* en los hombres y de los *Estafilococos coagulasa negativos* en las mujeres.

Las únicas diferencias encontradas entre ambos géneros fue una mayor proporción de endocarditis por *Estreptococo viridans* en los varones y de bacilos Gram negativos en las mujeres.

Los microorganismos causales en los dos sexos se muestran en la tabla 6.

	HOMBRES (n= 395)	MUJERES (n= 226)	p
Estreptococo bovis, n (%)	16 (4)	9 (4)	0.9
Estreptococo viridans, n (%)	66 (17)	24 (11)	0.04
Enterococos, n (%)	38 (10)	13 (6)	0.09
Estafilococo aureus, n (%)	71 (18)	44 (20)	0.6
Estafilococo coagulasa negativos, n (%)	63 (16)	40 (18)	0.5
Bacilos Gram negativos, n (%)	10 (2.5)	19 (8)	0.001
Hongos, n (%)	4 (1)	6 (3)	0.2
Grupo HACEK, n (%)	3 (0.8)	1(0.4)	0.9
Polimicrobiana, n (%)	21 (5%)	17 (7.5%)	0.3
Cultivos negativos, n (%)	63 (16)	31 (14)	0.4

Tabla 6. Perfil microbiológico.

- Diferencias en las variables relacionadas con la evolución clínica

La única diferencia significativa entre ambos sexos es que las mujeres presentan con mayor frecuencia infección persistente; por lo demás ambos sexos cursan con una tasa similar de

complicaciones (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, shock séptico, ictus o embolismo sistémico).

	HOMBRES (n= 395)	MUJERES (n= 226)	p
Insuficiencia cardiaca, n (%)	64 (27)	46 (34)	0.1
Insuficiencia renal, n (%)	84 (25)	60 (31)	0.1
Shock séptico, n(%)	35 (9)	26 (13)	0.2
Ictus, n(%)	31 (9)	14 (8)	0.5
Infección persistente, n(%)	125 (32)	91 (40)	0.03
Embolia sistémica, n(%)	110 (28)	68 (30)	0.08

Tabla 7. Evolución clínica.

- Diferencias en las variables relacionadas con el tipo de tratamiento y el pronóstico

La estrategia terapéutica no fue diferente entre los dos sexos. Tampoco lo fueron las indicaciones de cirugía, ni en el tipo de cirugía practicada.

No se encontraron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria global, tampoco en la mortalidad intrahospitalaria en los diferentes grupos de tratamiento recibido, aunque las mujeres mostraron una tendencia no significativa hacia una mortalidad más elevada en el subgrupo sometido a cirugía electiva.

En el seguimiento a largo plazo no se identificaron diferencias significativas en el primer año en la incidencia de complicaciones, definidas como mortalidad, necesidad de cirugía valvular, recidiva o reinfección (hombres 12% vs mujeres 8%, $p= 0.3$).

	HOMBRES (n= 395)	MUJERES (n= 226)	p
Estrategia de tratamiento			0.1
Tratamiento médico, n (%)	153 (39)	108 (48)	
Cirugía urgente, n (%)	112 (28)	54 (24)	
Cirugía electiva, n (%)	130 (33)	64 (28)	
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	112 (28)	78 (35)	0.1
Tratamiento médico, n (%)	50 (33)	42 (39)	0.3
Cirugía urgente, n (%)	37 (33)	16 (30)	0.6
Cirugía electiva, n (%)	25 (19)	20 (31)	0.06

Tabla 8. Tratamiento y pronóstico.

5.2. AVANCES EN EL ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA

De una cohorte total de 692 episodios de endocarditis izquierda se repitieron los hemocultivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico en 407 casos. Estos 407 casos fueron divididos en 4 grupos de acuerdo al resultado de los hemocultivos al ingreso y a las 48-72 horas, según indica la figura 3.

		Hemocultivos al ingreso		Total
		+	-	
Hemocultivos a las 48-72 horas	+	89 (22%)	23 (6%)	112 (28%)
	-	167 (41%)	128 (31%)	295 (72%)
Total		256 (63%)	151 (37%)	407 (100%)

Figura 3. Distribución de la muestra según los resultados de los hemocultivos.

El trabajo se centró en el estudio de los 256 pacientes con hemocultivos positivos al ingreso, en el cual se compararon los pacientes que a las 48-72 horas habían negativizado los hemocultivos (n=167) frente a aquellos en los que persistían positivos (n=89). No obstante, se realizaron otros análisis complementarios para determinar la posible existencia de sesgos y la generalización de los resultados.

- Comparación entre los pacientes en los que se repitieron los hemocultivos y en los que no

La segunda batería de hemocultivos se realizó en 407 de los casos de la serie (59%). Se compararon los dos grupos para determinar si existían diferencias relevantes que pudieran suponer un sesgo de selección.

Aquellos pacientes en los que no se realizó la segunda batería de hemocultivos eran mayores (64 ± 13 años vs 61 ± 11 años, $p=0.026$), preferentemente referidos de otros centros (49% vs 39%, $p=0.021$) y presentaron con más frecuencia insuficiencia cardíaca (66% vs 53%, $p=0.005$) e infección por *Estafilococo aureus* (23% vs 14%, $p=0.004$). Además presentaron una menor tasa de hemocultivos negativos (7% vs 20%, $p<0.001$). A pesar de estas diferencias, el tratamiento recibido y la mortalidad intrahospitalaria fueron semejantes.

- Comparación entre los pacientes que negativizaron los hemocultivos y los que no

Los pacientes con hemocultivos persistentemente positivos presentaban una mayor proporción de endocarditis sobre prótesis, complicaciones perianulares, bloqueo auriculoventricular y niveles sanguíneos más elevados de urea y creatinina al ingreso. En la evolución desarrollaron con más frecuencia shock séptico y su mortalidad intrahospitalaria fue mayor.

Por su parte, los pacientes que negativizaron los hemocultivos presentaron con mayor frecuencia infección por *Estreptococos* del grupo viridans.

La comparación completa entre los dos grupos se muestra en la tabla 9.

	GRUPO 1 (+/-) n= 167	GRUPO 2 (+/+) n= 89	p
Edad (años), media ± DE	62 ± 14	63 ± 14	0.421
Sexo masculino, n (%)	111 (67)	62 (70)	0.603
Referidos de otro centro, n (%)	72 (43)	30 (34)	0.133
Endocarditis nosocomial, n (%)	35 (21)	26 (29)	0.162
Tratamiento antibiótico previo, n (%)	52 (36)	31 (39)	0.667
Cardiopatía previa, n (%)	122 (74)	64 (72)	0.345
Prótesis valvular, n (%)	56 (34)	43 (48)	0.021
Valvulopatía reumática, n (%)	15 (9)	4 (5)	0.192
Valvulopatía degenerativa, n (%)	29 (17)	9 (10)	0.121
Enfermedades predisponentes			
Inmunodepresión, n (%)	7 (4)	8 (9)	0.999
Diabetes mellitus, n (%)	36 (20)	26 (29)	0.087
Insuficiencia renal crónica, n (%)	17 (10)	10 (11)	0.793
Anemia crónica, n (%)	28 (17)	13 (15)	0.654
Alcoholismo, n (%)	13 (8)	5 (6)	0.519
Manifestaciones clínicas al ingreso			
Fiebre, n (%)	145 (87)	78 (89)	0.766
Insuficiencia cardíaca, n (%)	55 (33)	24 (27)	0.325
NYHA III/IV, n (%)	30 (50)	13 (51)	0.494
Insuficiencia renal, n (%)	31 (19)	20 (23)	0.429
Ictus, n (%)	19 (11)	12 (14)	0.654
Esplenomegalia, n (%)	12 (7)	8 (9)	0.609
Shock séptico, n (%)	13 (8)	3 (3)	0.165
Escalofríos, n (%)	78 (51)	41 (56)	0.495
Nuevo soplo, n (%)	92 (56)	25 (29)	<0.001
Manifestaciones cutáneas, n (%)	15 (9)	5 (6)	0.340
Bloqueo auriculoventricular, n (%)	6 (4)	10 (11)	0.017
Datos analíticos al ingreso			
Leucocitos (*10³/mL), mediana [RIQ]	11.3 [7.4-13.8]	10.4 [7.4-13.5]	0.966
Hemoglobina (mg/dL), mediana[RIQ]	11.0 [9.6-12]	11.1 [9.5-12.8]	0.514
Plaquetas (*10³/mL), mediana [RIQ]	207 [134-263]	196 [134-263]	0.059
Urea (mg/dl), mediana [RIQ]	42 [32-61]	49 [36-80]	0.039
Creatinina (mg/dl), mediana [RIQ]	1.1 [0.9-1.4]	1.2 [1-1.6]	0.038
Hallazgos radiológicos al ingreso			
Cardiomegalia, n (%)	82 (49)	48 (55)	0.358
Insuficiencia cardíaca, n (%)	46 (28)	23 (26)	0.851
Derrame pleural, n (%)	30 (18)	17 (20)	0.759
Localización de la infección			0.169

Aórtica, n (%)	64 (38)	37 (42)	
Mitral, n (%)	83 (50)	35 (39)	
Multivalvular, n (%)	20 (12)	17 (19)	
Hallazgos ecocardiográficos			
Vegetaciones, n (%)	145 (88)	77 (90)	0.790
Complicaciones perianulares, n (%)	30 (18)	32 (37)	0.001
Endocarditis protésica, n (%)	53 (32)	42 (47)	0.015
Endocarditis protésica precoz, n (%)	16 (30)	12 (29)	0.864
Insuficiencia valvular significativa, n (%)	120 (73)	49 (56)	0.005
Perforación valvular, n (%)	26 (16)	9 (10)	0.940
Fracción de eyección (%), media ± DE	63 ± 12	62 ± 10	0.755
Diámetro vegetación (cm), mediana [IQR]	1.3 [0.8-1.9]	1.3 [0.8-2]	0.576
Área vegetación (cm), mediana [IQR]	0.8 [0.4-1.4]	0.8 [0.4-1.9]	0.892
Microorganismo causal			
Estafilococo aureus, n (%)	27 (16)	22 (25)	0.098
Resistentes a metilicina, n (%)	1 (4)	4 (18)	0.096
Estafilococos coagulasa negativos, n (%)	31 (19)	23 (26)	0.174
Estreptococos viridans, n (%)	37 (22)	9 (10)	0.017
Enterococos, n (%)	13 (8)	13 (15)	0.085
Estreptococo bovis, n (%)	10 (6)	4 (5)	0.776
Otros estreptococos, n (%)	21 (13)	6 (7)	0.148
Polimicrobiana, n (%)	13 (8)	4 (5)	0.314
Bacilos Gram negativos, n (%)	9 (5)	4 (5)	0.999
Otros, n (%)	6 (3)	4 (2)	0.742
Manifestaciones clínicas			
Insuficiencia cardíaca, n (%)	84 (50)	44 (50)	0.896
Insuficiencia renal, n (%)	58 (35)	42 (47)	0.052
Shock séptico, n (%)	21 (13)	20 (23)	0.040
Ictus, n (%)	34 (20)	17 (19)	0.810
Embolismos sistémicos, n (%)	52 (31)	28 (32)	0.958
Infección persistente, n (%)	53 (32)	43 (49)	0.008
Pronóstico			
Tratamiento médico, n (%)	83 (50)	36 (40)	0.116
Cirugía cardíaca, n (%)	84 (50)	53 (60)	
Días hasta la cirugía, mediana [RIQ]	14 [5-26]	10 [3.5-22.5]	0.252
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	42 (25)	39 (44)	0.002

Tabla 9. Comparación del grupo 1 (pacientes que negativizaron los hemocultivos) y el grupo 2 (pacientes con hemocultivos persistentemente positivos).

- Pronóstico de los pacientes con hemocultivos persistentemente positivos

La mortalidad intrahospitalaria de este grupo de pacientes fue muy elevada (44%). Las causas de muerte fueron:

- Fracaso multiorgánico y shock séptico en 24 pacientes (64%).
- Insuficiencia cardíaca en 8 pacientes (21%).
- Embolismos en 4 pacientes (10%), tres cerebrales y uno intestinal.
- Fibrilación ventricular en 1 paciente.
- Taponamiento cardíaco en 1 paciente.
- Complicaciones de cirugía extracardiaca en 1 paciente.

El 60% de los pacientes con hemocultivos persistentemente positivos requirió cirugía cardíaca durante el ingreso. La mortalidad hospitalaria en estos casos fue superior a la de los pacientes con negativización de los hemocultivos que precisaron intervención (41% vs 27%, $p=0.008$). Entre los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento médico la mortalidad fue del 47% en el subgrupo de pacientes con hemocultivos persistentemente positivos, y del 23% en aquellos que negativizaron los hemocultivos ($p= 0.086$).

- Poder pronóstico de la persistencia de hemocultivos positivos

Para determinar la relevancia de la información sobre el pronóstico que aporta la persistencia de hemocultivos positivos inicialmente se realizó un análisis bivariado para determinar los predictores de mortalidad en la serie. El resultado de este análisis se muestra en la tabla 10.

	OR	IC 95%	p-VALOR
Edad	1.03	1.01-1.04	0.001
Sexo femenino	1.48	0.95-2.30	0.084
Endocarditis nosocomial	1.88	1.19-2.98	0.007
Referidos	1.69	1.10-2.61	0.017
Diabetes mellitus	1.77	1.08-2.92	0.024
Persistencia hemocultivos positivos	2.49	1.58-3.95	< 0.001
Streptococo viridans	0.31	0.07-0.54	0.002
Estafilococo aureus	3.87	2.16-6.91	< 0.001
Endocarditis protésica	1.61	1.05-2.47	0.031
Vegetación	2.12	1.06-4.25	0.033
Complicación perianular	1.73	1.08-2.77	0.023
Insuficiencia cardíaca	2.56	1.64-4.01	<0.001
Insuficiencia renal	3.97	2.54-6.20	<0.001

Tabla 10. Análisis bivariado de la mortalidad hospitalaria.

El análisis multivariado identificó como predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria los siguientes: la edad, la infección por *Estafilococo aureus*, la persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal.

La bondad del ajuste del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p=0.939$), índice-C: 0.797 [0.752-0.843]. El resultado de análisis se muestra en la figura 4.

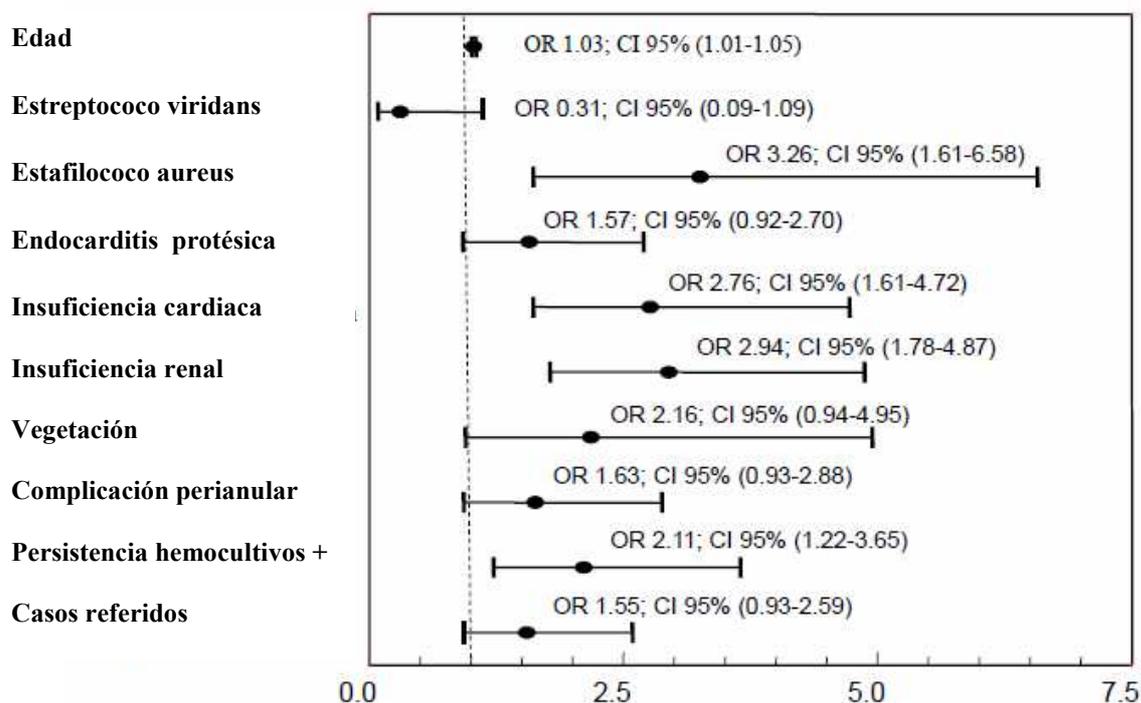


Figura 4. Predictores independientes de mortalidad en la endocarditis.

- **Análisis sin incluir a los pacientes referidos de otros centros**

Finalmente y con el propósito de evaluar la generalización de los resultados, se repitió el análisis sin incluir a los pacientes referidos de otros centros. Los pacientes que fueron referidos presentaban un perfil diferente y más benigno, ya que en ellos fue menos frecuente la infección por *Estafilococo aureus* (14.3 vs 20.1%, $p=0.041$), el desarrollo de insuficiencia cardiaca (36.5% vs 44.2%) y la cirugía cardiaca (45.9% vs 70.5%, $p=0.001$). Sin embargo, a pesar de estas diferencias en el perfil, el pronóstico en ambos grupos fue similar y la persistencia de hemocultivos positivos también se identificó como predictor independiente de mortalidad en este subgrupo (OR 2.3, IC 95%1.2-4.3).

6. DISCUSIÓN

Los tres trabajos que forman este compendio de publicaciones presentan características comunes que los hacen diferir de la mayoría de los grandes trabajos publicados sobre endocarditis infecciosa. En primer lugar, se basan únicamente en casos de endocarditis sobre el lado izquierdo del corazón. Este hecho es relevante ya que la endocarditis derecha y la endocarditis sobre dispositivos intracardiacos son entidades clínicas muy particulares que presentan un mejor pronóstico que la endocarditis izquierda;^{38;39} por tanto, su análisis conjunto con pacientes con endocarditis izquierda puede inducir sesgos importantes. Además, a pesar de ser multicéntricos, los tres estudios están realizados siguiendo un protocolo de actuación homogéneo, no solo en la recogida de datos, sino también en los métodos diagnósticos y las decisiones terapéuticas. Finalmente, en todos los pacientes incluidos se ha realizado al menos en una ocasión un ecocardiograma transesofágico, lo que es de notable importancia a la hora de caracterizar de forma adecuada las lesiones así como la existencia de complicaciones perianulares o la afectación de prótesis valvulares.⁴⁰

Existen dos principales limitaciones aplicables a todos los trabajos que componen la presente Tesis Doctoral. La primera es el hecho de que los estudios han sido llevados a cabo en centros terciarios, de referencia en cirugía cardíaca para áreas extensas. Por tanto, es posible que existan sesgos de selección y sesgos de referencia en los pacientes incluidos en los análisis. Por un lado, en los hospitales terciarios se atiende, por regla general, a pacientes más complejos y se realiza un mayor número de procedimientos invasivos que en otros centros. Por ello, en nuestra propia población de referencia es de esperar un mayor número de pacientes con endocarditis asociada a cuidados sanitarios (sesgo de selección). Por otra parte, todos los hospitales implicados en el trabajo reciben numerosos pacientes derivados de otros centros. Estos pacientes derivados no representan la población general con endocarditis infecciosa ya que con frecuencia los pacientes que no presentan complicaciones no son derivados; la situación opuesta del espectro también ocurre, los pacientes que se encuentran en una situación clínica terminal no son trasladados o fallecen antes del traslado (sesgo

de referencia). Los efectos de los sesgos en los hospitales terciarios que atienden endocarditis infecciosa han sido descritos ampliamente en la literatura,⁷ y aunque no se pueden evitar, siempre hay que tenerlos presentes a la hora de generalizar conclusiones.

La segunda limitación importante de los trabajos que componen el presente compendio es que son estudios con un diseño observacional, realizados a partir de un registro multipropósito. Los registros observacionales tienen la ventaja frente a los estudios experimentales aleatorizados de que representan con mayor fiabilidad a la población general, ya que no presentan criterios de inclusión muy selectivos. Sin embargo, debido a su naturaleza observacional, presentan algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, no están exentos de los sesgos de selección, como ya se ha comentado anteriormente y son vulnerables al sesgo de referencia. Además, dependiendo de la estrategia que se emplee para incluir a los pacientes en el registro, se puede incurrir en sesgo de selección si se incluyen únicamente los pacientes que ingresan en una unidad determinada o a cargo de un servicio, o si los criterios diagnósticos que llevan a la inclusión no se aplican de manera homogénea en los diferentes centros que participan. La selección de pacientes y la disponibilidad de los datos puede verse sesgada también dependiendo de si la inclusión de los pacientes en el registro se realiza al ingreso (con lo que los pacientes en los que el diagnóstico correcto no se hace en el momento de ingreso pueden no quedar incluidos) o al alta (con lo que datos importantes y específicos que sólo pueden ser recogidos de manera prospectiva pueden haberse perdido).⁴¹ En el caso concreto del presente trabajo, se intenta minimizar en lo posible la influencia de estos sesgos mediante la utilización de criterios diagnósticos concretos y homogéneos, con la identificación de los pacientes con endocarditis en el laboratorio de ecocardiografía (de este modo se identifican los pacientes ingresados en cualquier servicio del hospital) y siguiendo de manera prospectiva a cualquier paciente con una sospecha clínica de endocarditis desde el momento en el que existe; de esta manera, si finalmente no se confirma la enfermedad el paciente no es incluido en el protocolo. Por su naturaleza observacional, los registros presentan además importantes limitaciones cuando se

emplean para comparar diferentes estrategias de tratamiento, ya que la asignación a un grupo de tratamiento no es aleatorizada y los grupos pueden no ser homogéneos. Para minimizar el efecto de esta limitación es imprescindible definir detalladamente las diferencias entre los grupos y ajustar estadísticamente por estas diferencias cuando sea necesario. A pesar de ello hay que tener en cuenta que la técnica estadística no es capaz de ajustar las diferencias de factores de confusión que no han sido previamente identificados. Finalmente, a diferencia de los estudios experimentales que son monitorizados por una auditoría externa, pueden ser más laxos a la hora de la recogida de los datos y del seguimiento de los pacientes. La pérdida de datos por una recogida de datos no prospectiva o no exhaustiva puede limitar seriamente la validez del análisis estadístico.⁴²

6.1. Perfil en función de la edad de la endocarditis infecciosa izquierda

Este trabajo se publicó en febrero de 2010 y en ese momento representó la mayor cohorte en la que se estudiaba la influencia de la edad en la endocarditis infecciosa izquierda. Aunque numerosos estudios previos habían intentado determinar las principales características de la endocarditis en pacientes de edad avanzada, los resultados hallados eran dispares y en ocasiones contradictorios. Las principales limitaciones de los estudios publicados con anterioridad se pueden resumir en dos: la utilización de puntos de corte arbitrarios en la edad de los grupos a comparar y la inclusión de endocarditis derecha e izquierda. Por estos dos motivos los resultados obtenidos por los diferentes autores son difíciles de comparar y resulta complejo sacar conclusiones de los mismos.

Muchos de los resultados de nuestro trabajo eran esperados y reflejan los cambios asociados al envejecimiento. Es lógico pensar que a medida que se incrementa la edad de los pacientes con endocarditis, aumenta la proporción de cardiopatías predisponentes (degenerativa y protésica pero no reumática), la comorbilidad (diabetes mellitus y cáncer), la endocarditis nosocomial y la endocarditis protésica. De la misma manera, resulta lógico que los usuarios de drogas por vía parenteral y los pacientes con VIH predominen entre el grupo de pacientes más jóvenes. Así mismo, identificamos

que el porcentaje de endocarditis en mujeres se incrementa con la edad, especialmente en el cuartil superior. Este hecho se explica por la mayor esperanza de vida en las mujeres y porque las mujeres de nuestra serie presentan con mayor frecuencia tanto factores predisponentes (diabetes mellitus) como cardiopatías predisponentes (prótesis valvular) y ha sido corroborado en varios estudios epidemiológicos tanto previos²⁴ como posteriores.^{17;43;44}

A diferencia de los trabajos publicados anteriormente, identificamos notables diferencias ecocardiográficas con una mayor tendencia a la insuficiencia valvular significativa y a la rotura valvular en los pacientes más jóvenes, en probable relación con su perfil microbiológico más agresivo. El hecho de que estas diferencias no hubiesen sido puestas de manifiesto previamente remarca la importancia de la realización de un ecocardiograma transesofágico en todos los pacientes con endocarditis infecciosa, particularidad que no se da en la mayoría de las series publicadas.

Con respecto a la microbiología se encontró un incremento de la infección por *Streptococo bovis* y por *Enterococos* con el incremento de la edad y una disminución de la infección por *Stafilococo aureus*. Tanto el *Streptococo bovis* como los *Enterococos* son patógenos relacionados con trastornos gastrointestinales (cáncer de colon) y genitourinarios (sondaje urinario, cirugía de próstata, etc) que son muy comunes en pacientes de edad avanzada. En los últimos años ambos microorganismos han sido descritos como emergentes en la endocarditis infecciosa en pacientes de edad avanzada.^{44;45}

Además en nuestra serie la proporción de *Stafilococo aureus* resistente a la meticilina se incrementa con la edad, lo que se justifica por el aumento de la endocarditis nosocomial y asociada a cuidados sanitarios^{7;9;11} en los grupos de edad más avanzada.

Con respecto al tratamiento recibido se evidenció una disminución de la cirugía tanto urgente como electiva con el incremento de la edad. Existen dos razones fundamentales que justifican este hecho. La primera es que los pacientes de edad más avanzada presentaron con menor frecuencia factores que se asocian a la cirugía como son la insuficiencia valvular severa o la infección por *Stafilococo aureus*. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que la mayor comorbilidad que presentan

puede jugar un papel crucial en la decisión final sobre operar o no a estos pacientes. De hecho, el porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica establecida que finalmente son rechazados para la cirugía se incrementa significativamente con la edad (23%, 24%, 38%, 50%; $p < 0.001$). Este hecho tiene una importancia crucial a la hora de realizar el estudio del pronóstico de los pacientes en función del tratamiento que reciben. Los pacientes con indicación quirúrgica que son rechazados para cirugía son incluidos por lo general en el grupo de “tratamiento médico” y contribuyen a elevar significativamente la mortalidad en este grupo ya que su pronóstico es mucho peor que el de aquellos pacientes que reciben únicamente tratamiento médico y no tienen indicación de cirugía.²³

Por último, en relación al pronóstico, se observó una mayor mortalidad con el incremento de la edad. El análisis en función de la modalidad terapéutica indica que este peor pronóstico está en relación con los pacientes de edad avanzada que requieren cirugía urgente. Este hallazgo es consecuente con la evidencia científica disponible, ya que la edad ha demostrado ser un factor de riesgo independiente en todas las escalas de evaluación del riesgo de cirugía cardíaca.⁴⁶⁻⁴⁸ De hecho no se identificaron diferencias en los pacientes que recibieron únicamente tratamiento médico.

Desde la redacción de este trabajo diversos estudios sobre la epidemiología de la endocarditis infecciosa han sido publicados. Todos ellos confirman la evidencia de que la edad media de los pacientes con endocarditis infecciosa está aumentando progresivamente a lo largo de los últimos años en los países desarrollados.^{9;17;43;44;49;50} Así mismo, la mayoría registran una mayor mortalidad en los grupos de edad avanzada e identifican la edad como un predictor independiente de mortalidad en la endocarditis infecciosa.^{18;44;49;50} En concreto, un trabajo publicado por Fedeli y colaboradores¹⁷ estudió 1863 pacientes con endocarditis en el norte de Italia entre 2000 y 2008. Los autores identificaron un incremento de la edad media de los pacientes a lo largo del estudio (66 años entre 2000-2002 y 70 entre 2006-2008, $p < 0.001$). Además, al igual que en nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes que recibió cirugía disminuyó significativamente a medida que aumentaba la edad. No evidenciaron cambios en la mortalidad global a lo largo del estudio, aunque sí una mayor mortalidad

intrahospitalaria en los pacientes de edad más avanzada. El hallazgo más relevante de este trabajo se basa en el estudio de la mortalidad a largo plazo. Mientras que la mortalidad de los pacientes jóvenes una vez superado el episodio agudo de la enfermedad permaneció estable a partir de los 60-90 días, la de los pacientes ancianos (mayores de 74 años) continuó aumentando hasta el fin del seguimiento (un año), lo que indica que los pacientes más ancianos no sólo tienen una mortalidad más elevada a consecuencia de la fase aguda de la enfermedad, sino también como consecuencia de las secuelas de la misma.

Otro estudio posterior que se centra en la influencia de la edad fue publicado por Ramírez-Duque y colaboradores.⁴⁴ Se trata de una serie multicéntrica andaluza de 961 episodios de endocarditis izquierda en la que se comparan las características de los pacientes divididos en dos grupos arbitrarios (<65 años y ≥65 años). Este estudio corrobora los hallazgos más relevantes de la presente investigación, identifican una mayor proporción de mujeres, de endocarditis nosocomial, de insuficiencia renal y de mortalidad entre los pacientes más ancianos, y un incremento de mortalidad muy significativo entre los pacientes mayores sometidos a cirugía durante la fase aguda de la enfermedad.

6.2. Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda

En la mayoría de los estudios epidemiológicos la endocarditis infecciosa es más frecuente en los varones, con una proporción en torno a 2:1.^{2;9;16-19;50-52} Trabajos recientes entre los que se incluye el primer artículo del presente compendio han identificado, sin embargo, que este ratio disminuye con la edad debido a una mayor prevalencia de endocarditis entre las mujeres a edades avanzadas,⁴⁴ e incluso un incremento en la proporción general de mujeres durante los últimos años.⁴³

En consonancia con esta evidencia en nuestro trabajo se identificó un ratio hombre:mujer de 1.7:1. Además, las mujeres fueron significativamente mayores que los hombres. La única diferencia

relevante en cuanto a la comorbilidad fue una mayor proporción de diabetes mellitus entre las mujeres, hallazgo que puede estar justificado precisamente por su edad más avanzada. El perfil microbiológico es similar en líneas generales. La mayor frecuencia relativa de *Streptococo viridans* en los hombres puede estar en relación con que en ellos hay más casos de endocarditis sobre válvula nativa. La mayor frecuencia de endocarditis por bacilos Gram negativos entre las mujeres podría justificarse por su particular susceptibilidad a las infecciones genitourinarias.

Con respecto a los hallazgos ecocardiográficos se detectaron diferencias notables en la localización de la endocarditis, con una mayor afectación de la válvula mitral (nativa y protésica) en las mujeres y aórtica en los hombres. Estas diferencias siguen la distribución general de las valvulopatías en la población general con respecto al sexo.⁵³ No se detectaron diferencias en cuanto a las complicaciones perianulares, tan solo una mayor proporción de insuficiencia valvular moderada o severa entre los hombres. Dado que el perfil microbiológico en cuanto a microorganismos agresivos es similar en los dos sexos, esta diferencia se justificaría por la mayor proporción de endocarditis nativa en los hombres. En cualquier caso, este hallazgo ecocardiográfico no se asoció a diferencias relevantes en el curso clínico.

La característica más notoria de este trabajo es que no existieron diferencias en el tratamiento recibido por hombres y mujeres. Este hecho permite realizar un análisis de la mortalidad no influido por el tratamiento recibido. No se detectaron diferencias significativas en la mortalidad global entre ambos sexos. Al analizar la mortalidad en los diferentes grupos de tratamiento, tampoco se identificaron diferencias significativas, aunque sí una tendencia a la mayor mortalidad entre las mujeres que fueron intervenidas de forma electiva. Las causas de esta tendencia pueden encontrarse en la edad más avanzada de las mujeres de este grupo y en que debido a la mayor incidencia de endocarditis protésica entre las mujeres, la proporción de reintervenciones fue también significativamente superior (58% vs 40%, $p=0.019$). Es conocido que estas dos condiciones empeoran el pronóstico de la cirugía cardíaca en general ^{46;47;54} y, en el caso particular de la

endocarditis infecciosa, ya se ha comentado previamente la mayor mortalidad entre los pacientes de edad más avanzada que requieren cirugía. Es preciso recalcar que no existieron diferencias en la mortalidad en el subgrupo de pacientes que requirió cirugía urgente.

Existen dos trabajos previos a la publicación de este artículo que estudiaron la influencia del sexo en la endocarditis infecciosa.^{18;19} En ambos las mujeres fueron intervenidas con menor frecuencia que los hombres a pesar de presentar un perfil clínico y una tasa de complicaciones similar. En el trabajo de Aksoy¹⁸ del grupo multicéntrico internacional ICE (*International Collaboration on Endocarditis*), las mujeres presentaron una mayor mortalidad que los hombres, sin embargo el sexo femenino no fue predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariado. En la serie española de Castillo y colaboradores¹⁹ no se objetivaron diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria ni en la mortalidad a 5 años. Tampoco se encontraron diferencias al analizar la mortalidad en los distintos grupos de tratamiento.

Dos artículos han sido publicados desde la finalización del segundo artículo de este compendio. El primero de ellos analiza la influencia del sexo en la endocarditis sobre válvula nativa.⁵⁵ En esta serie las mujeres presentan una edad más avanzada sin otras diferencias relevantes en la comorbilidad. Tanto la microbiología como el curso clínico son similares en ambos sexos. Notablemente, y a pesar de presentar la misma tasa de complicaciones, la cirugía se indica y se realiza con menor frecuencia en las mujeres. De hecho, uno de los predictores independientes de cirugía en el ingreso en esta serie fue el sexo masculino. La mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad un año después de la fase aguda es significativamente mayor en las mujeres. Se evidenció una clara relación del sexo femenino con la mortalidad en el análisis univariado tanto intrahospitalaria como en a un año. Sin embargo, tan solo se identificó como predictor independiente de la mortalidad al año de seguimiento en el análisis multivariado. Los autores atribuyen parte de la responsabilidad de esta mayor mortalidad entre las mujeres a la menor tasa de cirugía. De hecho, la cirugía en la fase activa se relacionó con una mejoría de las cifras de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad en el primer año. Otro hecho

notable es que la principal causa de mortalidad en las mujeres de esta serie fue la insuficiencia cardíaca, una indicación clara de cirugía urgente en la endocarditis y cuya situación no empeora el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía urgente.²⁷

El segundo trabajo publicado es un estudio epidemiológico que estudia la mortalidad a largo plazo en los pacientes supervivientes a un episodio agudo de endocarditis infecciosa.⁵⁶ En este artículo se detecta una mortalidad mayor a la esperada en las mujeres que sobreviven a la fase aguda de la enfermedad. De nuevo el sexo femenino no se identifica como un predictor independiente de mortalidad y al analizar de forma retrospectiva el ingreso hospitalario los autores detectaron que las mujeres fueron intervenidas con menor frecuencia pese a una tasa similar de complicaciones.

El artículo integrante de este compendio sigue siendo el único publicado hasta la fecha en el que no existen diferencias en la estrategia de tratamiento entre hombres y mujeres. Sin embargo, el resto de literatura publicada demuestra que hoy en día las mujeres con endocarditis siguen recibiendo un tratamiento menos agresivo que los hombres y que en algunos casos, eso podría llevar consigo un incremento de la mortalidad en estas pacientes. Es conocido que existen diferencias significativas en cuanto al tratamiento recibido por las mujeres en algunas enfermedades cardiovasculares. Por regla general las mujeres que presentan un síndrome coronario agudo se enfrentan a retrasos en el diagnóstico y por tanto en el tratamiento, se someten con menos frecuencia a intervencionismo coronario y no siempre reciben el tratamiento indicado por la evidencia científica.⁵⁷ Este hecho se ha justificado tradicionalmente por la presentación atípica de los síntomas y la menor probabilidad pretest de las mujeres de presentar enfermedad coronaria. Sin embargo, una vez establecido el diagnóstico, las mujeres siguen recibiendo con menor frecuencia el tratamiento óptimo destinado a la prevención secundaria⁵⁸ y son derivadas con menor frecuencia a programas de rehabilitación cardíaca,⁵⁹ particularmente cuando son jóvenes. La presencia de este sesgo de tratamiento en las mujeres con endocarditis infecciosa no tiene justificación científica y es preciso ponerlo de manifiesto ya que puede tener implicaciones pronósticas.

6.3. Papel pronóstico de la persistencia de hemocultivos positivos tras el inicio del tratamiento antibiótico en la endocarditis infecciosa izquierda

El último artículo que integra este compendio se centra en el pronóstico de la endocarditis infecciosa. La insuficiencia cardiaca, la insuficiencia renal, la edad, la infección por *Estafilococos aureus* o las complicaciones perianulares son factores reconocidos asociados a un peor pronóstico en la endocarditis infecciosa.^{23-26;60;61} Los clínicos encargados de estos pacientes son conscientes de ello, vigilan de forma estrecha su aparición y actúan de manera más agresiva y precoz cuando son detectados.³³ Sin embargo, este trabajo representa la primera vez que se evidencia la asociación independiente con la mortalidad de una variable clínica sencilla de obtener y con un significado muy intuitivo, como la persistencia de los hemocultivos positivos a los 2-3 días del inicio del tratamiento. La elección del momento adecuado para realizar la cirugía una vez se sienta la indicación es una de las decisiones más delicadas y trascendentales a las que se enfrentan los médicos que atienden a estos pacientes. Cuando el propósito de la cirugía es compensar a un paciente inestable hemodinámicamente en situación de insuficiencia cardiaca franca o evitar un embolismo potencialmente fatal, la decisión es más sencilla, cuanto antes mejor. En estos casos la cirugía se programa de inmediato siempre y cuando las condiciones clínicas del enfermo en ese momento sean aceptables. La situación es diferente en el caso de la infección persistente. Las guías de la práctica clínica recomiendan la realización de cirugía urgente en aquellos pacientes que presentan infección persistente; sin embargo, la propia definición de infección persistente (fiebre y hemocultivos positivos a los 7-10 días del inicio de tratamiento antibiótico una vez se han descartado otras causas) es imprecisa, arbitraria y no basada en la evidencia científica. Es más, nuestro grupo ha demostrado que los resultados de la cirugía durante la fase aguda de la enfermedad se relacionan estrechamente con la indicación de la misma.²⁷ En un estudio sobre los pacientes con endocarditis sometidos a cirugía urgente vimos que aquellos que eran intervenidos por presentar infección persistente tenían

cuatro veces más probabilidades de morir en el ingreso que aquellos operados por otros motivos ²⁷. Los resultados del tercer artículo de este compendio concuerdan con estas observaciones. La espera de 7-10 días para comprobar la eficacia del tratamiento antibiótico puede ser razonable en la mayoría de los procesos infecciosos; sin embargo, en infecciones tan agresivas y difíciles de tratar como la endocarditis infecciosa, 7 días pueden ser demasiados. En ese tiempo es frecuente que la situación general y hemodinámica del paciente se deteriore y su riesgo quirúrgico aumente de forma notable. Podría ser de mucha utilidad en el manejo clínico de la infección identificar esta situación de forma precoz, ya que estos pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de una estrategia terapéutica más agresiva. En este contexto, la obtención de hemocultivos a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico es una herramienta sencilla y accesible que puede aportar mucha información; si se negativizan, parece razonable asumir que la infección está bajo control, pero si persisten positivos se debe sospechar una falta de control del proceso infeccioso.

Otros resultados notables del tercer artículo son la evidencia de que a pesar del tratamiento antibiótico, en los pacientes con endocarditis sobre prótesis los hemocultivos persisten positivos. Esta situación también se relaciona con la aparición de bloqueo aurículo-ventricular y de complicaciones perianulares. Por el contrario, en los casos en los que los *Streptococcus viridans* son los microorganismos causales, es excepcional que los hemocultivos persistan positivos. Este hecho indica una respuesta muy favorable al tratamiento antibiótico y puede ser una de las razones del buen pronóstico de la endocarditis por *Streptococcus viridans*.³²

Este trabajo tiene algunas limitaciones, la primera de ellas es su diseño retrospectivo. La segunda y principal limitación es que no en todos los pacientes se repitió un segundo grupo de hemocultivos. Existen varios motivos que pueden justificar este hecho; en primer lugar, una vez identificado el microorganismo causal de la infección puede estar justificado no repetir los hemocultivos a las 48-72 horas. De hecho, en aquellos casos en los que no se identificó un microorganismo responsable en el primer grupo de hemocultivos se solicitó una segunda tanda con mayor frecuencia que en los casos

en los que el primer grupo de hemocultivos fue positivo (84% frente a 63%, $p < 0.001$). En segundo lugar, el 39% de los pacientes de la serie fueron trasladados desde otros centros, en muchos de los casos para ser intervenidos quirúrgicamente. Finalmente, el 11% de los pacientes no referidos murieron o fueron intervenidos en las primeras 72 horas desde el diagnóstico. Podría pensarse que el perfil clínico de aquellos pacientes en los que no se repitieron los hemocultivos era peor que el de los pacientes en los que sí se repitieron, lo que limitaría en gran medida las aplicaciones del estudio. Este detalle se estudió específicamente y se evidenció lo contrario, aquellos pacientes en los que se repitieron los hemocultivos presentaban un perfil clínico más desfavorable.

Puede llamar la atención la elevada tasa de hemocultivos negativos en el grupo de estudio (37%). Sin embargo este dato hay que analizarlo desde la perspectiva de que es más probable repetir una segunda tanda de hemocultivos en aquellos pacientes cuyos hemocultivos fueron negativos al ingreso. De hecho, la tasa global de hemocultivos negativos en todos los pacientes durante el periodo del estudio fue del 16%.

Dadas estas limitaciones, las conclusiones de este artículo deben considerarse únicamente como generadoras de hipótesis y ser validadas mediante estudios prospectivos.

7. CONCLUSIONES

De los resultados de esta tesis doctoral se puede extraer el siguiente conjunto de conclusiones:

- La endocarditis infecciosa izquierda es una enfermedad grave que conlleva una alta tasa de complicaciones y de mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad es más elevada en los pacientes de mayor edad y en aquellos en los que los hemocultivos persisten positivos a las 48-72 horas de inicio del tratamiento antibiótico.
- La edad creciente de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda se asocia con una menor agresividad a nivel valvular, un perfil microbiológico más favorable y una mayor mortalidad. Este incremento en la mortalidad es a expensas de la mortalidad quirúrgica, pues no hay diferencias en los pacientes que reciben tratamiento médico.
- Las mujeres con endocarditis infecciosa izquierda presentan un perfil epidemiológico más desfavorable que los hombres, aunque no existen diferencias clínicas notables. La actitud terapéutica y el pronóstico son similares a los de los hombres.
- La persistencia de hemocultivos positivos a las 48-72 horas de inicio del tratamiento antibiótico se relaciona con la endocarditis sobre prótesis, la aparición de bloqueo aurículo-ventricular y el desarrollo de complicaciones perianulares. Esta situación empeora de forma notable el pronóstico de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda y es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria.

8. LÍNEAS FUTURAS

Los resultados de la investigación desarrollada a lo largo de la elaboración de esta Tesis Doctoral han arrojado respuestas a varias preguntas planteadas en el área de la endocarditis infecciosa izquierda. No obstante estos resultados a su vez plantean nuevas preguntas y representan el punto de inicio de investigaciones potenciales. Se exponen a continuación algunas de estas nuevas líneas que se abren a partir de la finalización de esta Tesis Doctoral:

- Numerosos estudios epidemiológicos indican que la edad media de los pacientes con endocarditis infecciosa se está incrementando en los últimos años. Una de las conclusiones más notorias de este trabajo es que a medida que aumenta la edad de los pacientes con endocarditis se incrementa su mortalidad, pero únicamente en el subgrupo de pacientes que requieren cirugía. La edad es un factor clásico utilizado en las escalas de riesgo quirúrgico utilizadas en cirugía cardíaca, sin embargo, debido a la escasa proporción de pacientes con endocarditis incluidos en estos modelos de cálculo, los resultados son poco aplicables a este tipo de pacientes. Los resultados de esta Tesis Doctoral sugieren que la edad es también un predictor de mortalidad tras cirugía cardíaca en el caso particular de la endocarditis infecciosa, sin embargo, estudios bien diseñados y dirigidos específicamente a verificar esta hipótesis son necesarios. Cada vez es mayor la evidencia científica que habla a favor de la utilidad de parámetros como la fragilidad, hasta ahora relegados al ámbito de la geriatría, en la evaluación del riesgo quirúrgico de los pacientes mayores. Su utilidad en los pacientes con endocarditis infecciosa no está demostrada y es un campo potencial de investigación que se plantea a partir de los resultados de este trabajo. Dado el incremento en el porcentaje de ancianos con endocarditis infecciosa que veremos en el futuro y a las diferencias epidemiológicas y clínicas que se han demostrado en el presente trabajo, estudios específicos sobre el tratamiento en este subgrupo de pacientes parecen necesarios. El hecho de que estos pacientes presenten un perfil microbiológico diferente, asociado a complicaciones más

frecuentes como la insuficiencia renal, hace plausible pensar que el tratamiento antibiótico óptimo para la población anciana pueda ser diferente al de la población general.

- El estudio epidemiológico de la endocarditis infecciosa permite determinar las características específicas de la enfermedad en determinados subgrupos de pacientes. Esto es de utilidad para el clínico que se enfrenta con estos pacientes, ya que desde la sospecha clínica inicial del paciente con endocarditis puede presuponer cuál es el espectro microbiológico más frecuente en ese paciente en concreto o conocer cuáles son las complicaciones que pueden aparecer con más frecuencia. Por todo ello el estudio de la epidemiología sigue siendo uno de los pilares del grupo de investigación. La endocarditis es una enfermedad cuya epidemiología ha cambiado en poco tiempo de forma drástica con el incremento de la esperanza de vida y el incremento de procedimientos invasivos a los que se ven sometidos los pacientes. Por todo ello, una manera adecuada de continuar con el estudio de la enfermedad es analizar los cambios en las tendencias epidemiológicas a los que se ha visto sometida nuestra cohorte de pacientes desde su inicio hace 18 años.
- La falta de control del proceso infeccioso es un problema frecuente en la endocarditis infecciosa, en estos casos la cirugía es necesaria en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, la definición arbitraria establecida en la actualidad retrasa el momento de sentar la indicación de cirugía en estos pacientes, que tienen una mortalidad cuatro veces superior a los que son intervenidos por otros motivos. Los hallazgos de esta Tesis Doctoral sugieren que la realización sistemática de hemocultivos de control de forma precoz tras iniciar el tratamiento antibiótico podría identificar a pacientes de alto riesgo que con mucha probabilidad presentarán un problema de control del proceso infeccioso. No obstante, el carácter retrospectivo del presente estudio hace necesario realizar un análisis prospectivo destinado a determinar esta hipótesis. Una vez verificado este punto, es razonable pensar que los pacientes con persistencia de hemocultivos positivos en los que el tratamiento antibiótico no

es suficiente para controlar la infección podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico precoz. La comprobación de esta segunda hipótesis requeriría la realización de estudios aleatorizados.

9. REFERENCIAS

- [1] Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Eng J Med*. 2013;368:1425-33.
- [2] Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139-49.
- [3] Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522-30.
- [4] Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, et al. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1204-10.
- [5] Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379:965-75.
- [6] Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. 2012;40:527-35.
- [7] Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century: epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:394-406.
- [8] Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1:467-70.
- [9] Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010 ;31:1890-7.
- [10] Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007;297:1354-61.
- [11] Fernández-Hidalgo N, Tornos-Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:728-33.

- [12] Vahanian A. The growing burden of infective endocarditis in the elderly. *Eur Heart J*. 2003;24:1539–40.
- [13] Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:806–12.
- [14] Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75–81.
- [15] Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, et al. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36:175–222.
- [16] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463–73.
- [17] Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, et al. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:48.
- [18] Aksoy O, Meyer L, Cabell C, et al. Gender differences in infective endocarditis: Pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:101-7.
- [19] Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, et al. Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:36-40.
- [20] Wallace AG, Young WG Jr, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation*. 1965;31:450–53.

- [21] Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132:1025–35.
- [22] Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart*. 2010;96: 892–7.
- [23] Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
- [24] Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095-103.
- [25] San Román JA, López J, Vilacosta I et al. Prognostic stratification of patients with left-sided infective endocarditis determined at admission. *Am J Med*. 2007;120:369.e1-7.
- [26] Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, et al. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart*. 2000;84:25-30.
- [27] Revilla A, López J, Vilacosta I, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*. 2007;28:65-71.
- [28] Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1997;18: 677–84.
- [29] Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J*. 1999;20:232-41.

-
- [30] Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114:e84-231.
- [31] Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart*. 2005;91:932-7.
- [32] López J, San Román JA, Revilla A, et al. Clinical, echocardiographic and prognostic profile of *Streptococcus viridans* left-sided endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:153-8.
- [33] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
- [34] Revilla A, López J, Sevilla T, et al. In-hospital prognosis of prosthetic valve endocarditis after urgent surgery. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1388-94.
- [35] McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-6.

- [36] The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16:741-51.
- [37] Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1204-11.
- [38] Revilla A, López J, Villacorta E, et al. Endocarditis derecha aislada en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1253-9.
- [39] Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-9.
- [40] Flachskampf FA, Daniel WG. Role of transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Heart.* 2000;84:3-4.
- [41] López-Sendón J. Utilidad y limitaciones de los registros en el infarto agudo de miocardio. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:477-8.
- [42] Levine MN, Julian JA. Registries that show efficacy: good, but not enough. *J Clin Oncol.* 2008;26:5316-9.
- [43] Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:422-6.
- [44] Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect.* 2011;63:131-8.
- [45] Ballet M, Gevigney G, Garé JP, et al. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*: a report of 53 cases. *Eur Heart J.* 1995;16:1975-80.

-
- [46] Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.
- [47] Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. Euroscore II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;4:734-44.
- [48] Hattler BG, Madia C, Johnson C, et al. Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons program. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:1348–52.
- [49] Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:594-8.
- [50] Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1968-76.
- [51] Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, et al. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One.* 2013;8:e60033.
- [52] López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, et al. Endocarditis infecciosa en pacientes octogenarios. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:329-33.
- [53] Gómez-Doblas JJ. Valvulopatías en la mujer: diferencias de sexo en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:42D-8D.
- [54] O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. Force SoTSQMT. The society of thoracic surgeons 2008 cardiac surgery risk models, part 2: isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S23–S42.
- [55] Sambola A, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Sex differences in native-valve infective endocarditis in a single tertiary-care hospital. *Am J Cardiol.* 2010;106:92-8.

- [56] Thuny F, Giorgi R, Habachi R, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 2012;164:94-101.
- [57] Izadnegahdar M, Norris C, Kaul P, et al. Basis for sex-dependent outcomes in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2014. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.020. [Epub ahead of print].
- [58] Hawkins NM, Scholes S, Bajekal M, et al. The UK National Health Service: delivering equitable treatment across the spectrum of coronary disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:208-16.
- [59] Colella TJ, Gravely S, Marzolini S et al. Sex bias in referral of women to outpatient cardiac rehabilitation? A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014. [Epub ahead of print].
- [60] Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:364-72.
- [61] Remadi JP, Habib G, Nadji G, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1295-302.
- [62] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200–9.
- [63] Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633– 8.

10. ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA.⁶²

CRITERIOS MAYORES

Hemocultivo positivo para endocarditis infecciosa

- Microorganismo típico de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:
 - *Streptococo viridans* (incluidas las cepas variantes), *Streptococo 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

Endocarditis 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.⁶³

CRITERIOS MAYORES

Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:

- Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados:
 - *Streptococo. viridans*
 - *Streptococo. bovis*
 - HACEK
 - *Estafilococo. 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 INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS

Variables demográficas: sexo, edad, fecha de ingreso, fecha de diagnóstico, fecha de alta, criterios de endocarditis, endocarditis referida, origen de la infección: adquirida en la comunidad/nosocomial/asociada a cuidados sanitarios, enfermedad previa sobre la válvula afecta, presencia de cardiopatía previa, tipo de cardiopatía previa (reumática, prótesis, degenerativa, congénita, mixoide, miocardiopatía hipertrófica, otra), endocarditis infecciosa previa, portador de marcapasos o DAI, cirugía cardíaca previa, usuario de drogas por vía parenteral, positividad para anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad predisponente sí/no, tipo de enfermedad predisponente (alcoholismo, tratamiento inmunosupresor, anemia crónica, insuficiencia renal crónica, diálisis, inmunodepresión, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatopatía crónica, colagenopatías), factor desencadenante (no conocido, manipulación dental, manipulación gastrointestinal, manipulación genitourinaria, catéteres vasculares, otros catéteres, infección local, cirugía previa), profilaxis antibiótica, tratamiento antibiótico previo al ingreso, anticoagulación previa.

Variables clínicas:

Determinadas al ingreso: Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, forma de presentación clínica (cardíaca, neurológica, pulmonar, reumática, fiebre y malestar, renal, cutánea, síndrome constitucional, abdominal), nuevo soplo, tiritona, insuficiencia cardíaca, clase funcional de la NYHA (I ó II, III ó IV), fiebre al ingreso, fiebre previa al ingreso, disnea, embolismo pulmonar, insuficiencia renal, shock séptico, dolor torácico, dolor abdominal, cefalea, lumbalgia, esplenomegalia, tos, coma, náuseas y vómitos, hematuria, mialgia, artralgia, confusión/delirio, pericarditis, meningitis, hemoptisis, manifestaciones cutáneas sí/no, tipo de manifestaciones cutáneas (pigmentación café con leche, nódulos cutáneos de Osler, lesiones de Janeway, lesiones necróticas, lesiones hemorrágicas) accidente

cerebrovascular sí/no, tipo de accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico), localización del accidente cerebrovascular, aneurisma micótico sí/no, localización del aneurisma micótico, manifestaciones reumáticas sí/no, tipo de manifestaciones reumáticas (artritis, espondilodiscitis), índice de Charlson al ingreso.

Determinadas durante la evolución: embolismo sistémico sí/no, localización del embolismo sistémico (sistema nervioso central, extremidades inferiores, extremidades superiores, hígado, bazo, riñón, otro), embolismo pulmonar, fiebre, nuevo soplo, insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción, manifestaciones cutáneas, insuficiencia renal, shock séptico, pericarditis, infección metastásica, aneurisma micótico, accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, infarto de miocardio, shock séptico en algún momento del episodio, infección persistente, días de fiebre desde el inicio del tratamiento antibiótico, diagnóstico final, situación clínica al alta, muerte sí/no, fecha de la muerte, muerte relacionada con la endocarditis sí/no, causa de la muerte (shock séptico, insuficiencia cardiaca, incapacidad para salir de la circulación extracorporea, accidente cerebrovascular, taponamiento cardiaco, shock hemorrágico, fracaso multiorgánico, otra).

Relacionadas con el tratamiento: fecha de inicio del antibiótico, antibiótico 1, duración del antibiótico 1, antibiótico 2, duración del antibiótico 2, antibiótico 3, duración del antibiótico 3, antibiótico 4, duración del antibiótico 4, tratamiento ambulatorio sí/no, tratamiento antibiótico correcto sí/no, negativización de los hemocultivos, anticoagulación durante la evolución, cirugía indicada y no realizada, cirugía (no, urgente, electiva), fecha de cirugía, euroscore logístico, indicación de cirugía (insuficiencia cardiaca, embolia única, embolia recurrente, tamaño vegetación, endocarditis protésica, infección persistente, complicación perianular, germen causal, disfunción valvular severa, otras), tipo de cirugía.

Variables radiológicas: Cardiomegalia, insuficiencia cardiaca izquierda, derrame pleural, embolia séptica pulmonar, hallazgos de la ecografía abdominal, hallazgos del TAC abdominal, hallazgos de la resonancia craneal, hallazgos del TAC craneal, hallazgos de la arteriografía cerebral.

Variables electrocardiográficas: Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, bloqueo aurículo-ventricular de alto grado, bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda, infarto agudo de miocardio, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular.

Variables analíticas:

Al ingreso: Leucocitos, neutrófilos, hematíes, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, urea, creatinina, GOT, GPT, LDH, actividad de protrombina, TTPA, INR, sodio, potasio, factor reumatoide, proteína C reactiva, procalcitonina, proteinuria, hematuria, leucocituria, bacteriuria, cilindros hemáticos, cilindros granulosos.

Máxima alteración: creatinina, hemoglobina.

Variables ecocardiográficas: Multivalvular, endocarditis protésica, endocarditis protésica precoz, localización de la infección, dehiscencia protésica, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, fracción de eyección, grosor del septo interventricular, grosor de la pared posterior, diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda, absceso, pseudoaneurisma, fistula, vegetación en el ecocardiograma transtorácico, vegetación en ecocardiograma transesofágico, diámetro mayor de la vegetación, diámetro menor de la vegetación, área de la vegetación, ecogenicidad de la vegetación, movilidad de la vegetación, perforación, rotura, estenosis, insuficiencia valvular al menos moderada, velo mitral afectado.

Variables microbiológicas: Número de hemocultivos obtenidos, número de hemocultivos positivos, resultado hemocultivos al ingreso, resultado hemocultivos a las 48-72 horas, otros cultivos,

microorganismo causal, sensibilidad de los *Estafilococos aureus* a la meticilina, serología para *Clamidia*, *Brucela*, *Legionela*, *Micoplasma*, *Bartonela* y *Coxiela burnetii*.

11. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Valvular Heart Disease

Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis A 3-Center Experience

Javier López, MD, PhD; Ana Revilla, MD; Isidre Vilacosta, MD, PhD, FESC; Teresa Sevilla, MD; Eduardo Villacorta, MD; Cristina Sarriá, MD, PhD; Eduardo Pozo, MD; María Jesús Rollán, MD, PhD; Itziar Gómez, BS; Pedro Mota, MD; José Alberto San Román, MD, PhD, FESC

Background—The influence of age on the main epidemiological, clinical, echocardiographic, microbiological, and prognostic features of patients with infective endocarditis remains unknown. We present the series with the largest numbers and range of ages of subjects to date that analyzes the influence of age on the main characteristics of patients with isolated left-sided infective endocarditis. Furthermore, this series is the first one in which patients have been distributed according to age quartile.

Methods and Results—A total of 600 episodes of left-sided endocarditis consecutively diagnosed in 3 tertiary centers were stratified into age-specific quartiles and 107 variables compared between the different groups. With increasing age, the percentage of women, previous heart disease, predisposing disease (diabetes mellitus and cancer), and infection by enterococci and *Streptococcus bovis* also increased. Valvular insufficiency and perforation and *Staphylococcus aureus* infection were more common in younger patients. The therapeutic approach differed depending on patient age because of the growing proportion of older patients who only received medical treatment. Clinical course and hospital prognosis were worse in the older patients because of increased surgical mortality among them.

Conclusions—Increasing age is associated with less valvular impairment (insufficiency and perforation), a more favorable microbiological profile, and increased surgical mortality among adults with left-sided infective endocarditis. (*Circulation*. 2010;121:892-897.)

Key Words: aging ■ endocarditis ■ endocardium ■ prognosis

Infective endocarditis is a disease with a grim prognosis, especially when the left side of the heart is affected. A progressively aging population in developed countries and the fact that infective endocarditis more commonly affects older people¹⁻⁴ make us speculate that there will be a steady increase in the incidence of this disease in the near future.

Clinical Perspective on p 897

The influence of age on the profile of left-sided infective endocarditis remains unknown. Prior studies may have reflected different demographics and focused on variable outcomes⁵⁻¹⁷; they were also limited by small numbers of patients.⁶⁻¹⁶ Furthermore, they employed arbitrary age-specific cutoff points that were determined a posteriori.⁶⁻¹⁷ The aim of the present study was to analyze the influence of patient age at the time of diagnosis on the epidemiological, clinical, echocardiographic, microbiological, and prognostic profile of left-sided infective endocarditis. We did so by distributing patients homogeneously by age in quartiles.

Methods

Patients included in the analysis come from 3 university-affiliated tertiary care hospitals, which are referral centers for their regions on infective endocarditis. All of them had been working together on infective endocarditis with the use of standardized protocols, uniform data collection, and diagnostic and therapeutic criteria from the beginning of the study.

From 1996 to 2008, 770 episodes of infective endocarditis were diagnosed in 736 patients older than 14 years; Duke criteria were applied until 2002¹⁸ and modified Duke criteria thereafter.¹⁹ Of these episodes, 600 were left-sided (78%) and make up the study group. We excluded from the analysis those episodes of right-sided endocarditis (n=96), those affecting permanent intracardiac devices (pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators) (n=40), and 34 episodes with no echocardiographic evidence of endocarditis because they have completely different clinical and microbiological aspects and outcome compared with left-sided endocarditis.

A total of 107 variables were prospectively recorded for each episode analyzed (see the Appendix in the online-only Data Supplement). An echocardiogram was obtained in all cases of suspected endocarditis, and the patients were monitored until a definite diagnosis was made. All participating hospitals followed a standardized protocol under which all patients underwent at least 1 physical

Received May 2, 2009; accepted December 24, 2009.

From the Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid (J.L., A.R., T.S., E.V., I.G., P.M., J.A.S.R.); Hospital Clínico San Carlos, Madrid (I.V., E.P.); Hospital la Princesa, Madrid (C.S.); and Hospital Río Hortega, Valladolid (M.J.R.), Spain.

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.109.877365/DC1>. Correspondence to Javier López, MD, PhD, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain 47005. E-mail javihouston@yahoo.es

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on October 22, 2012

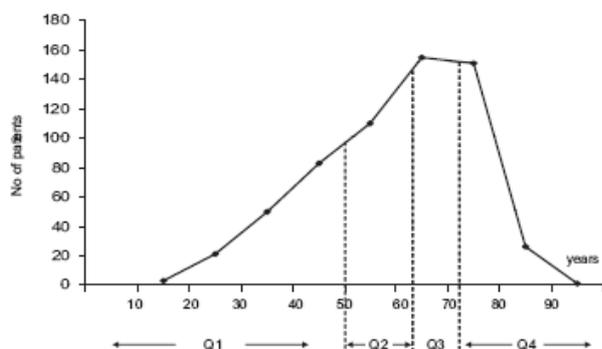


Figure 1. Patient distribution by age-specific quartiles (Q).

examination, ECG, chest x-ray, urinalysis, 3 blood cultures, and trans-thoracic and transesophageal echocardiogram. If blood cultures were negative after 72 hours, specific serological tests were conducted to detect *Chlamydia*, *Brucella*, Q fever, *Legionella*, and *Mycoplasma*.

Heart failure was defined according to established criteria,²⁰ and acute kidney failure was defined as the presence of a serum creatinine >2 mg/dL in patients without previous diagnosis of chronic renal insufficiency. Systemic emboli were diagnosed by the clinical investigators who took care of these patients. The diagnosis was made on the basis of clinical signs and/or data derived from radiological procedures (eg, tomography, echocardiography, arteriography, magnetic resonance imaging). Cutaneous manifestations of endocarditis were not considered systemic embolisms because their pathogenesis is still questionable, and they do not contribute to morbidity and mortality. Surgery was considered urgent when this was performed before antibiotic treatment had ended. Surgical indications were agreed on by consensus by the researchers before the study began and included heart failure refractory to medical treatment, fungal endocarditis, recurrent embolism with persistent vegetations in the echocardiogram, and uncontrolled infection, defined as persistent bacteremia or fever persisting for >7 days despite appropriate antibiotic treatment, once other foci of infection had been ruled out. Surgery was defined as elective when it was performed after antibiotic treatment had ended. The clinical criteria to operate or not were the same in all groups. When a patient meeting the surgical criteria did not undergo surgery, the reason was either because the patient rejected the intervention, surgical risk was too high, or the patient was too fragile. In all cases, the final decision was made by a multidisciplinary team of cardiologists, cardiac surgeons, microbiologists, and specialists in infective diseases. Early prosthetic valve endocarditis was defined as occurring <1 year after surgery.²¹ Echocardiographic definitions of vegetation, abscess, pseudoaneurysm, and fistula have been described in previous works.²² Vegetations were measured in various planes at the point in the cardiac cycle in which the vegetation appeared the largest. The greatest diameter and the greatest area by planimetry were recorded. In cases of multiple vegetations, the largest vegetation was measured. Moderate or severe new valvular regurgitation was also recorded as echocardiographic evidence of infective endocarditis. We considered as possible ports of entry of the infection those situations or procedures performed within 2 months before the beginning of the symptoms related to endocarditis that are associated with risk of bacteremia (cardiac surgery and infection of intravascular catheters).

Statistical Analysis

A total of 600 episodes of left-sided infective endocarditis were stratified into age-specific quartiles at the time of diagnosis. The age-specific quartile cutoff points are shown in Figure 1. Continuous variables are expressed as mean \pm SD or median and interquartile range, and discrete variables are expressed as absolute value (n) and percentage. Differences in the categorical variables for increasing age groups were assessed with the use of the χ^2 test for trend. For continuous variables, ANOVA with linear polynomial contrast for trend was used. Normal distribution was verified with the

Kolmogorov-Smirnov test. A P value $<.01$ was used as a cutoff for statistical significance. Data were analyzed with the use of the SPSS V 15.0 software package (SPSS, Chicago, Ill).

The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Results

The distribution of the patients was quite homogeneous between the 3 hospitals, at 37%, 33%, and 30%, as well as in main epidemiological and echocardiographic characteristics, management (surgery and medical treatment), and outcome (data not shown). The microbiological profile only differed in the percentage of patients with *Staphylococcus aureus* infection (15%, 26%, and 14%), but there were no differences in the proportion of those with methicillin-resistant *S aureus*.

Epidemiological, Clinical, Radiological, and Analytical Variables

A total of 55 epidemiological, clinical, radiological, and analytical variables were compared between the different age groups. The most relevant results of this analysis are shown in Table 1.

There were age-related increases in the proportion of women, nosocomial endocarditis, patients with previous heart disease, and some predisposing conditions that increase the risk of endocarditis (diabetes mellitus and cancer).²³ Clinical characteristics at admission were similar in all age groups, except for cutaneous lesions and splenomegaly, whose frequency decreases with age. There were no differences among groups in the suspected port of entry of the infection.

Cardiomegaly and pleural effusion at chest x-ray were more frequent with increasing age. No statistically significant differences were found in the 14 analytical and 3 ECG variables analyzed.

Microbiological Variables

A total of 15 microbiological variables were compared between age groups. The most relevant findings are shown in Figure 2. There were no statistically significant differences in the percentages of gram-negative bacilli, anaerobic bacteria, HACEK group, other streptococci, polymicrobial infection, fungi, negative blood cultures, and other microorganisms or in the percentage of patients with positive blood cultures at admission. It is noteworthy that the percentage of methicillin-resistant *S aureus* increased with age (8%, 19%, 18%, 33%; $P=0.020$).

Echocardiographic Variables

A total of 16 echocardiographic variables were compared between the different age groups. The most important results of this analysis are shown in Table 2. In native valve endocarditis, mitral valve endocarditis steadily increases with age and aortic valve endocarditis decreases, whereas in prosthetic valve endocarditis, there is a steady decrease in aortic mechanical valve endocarditis.

Prognostic Differences

A total of 21 outcome-related variables during hospital stay were compared between the different age groups. The most remarkable results of this analysis are shown in Table 3. During the clinical course, and as the age of patients increased, there was an

Table 1. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Radiological Variables

	Total	Q1 (<50 y) (n=147)	Q2 (50–63 y) (n=153)	Q3 (64–72 y) (n=152)	Q4 (>72 y) (n=148)	P
Men, n (%)	386 (64)	111 (76)	99 (65)	103 (68)	73 (49)	<0.001
Modified Duke criteria, definitive, n (%)	570 (95)	140 (95)	149 (97)	143 (94)	138 (94)	0.344
Nosocomial, n (%)	172 (29)	26 (18)	42 (28)	49 (33)	55 (37)	<0.001
Previous heart disease, n (%)	427 (72)	90 (62)	106 (70)	112 (75)	119 (82)	<0.001
Rheumatic	55 (9)	18 (12)	9 (6)	16 (11)	12 (8)	0.477
Congenital	30 (5)	22 (15)	6 (4)	2 (1)	0 (0)	<0.001
Prosthetic	243 (41)	39 (27)	66 (44)	72 (48)	66 (45)	0.001
Degenerative	69 (12)	3 (2)	17 (11)	18 (12)	31 (21)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	124 (21)	8 (5)	30 (20)	43 (28)	43 (29)	<0.001
History of cancer, n (%)	48 (8)	4 (3)	9 (6)	16 (11)	19 (13)	<0.001
Prosthetic valve endocarditis, n (%)	237 (40)	38 (26)	65 (42)	72 (47)	62 (42)	0.003
Early prosthetic valve endocarditis	88 (37)	15 (40)	23 (35)	26 (36)	24 (39)	0.965
Possible port of entry of the infection, n (%)						
Previous surgery	69 (12)	12 (8)	18 (12)	21 (14)	18 (12)	0.235
Infective intravascular catheters	54 (9)	6 (4)	21 (14)	9 (6)	18 (12)	0.128
Intravenous drug use, n (%)	24 (4)	23 (16)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	<0.001
HIV, n (%)	12 (2)	8 (5)	3 (2)	1 (1)	0 (0)	<0.001

Q indicates quartile.

increase in heart failure and kidney failure rates. Similarly, differences were observed in therapeutic management, and hospital mortality: Younger patients underwent surgical intervention more frequently and their hospital prognosis was better, whereas mortality rates among patients who underwent urgent and elective surgical intervention increased with age. There were no statistically significant differences in the causes of mortality (septic shock, heart failure, multiorgan failure, impossibility of disconnection from the extracorporeal circulation, and others) between groups ($P=0.62$)

Discussion

This study presents the series with the largest numbers and range of ages of subjects to date that analyzes the influence of

age on the most relevant variables in isolated left-sided infective endocarditis. Our study is unique in 2 ways. First, previous studies have set arbitrary age limits without considering any preestablished criterion. To avoid this important limitation, we stratified our population into age quartiles. Second, we have limited the analysis to patients with left-sided endocarditis. Right-sided and device-related endocarditis affect a very specific population, and these forms have a more benign prognosis. Thus, these forms of endocarditis must be analyzed separately; otherwise, results would be biased. Patients were consecutively included in 3 tertiary hospitals with similar characteristics, and uniform criteria were applied relative to the definition of endocarditis and its complications. All patients underwent transesophageal echo-

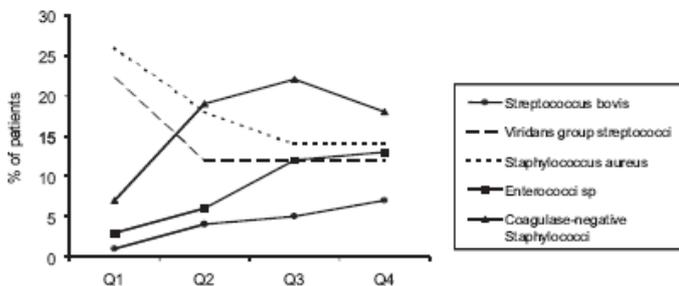


Figure 2. Comparison of microbiological variables. Q indicates quartile.

	Total	Q1 (<50) n=147	Q2 (50-63) n=153	Q3 (64-72) n=152	Q4 (>72) n=148	p
Streptococcus bovis, n (%)	25 (4)	1 (1)	6 (4)	8 (5)	10 (7)	0.008
Viridans group streptococci, n (%)	88 (15)	32 (22)	19 (12)	19 (12)	18 (12)	0.028
Enterococci sp, n (%)	51 (9)	4 (3)	9 (6)	19 (12)	19 (13)	<0.001
Coagulase-negative Staphylococci, n (%)	100 (17)	11 (7)	29 (19)	34 (22)	26 (18)	0.014
Staphylococcus aureus, n (%)	108 (18)	38 (26)	27 (18)	22 (14)	21 (14)	0.007

Table 2. Comparison of Transesophageal Echocardiographic Variables

	Total	Q1 (<50 y) (n=147)	Q2 (50–63 y) (n=153)	Q3 (64–72 y) (n=152)	Q4 (>72 y) (n=148)	P
Vegetations, n (%)	496 (84)	129 (88)	123 (83)	122 (82)	122 (84)	0.328
Vegetation cross-sectional area, mean (SD), cm ²	1.2±1.2	1.2±1.2	1.2±1.3	1±0.9	1.5±1.3	0.424
Maximal vegetation diameter, mean (SD), cm ²	1.4±0.8	1.5±0.8	1.5±0.9	1.2±0.6	1.5±0.9	0.499
Left ventricular ejection fraction, mean±SD, %	62±12	62±11	65±12	59±12	62±11	0.416
Pulmonary hypertension, n (%)	245 (41)	50 (34)	55 (36)	68 (45)	72 (49)	0.003
Moderate or severe new valvular regurgitation, n (%)	413 (70)	113 (77)	109 (72)	100 (68)	91 (62)	0.002
Perivalvular complications, n (%)	166 (28)	47 (32)	44 (29)	39 (26)	36 (25)	0.123
Valvular perforation, n (%)	83 (14)	31 (21)	26 (17)	15 (10)	11 (8)	<0.001
Endocarditis location, n (%) (n=698)*						
Native, (n=440)†						0.019
Mitral	224 (51)	58 (46)	52 (47)	51 (51)	63 (61)	
Aortic	216 (49)	69 (54)	58 (53)	49 (49)	40 (39)	
Prosthetic (n=258)‡						0.001
Aortic mechanical valve	87 (34)	23 (52)	23 (33)	27 (35)	14 (21)	
Mitral mechanical valve	127 (49)	20 (45)	42 (60)	42 (54)	23 (35)	
Aortic tissue valve	36 (14)	0 (0)	5 (7)	9 (12)	22 (33)	
Mitral tissue valve	8 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	7 (11)	

Q indicates quartile.

*There were 600 episodes of endocarditis, and in 98 of them, 2 valves were affected.

†Total native valves=440: Q1, 127; Q2, 110; Q3, 100; Q4, 103.

‡Total prosthetic valves=258: Q1, 44; Q2, 70; Q3, 78; Q4 66.

cardiogram, and indications for urgent surgery were agreed on by consensus among the researchers. Thus, our study group is a homogeneous series of patients with left-sided infective endocarditis that is representative of the population seen in these types of hospitals.

During recent decades, the demographic characteristics of patients with infective endocarditis have undergone a profound change. In the 1950s, the most frequently affected members were those aged 20 to 30 years, and only 5% lived for >60 years.²⁴ Today, the proportion of patients aged >60

Table 3. Differences in Prognosis and Clinical Course

	Total	Q1 (<50 y) (n=147)	Q2 (50–63 y) (n=153)	Q3 (64–72 y) (n=152)	Q4 (>72 y) (n=148)	P
Heart failure, n (%)	341 (57)	70 (48)	86 (56)	98 (64)	87 (59)	0.022
Persistent infection, n (%)	207 (35)	52 (36)	50 (33)	57 (37)	48 (32)	0.753
Septic shock, n (%)	85 (14)	20 (14)	19 (12)	22 (14)	24 (16)	0.438
Systemic embolism, n (%)	174 (29)	49 (33)	48 (31)	42 (28)	35 (24)	0.053
Acute stroke, n (%)	128 (21)	29 (20)	38 (25)	35 (23)	26 (18)	0.577
Splenomegaly, n (%)	60 (10)	24 (16)	14 (9)	14 (9)	8 (5)	0.003
Kidney failure, n (%)	220 (37)	34 (23)	57 (37)	70 (46)	59 (40)	<0.001
Cutaneous lesions, n (%)	72 (12)	26 (18)	22 (14)	14 (9)	10 (7)	0.001
Hematuria, n (%)	282 (47)	58 (39)	67 (43)	79 (52)	78 (53)	0.009
Hospital stay, mean (SD), d	44±28	37±24	46±29	47±29	44±28	0.059
Therapeutic treatment, n (%)						<0.001
Medical treatment	251 (42)	48 (33)	45 (29)	70 (46)	88 (60)	
Surgical treatment	349 (58)	99 (67)	108 (71)	82 (54)	60 (40)	
Type of surgery						0.824
Urgent	162 (46)	45 (45)	50 (46)	39 (48)	28 (47)	
Elective	187 (54)	54 (55)	58 (54)	43 (52)	32 (53)	
Mortality, medical treatment, n (%)	87(35)	11 (23)	16 (36)	28 (40)	32 (36)	0.143
Mortality, urgent surgery, n (%)	52 (32)	10 (22)	14 (29)	17 (44)	11 (39)	0.041
Mortality (elective surgery), n (%)	43 (23)	8 (15)	12 (21)	12 (28)	11 (34)	0.024
Total mortality, n (%)	182 (30)	29 (20)	42 (28)	57 (37)	54 (36)	<0.001

Q indicates quartile.

years has increased dramatically, and the steady increase of the elderly in Western countries suggests that this trend will continue. Our series is similar to that reported in other studies conducted during the current decade, indicating a greater prevalence of infective endocarditis that peaks among those aged between 70 and 80 years.^{25,26}

Several studies have analyzed the influence of age on infective endocarditis.^{6–17} It should be emphasized that there are marked differences in the results of these studies, which are related to the different age-specific cutoff points established, the varying baseline characteristics of the patients analyzed, and the different protocols reported. These differences include crucial aspects when the influence of age on infective endocarditis is analyzed, such as whether the therapeutic approach is different depending on the age of the patients and whether increasing age is associated with higher mortality, aspects that thus far remain controversial. The microbiological findings also differed, although, as a general rule, *S aureus* and gram-negative microorganisms were more frequently found in young patients, and *Streptococcus bovis* and enterococci were more frequent in the elderly.^{6–18}

Many of the findings in older adults were expected. These include a higher percentage of patients with previous heart disease, comprising mainly prosthetic and degenerative valves, higher rates of nosocomial endocarditis and predisposing diseases (diabetes mellitus and cancer), a higher proportion of patients with prosthetic valve endocarditis, and lower percentages of intravenous drug use and HIV infection. All these aspects are so dependent on age that the reported numbers of infections cannot be used to understand the effects of patient age on these infections. Nonetheless, we have found specific age-related trends not reported thus far that merit further analysis.

The percentage of endocarditis in women increased with age, especially in the upper quartile, which may be related to the greater life expectancy of women (in our country, 59% of people aged >70 years are women) and to the greater rates of nosocomial endocarditis, rheumatic heart disease, prosthetic endocarditis, and diabetes mellitus among the women included in our series.

Moreover, we have observed echocardiographic differences in relation to age. The use of transesophageal echocardiography in all the patients and the large number of echocardiographic variables analyzed may explain, at least in part, this finding not previously seen in other investigations. The percentage of patients with valvular insufficiency or perforation was higher in younger patients, which may have been caused by greater rates of *S aureus* infection. Furthermore, the percentage of native mitral valve endocarditis increases with age, as was seen in a recent study,¹⁸ which may account for the facts that rheumatic mitral disease is present in all age groups and degenerative mitral disease increases with age. The most relevant microbiological findings are the age-related increase in *S bovis* and enterococci infection and the decrease in *S aureus*. *S bovis* endocarditis in elderly patients and its association with gastrointestinal lesions have been described previously.²⁷ Infections due to enterococci are commonly caused by gastrointestinal and genitourinary procedures²⁸ and are hospital-acquired infections in a high

proportion of patients (51% in our series). The percentage of methicillin-resistant *S aureus* increases with age, probably as a result of the increasing proportion of nosocomial endocarditis with age.²⁹

The therapeutic management of our patients differed according to their age; thus, the percentage of patients who underwent urgent or elective surgery decreased with increasing age. Several reasons may account for this finding: the lower percentage of valvular impairment (insufficiency, perforation), the lower rate of endocarditis due to *S aureus*, and greater comorbidity among these patients that leads to rejection for surgery due to the high risk involved. In fact, the percentage of patients with surgical indications who were rejected for surgery in our group increased significantly with age (23%, 24%, 38%, 50%; $P < 0.001$).

An increase in mortality was observed with increasing age, which was probably related to the trend toward increase in mortality among older patients who underwent urgent and elective surgery. However, there were no differences in mortality between patients who received medical treatment. Age has been identified as a predictor of mortality in cardiac surgery and is always included as an independent variable when risk in cardiac surgery is calculated.³⁰ Although our findings suggest that this can also be applied to patients with infective endocarditis, well-designed studies to specifically address this issue are needed.

One possible limitation of our study is the lack of inclusion of pediatric patients with left-sided endocarditis because none of the participant departments was competent to take care of these patients. If they had been analyzed, our results would probably remain applicable because the incidence of pediatric endocarditis is very low, and the main characteristics of this entity do not differ substantially from those of adults.^{31,32} Nevertheless, our results can only be applied to adult patients with left-sided endocarditis.

Conclusions

Our study, in which patients were stratified into age-specific quartiles, suggests that increasing age at the time of diagnosing left-sided infective endocarditis is associated with less valvular impairment (insufficiency and perforation), a more favorable microbiological profile, and increased surgical mortality.

Acknowledgments

We thank Ana Puerto for statistical advice and S. Coxon of Sierralink for technical support with the English version of the original manuscript.

Sources of Funding

The present study was financed in part by the Spanish Cardiovascular Center Network (Red de Centros Cardiovasculares), which is supported by the Instituto de Salud Carlos III in Spain.

Disclosures

None.

References

- Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988; 10:1163–1170.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139–149.

3. Vahanian A. The growing burden of infective endocarditis in the elderly. *Eur Heart J*. 2003;24:1539–1540.
4. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:806–812.
5. Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart*. 2006;92:1694–1700.
6. Peled N, Pitlik S, Livni G, Ashkenazi S, Bishara J. Impact of age on clinical features and outcome of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:473–475.
7. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Mesa D, Muñoz I, Concha M, Vallés F. Clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1437–1442.
8. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juillié Y, Danchin N, Canton P, Cherrier F. Clinical and bacteriological characteristics in the elderly. *Heart*. 1997;77:260–263.
9. Applefeld MM, Hornick RB. Infective endocarditis in patients over age 60. *Am Heart J*. 1974;88:90–94.
10. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med*. 1987;83:626–634.
11. Robbins N, DeMaria A, Miller MH. Infective endocarditis in the elderly. *South Med J*. 1980;73:1335–1338.
12. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Vergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Jarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24:1576–1583.
13. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med*. 1996;100:90–97.
14. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1165–1168.
15. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria. *Clin Infect Dis*. 1999;28:933–935.
16. Cruz JM, Martínez R, García M, Zarzalejos JM, de la Peña F. Infective endocarditis in the elderly. *An Med Interna*. 2003;20:569–574.
17. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konecny P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattavin P, Miró JM, van der Meer JT, Utili R; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095–2103.
18. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96:200–209.
19. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–638.
20. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16:741–751.
21. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, Rollán MJ, San Román JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760–765.
22. Graupner C, Vilacosta I, San Román J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, Mújica R, Sanz O, Sanmartín JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1204–1211.
23. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Increased prevalence of infectious endocarditis in patients with type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007;21:403–406.
24. Anderson HJ, Staffurth JS. Subacute bacterial endocarditis in the elderly. *Lancet*. 1955;269:1055–1058.
25. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briancçon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite infectieuse (AEEPI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75–81.
26. Delahaye JP, Poncet P, Malquarti V, Beaune J, Gare JP, Mann JM. Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation. *Eur Heart J*. 1990;11:1074–1078.
27. Ballet M, Gevigney G, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*: a report of 53 cases. *Eur Heart J*. 1995;16:1975–1980.
28. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:363–377.
29. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tomos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287–1297.
30. Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régnier F, Mehlhorn U, Stöckamp M, de Vivie ER. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:400–406.
31. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2009;119:865–870.
32. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Levison ME, Pallasch TJ, Gage TW, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation*. 2002;105:2115–2126.

CLINICAL PERSPECTIVE

Given the demographic shifts that have occurred in infective endocarditis during the last decades, especially the increasing number of episodes in elderly patients, it is pertinent to investigate the age-related clinical impact in the presentation, course, and response to therapy in patients with infective endocarditis. Thus far, studies addressing this issue have established arbitrary cutoff points of age. This study represents the series with the largest numbers and range of ages of subjects to date that analyzes the influence of age on the main characteristics of patients with isolated left-sided infective endocarditis and the first one in which patients have been homogeneously distributed by their age rather than in an arbitrary way. We divided 600 episodes of endocarditis into quartiles of age and compared a total of 107 variables between the 4 groups. We found differences in the clinical presentation, demographics, and echocardiographic and microbiological characteristics as well as in the management and outcome between groups according to age. Because the prevalence of endocarditis in the elderly is increasing, the information herein presented about the impact of age on the clinical profile of endocarditis suggests how changes in the characteristics of endocarditis might evolve in the future.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Appendix: all variables analyzed. (* variables mentioned in the table and/or text)

Epidemiologic: sex*, definite infective endocarditis*, nosocomial*, previous infective endocarditis, chronic renal failure, diabetes*, cancer*, chronic anemia, immunosuppressive state, immunosuppressive treatment, collagenopathy, HIV*, IDU*, previous heart disease: rheumatic*, degenerative*, congenital*, mixoid, hypertrophic cardiomyopathy, prosthetic valve endocarditis*, early-onset prosthetic valve endocarditis*, possible port of entry of the infection (previous surgery*, infective intravascular catheter*)

Clinical: NYHA functional status, fever at admission (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$), fever before admission, antibiotic treatment before admission, dyspnea, chills, new murmur, ischemic stroke, haemorrhagic stroke, acute development of symptoms, type of cutaneous manifestations (Janeway lesions, splinter haemorrhages, petechiae, Osler nodes).

Analytical: serum creatinine, BUN, hemoglobin, hematocrit, globular sedimentation rate, thrombocytopenia, white cells blood count, leucocytosis, AST, ALT, GGT, sodium, potassium, LDH, proteinuria).

Electrocardiographic: atrioventricular block, right and left bundle branch block; echocardiographic: abscess, fistula, pseudoaneurysms, valvular stenosis, prosthetic dehiscence.

Echocardiographic: vegetations*, vegetation cross sectional area*, maximal vegetation diameter*, left ventricular ejection fraction*, pulmonary hypertension*, moderate or severe new valvular regurgitation*, perivalvular complications*, valvular perforation*, endocarditis location* (native [mitral, aortic], prosthetic [aortic mechanical valve, mitral mechanical valve, aortic tissue valve, mitral tissue valve])

Outcome related variables: heart failure*, persistent infection*, septic shock*, systemic embolism*, acute stroke*, splenomegally*, kidney failure*, cutaneous lesions*, hematuria*, hospital stay*, therapeutic treatment* (medical, surgical), type of surgery* (urgent, elective), indications for surgery (heart failure, persistent infection, repeated embolism, fungal endocarditis), mortality medical treatment*, mortality urgent surgery*, mortality elective surgery*, total mortality*.

COMUNICACIÓN BREVE

Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda

Teresa Sevilla^a, Ana Revilla^a, Javier López^a, Isidre Vilacosta^b, Cristina Sarriá^c, Itziar Gómez^a, Héctor García^a y José A. San Román^a

^aInstituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Las mujeres presentan diferencias clínicas y pronósticas en muchas enfermedades cardiovasculares e infecciosas respecto a los varones. El objetivo de este trabajo es comparar el perfil de la endocarditis infecciosa izquierda entre varones y mujeres. Se analizó un total de 621 episodios de endocarditis infecciosa izquierda (395 en varones, 226 en mujeres). Se realizó un análisis comparativo de variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y pronósticas. A pesar de notables diferencias epidemiológicas, ecocardiográficas y microbiológicas entre los dos sexos, las características clínicas, la estrategia de tratamiento y el pronóstico (mortalidad intrahospitalaria, el 28% en varones y el 35% en mujeres; $p = 0,1$) fueron similares en nuestra serie.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa. Género. Pronóstico.

Influence of Sex on Left-Sided Infective Endocarditis

In many cardiovascular and infectious diseases, there are clinical and prognostic differences between men and women. The aim of this study was to compare the presentation of left-sided infective endocarditis in the two sexes. A total of 621 episodes of left-sided infective endocarditis (395 in men, 226 in women) were studied. The comparative analysis considered epidemiological, clinical, microbiological, echocardiographic and prognostic variables. Despite marked epidemiological, echocardiographic and microbiological differences between men and women, clinical characteristics, treatment approaches and outcomes (in-hospital mortality: 28% in men and 35% in women; $P=0.1$) were similar in our patient series.

Key words: Infective endocarditis. Sex. Prognosis.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares e infecciosas presentan diferencias relevantes en el perfil clínico y el pronóstico entre varones y mujeres. Por regla general, las enfermedades cardiovasculares se manifiestan más tardíamente en la mujer, por lo que suelen conllevar más comorbilidad relacionada con la edad que los varones en el momento del diagnóstico¹. Varios estudios han demostrado que las mujeres reciben con menor frecuencia los tratamientos indicados por las guías de

práctica clínica y se someten en menor medida a procedimientos invasivos²⁻⁴. Además, la valvulopatía mitral es más común en la mujer, mientras que la aórtica lo es en el varón⁵. Algunos estudios han demostrado que hay diferencias entre los sexos en algunas enfermedades infecciosas, como la sepsis, la neumonía o las infecciones de tejidos blandos^{6,7}. A la vista de estos hechos, se podría especular que la endocarditis infecciosa (EI) presenta características diferentes en varones y mujeres; sin embargo, este hecho se encuentra todavía sometido a debate. Son escasos los trabajos que han estudiado la influencia del sexo en la EI, y además presentan resultados contradictorios^{8,9}. Este estudio representa la serie más amplia publicada hasta la fecha que analiza la influencia del sexo en las principales características de la EI izquierda.

MÉTODOS

De un total de 621 episodios de EI izquierda diagnosticados consecutivamente en 600 pacientes entre 1996 y 2007, en tres centros terciarios con cirugía cardíaca, 395 eran varones (64%) y 226, mujeres

El presente trabajo ha sido financiado parcialmente por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. T. Sevilla.
Hospital Clínico Universitario.
Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: tereseru@gmail.com

Recibido el 28 de octubre de 2009.
Aceptado para su publicación el 19 de enero de 2010.

(36%). En todos los pacientes se realizó un protocolo de evaluación diagnóstica, terapéutica y de seguimiento que ha sido descrito previamente¹⁰. Se definió cirugía urgente como la que se llevó a cabo antes de finalizar el tratamiento antibiótico. Las indicaciones de cirugía se decidieron por consenso entre los investigadores antes del inicio del estudio e incluyeron la insuficiencia cardíaca no controlada con tratamiento médico máximo, la endocarditis fúngica, la infección persistente (persistencia de fiebre o hemocultivos positivos tras 7 días de tratamiento antibiótico correcto, una vez descartados otros posibles focos de infección) y las embolias de repetición a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado con persistencia de vegetaciones en el ecocardiograma. Se definió cirugía electiva como la realizada tras completar el tratamiento antibiótico, y se indicó según las Guías de Enfermedad Valvular. Los criterios seguidos para indicar la cirugía fueron los mismos en los dos grupos. Si no se intervino a un paciente con indicación quirúrgica, fue por negativa del paciente o por riesgo quirúrgico prohibitivo. En todos los casos las decisiones las tomó un equipo multidisciplinario que incluía a cardiólogos, cirujanos cardíacos, microbiólogos y especialistas en enfermedades infecciosas.

Estadística

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica y se compararon con el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney para las variables que no tenían una distribución normal. Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje; su comparación se realizó con la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando un valor de $p < 0,005$.

RESULTADOS

Las principales diferencias entre los sexos se muestran en la tabla 1. Las mujeres tienen una edad más avanzada, son más frecuentemente diabéticas y se presentan como endocarditis de origen nosocomial y endocarditis protésica más habitualmente. También presentan más cardiopatía reumática como lesión predisponente, mientras que en los varones es más frecuente la endocarditis sin cardiopatía previa aparente. En cuanto al perfil clínico, la única diferencia observada es una mayor frecuencia de *shock* séptico al ingreso e infección persistente en la evolución en las mujeres respecto a los varones.

La localización de la infección fue con mayor frecuencia sobre prótesis mecánica mitral en las mujeres y sobre válvula aórtica nativa en los varones.

Estos presentaron con mayor frecuencia complicaciones como pseudoaneurismas, rotura valvular e insuficiencia valvular significativa.

El perfil microbiológico de nuestra serie se muestra en la tabla 2. El principal microorganismo causal fue *Staphylococcus aureus* en ambos sexos, seguido de *Streptococcus viridans* en los varones y los estafilococos coagulasa negativos en las mujeres.

No hay diferencias en el tratamiento entre los sexos (médico o una combinación de tratamiento médico y quirúrgico). Tampoco hay diferencias en la mortalidad total intrahospitalaria, aunque hay tendencia a mayor mortalidad entre las mujeres sometidas a cirugía electiva, sin alcanzarse la significación estadística. Hemos realizado un seguimiento a largo plazo de nuestros pacientes (mediana, 111 [intervalo intercuartílico, 32-154] meses). En el seguimiento durante el primer año, la incidencia de complicaciones (mortalidad, cirugía valvular, recaída o reinfección) fue del 12% en los varones (el 14,5% en los que recibieron tratamiento médico, el 16,4% en el grupo de cirugía urgente y el 5,9% en el de cirugía electiva) y el 8% en las mujeres (el 12,5% en las que recibieron tratamiento médico, el 3,8% en el grupo de cirugía urgente y el 4,8% en el de cirugía electiva), sin diferencias significativas entre sexos ($p = 0,3$).

DISCUSIÓN

Hasta la fecha sólo hay dos estudios publicados que analicen las diferencias entre sexos en la EI^{8,9}. En ambos, las mujeres recibieron con menor frecuencia tratamiento quirúrgico a pesar de presentarse con un cuadro clínico similar al de los varones. Además, en uno de ellos⁸ la mortalidad intrahospitalaria fue mayor entre las mujeres, aunque el sexo no resultó predictor independiente de mortalidad en ninguno de los dos trabajos. Ambas publicaciones incluyen endocarditis izquierdas y derechas, dos entidades que deben analizarse por separado, ya que presentan importantes diferencias clínicas y pronósticas. Otra limitación importante es que no se realiza de manera sistemática ecocardiograma transesofágico, lo que puede subestimar los hallazgos ecocardiográficos. Nuestro trabajo es único en varios aspectos: *a*) es la mayor serie que analiza la influencia del sexo en la EI; *b*) es el único en el que ambos sexos reciben el mismo tratamiento; *c*) exclusivamente incluye episodios de EI izquierda, y *d*) en todos los pacientes se realizó un ecocardiograma transesofágico al menos una vez.

La EI afecta con más frecuencia a los varones, con una relación en torno a 2:1¹¹. Se ha propuesto que factores hormonales podrían proteger a las mujeres del daño endotelial¹², aunque no se conocen con certeza las causas de esta diferencia. En nuestra

TABLA 1. Principales características clínicas, ecocardiográficas y pronósticas de la endocarditis izquierda en los dos sexos

	Varones, n (%)	Mujeres n (%)	p
Edad (años)	59 ± 15	63 ± 15	< 0,01
Endocarditis nosocomial, n (%)	103 (26)	79 (35)	0,03
Diabetes mellitus	67 (17)	59 (26)	< 0,01
Retraso en el diagnóstico (días)	10,1	8,1	0,07
Cardiopatía previa	263 (67)	174 (78)	< 0,01
Reumática	28 (7)	28 (13)	0,03
Degenerativa	39 (10)	31 (14)	0,1
Prótesis valvular	145 (37)	105 (47)	0,01
Ninguna	119 (30)	45 (20)	< 0,01
Localización de la endocarditis			
Válvula aórtica nativa	172 (37)	49 (18)	< 0,01
Válvula mitral nativa	138 (29)	95 (35)	0,09
Prótesis mecánica aórtica	58 (12)	31 (12)	0,7
Prótesis mecánica mitral	57 (12)	74 (28)	< 0,01
Datos ecocardiográficos			
Complicaciones perianulares	95 (24)	42 (19)	0,1
Abscesos	57 (14)	28 (12)	0,5
Seudoaneurismas	44 (11)	13 (6)	0,03
Fístulas	10 (2,5)	9 (4)	0,3
Rotura valvular	36 (9)	10 (4,5)	0,03
Insuficiencia valvular significativa	259 (67)	106 (48)	< 0,01
Curso clínico			
Insuficiencia cardiaca	64 (27)	46 (34)	0,1
Insuficiencia renal	84 (25)	60 (31)	0,1
Shock séptico	35 (9)	26 (13)	0,2
Ictus	31 (9)	14 (8)	0,5
Infección persistente	125 (32)	91 (40)	0,03
Embolia sistémica	110 (28)	68 (30)	0,5
Tratamiento			0,08
Tratamiento médico	153 (39)	108 (48)	
Cirugía urgente	112 (28)	54 (24)	
Cirugía electiva	130 (33)	64 (28)	
Mortalidad intrahospitalaria	112 (28)	78 (35)	0,1
Mortalidad (cirugía urgente)	37 (33)	16 (30)	0,6
Mortalidad (cirugía electiva)	25 (19)	20 (31)	0,06
Mortalidad (tratamiento médico)	50 (33)	42 (39)	0,3

TABLA 2. Perfil microbiológico

	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
<i>Streptococcus bovis</i>	16 (4)	9 (4)	0,9
<i>Streptococcus viridans</i>	66 (17)	24 (11)	0,04
<i>Enterococci</i>	38 (10)	13 (6)	0,09
<i>Staphylococcus aureus</i>	71 (18)	44 (20)	0,6
Estafilococos coagulasa negativos	63 (16)	40 (18)	0,5
Bacilos Gram negativos	10 (2,5)	19 (8)	0,001
Hongos	4 (1)	6 (3)	0,2
HACEK	3 (0,8)	1(0,4)	0,9
Endocarditis polimicrobiana	21 (5)	17 (7,5)	0,3
Cultivos negativos	63 (16)	31 (14)	0,4

HACEK: *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

serie la relación varones:mujeres es similar a datos previos (1,7:1). Las mujeres de nuestro grupo son mayores que los varones, lo que explica una prevalencia superior en ellas de determinadas comorbili-

dades como la diabetes mellitus, que presenta una estrecha relación con la edad¹³.

Como era de esperar, la enfermedad asentó mayoritariamente en las mujeres en posición mitral

(válvula nativa o protésica), mientras que en los varones la afección aórtica fue la más habitual. Este patrón sigue la distribución de las valvulopatías en función del sexo⁵.

El patrón microbiológico fue muy similar entre ambos sexos. La mayor presencia de *S. viridans* en los varones se explica por el hecho de que presentan endocarditis sobre válvula nativa con mayor frecuencia. Por su parte, en las mujeres hay mayor tasa de infección por bacilos Gram negativos, probablemente por el mayor número de infecciones genitourinarias que padecen.

Los hallazgos ecocardiográficos fueron muy similares en ambos sexos. Aunque los varones mostraron una tasa ligeramente superior de insuficiencia valvular significativa, probablemente por la mayor afección de válvulas nativas, ello no ha ocasionado diferencias clínicas relevantes.

La mortalidad intrahospitalaria es elevada en ambos grupos, pero similar (el 28% de los varones y el 35% de las mujeres; $p = 0,1$). En el análisis por subgrupos de tratamiento, hay una mayor mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico electivo en las mujeres que en los varones. Este hecho podría explicarse por la edad más avanzada (61 ± 13 frente a 56 ± 14 ; $p = 0,013$) y la mayor frecuencia de reintervención en las mujeres (el 58 frente al 40%; $p = 0,019$). Ambos hechos incrementan sustancialmente el riesgo de la cirugía. En el resto de los grupos de tratamiento no se observaron diferencias por sexo en la mortalidad. Es conocido que el sexo femenino se asocia a una mayor mortalidad en la cirugía cardíaca coronaria y por ello se considera un factor de riesgo en las escalas de pronóstico quirúrgico como el EuroSCORE¹⁴. Sin embargo, no parece que el sexo femenino aumente la mortalidad en la EI, precise o no cirugía.

Nuestro análisis es el primero que no objetiva diferencias por sexo en el tratamiento de la EI. Además tampoco hay diferencias en el pronóstico intrahospitalario ni a largo plazo. Estas son, en nuestra opinión, las principales novedades que aporta nuestro trabajo. A pesar de que serían necesarios estudios aleatorizados que permitan confirmarlo, nuestros datos indican que ambos sexos deberían recibir el mismo tratamiento.

CONCLUSIONES

A pesar de que en nuestra serie las mujeres presentan un perfil epidemiológico más desfavorable

que los varones, el patrón clínico es muy similar en los dos sexos y no hay diferencias significativas en el tratamiento ni en el pronóstico entre varones y mujeres con EI izquierda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, Hsueh WA, Kelsey SF, Klein R, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation. Current Status and Future Research Directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. Section 5: Gender-Related Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2004;109:e56-8.
2. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:940-53.
3. Alonso J, Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Badía X, Layola M, et al. Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:8D-22D.
4. Jiménez-Navarro MF, Anguita-Sánchez M. Insuficiencia cardíaca en la mujer. Diferencias de sexo en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:23D-9D.
5. Gómez-Doblas JJ. Valvulopatías en la mujer: diferencias de sexo en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:42D-8D.
6. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg*. 1998;133:1200-5.
7. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA*. 1999;282:2143-8.
8. Aksoy O, Meyer L, Cabell C, Kourany W, Pappas P, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: Pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:101-7.
9. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Romo E, et al. Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:36-40.
10. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760-5.
11. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139-49.
12. Bakir S, Mori T, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen receptor dependent: evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. *Circulation*. 2000;101:2342-4.
13. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1853-78.
14. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.



Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis

Javier López^{1*}, Teresa Sevilla¹, Isidre Vilacosta², Cristina Sarriá³, Ana Revilla¹, Carlos Ortiz¹, Carlos Ferrera², Carmen Olmos², Itziar Gómez¹, and José Alberto San Román¹

¹Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico, C/ Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain; ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; and ³Hospital Universitario la Princesa, Madrid, Spain

Received 21 March 2012; revised 10 September 2012; accepted 16 October 2012; online publish-ahead-of-print 9 November 2012

Aim

Persistent infection is not a scientific evidence-based definition. The guidelines of infective endocarditis (IE) establish a cut-off point of 7–10 days, which is arbitrary and probably too long. Our hypothesis is that persistent positive blood cultures after 48–72 h from the initiation of antibiotic therapy are associated with a worse prognosis in patients with left-sided IE.

Methods and results

We repeated blood cultures after 48–72 h of the initiation of the antibiotic treatment in 407 patients with left-sided IE of a total of 692 episodes consecutively diagnosed from 1996 to 2011. We have compared the profile of patients whose blood cultures became negative and those with persistent positive blood cultures. We performed a multivariate logistic regression model to determine the prognostic implication of persistent positive blood cultures.

Of 256 patients with positive blood cultures at admission, 89 (35%) had persistent positive cultures after 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment. Persistent positive blood cultures (OR: 2.1; 95% CI: 1.2–3.6), age (OR: 1.026; 95% CI: 1.007–1.046), *Staphylococcus aureus* infection (OR: 3.3; 95% CI: 1.6–6.6), heart failure (OR: 2.8; 95% CI: 1.6–4.7), and renal failure (OR: 2.9; 95% CI: 1.8–4.9) were found to be independently associated with higher in-hospital mortality.

Conclusions

The presence of persistent positive blood cultures is an independent risk factor for in-hospital mortality which doubles the risk of death of patients with left-sided IE. It should be taken into account in the risk stratification of these patients.

Keywords

Infective endocarditis • Persistent infection • Blood cultures • Uncontrolled infection

Introduction

Frequently in clinical practice, antibiotic treatment is not sufficient to control the infection of patients with infective endocarditis (IE). This situation leads to an uncontrolled infection (UI), which is one of the most feared complications in IE. Uncontrolled infection brings patients on a high risk of death from heart failure, embolism, severe sepsis, or complete atrioventricular block.¹ It is one of the main indications for surgery in IE² and when these patients are operated on an urgent basis, have a worse prognosis than when surgery is performed for other reasons.³

According to the European guidelines, UI encompasses persisting infection—defined as fever and persistent positive blood cultures after 7–10 days of appropriate antibiotic treatment—, infection due to resistant micro-organisms, and locally UI (abscess, false aneurysm, fistula, and enlarging vegetation).⁴ The definition of persistent infection is arbitrary and vague. The cut-off point of 7–10 days after the initiation of antibiotic therapy is not based on the evidence available but on clinical observations and expert opinions. This period of lack of response to antibiotic treatment is probably too long because the patients' clinical condition deteriorates quickly and makes surgery more risky.

*Corresponding author. Tel: +34 616103161, Fax: +34 983255305, Email: javihouston@yahoo.es

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2012. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

We hypothesized that the presence of positive blood cultures after 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment has prognostic implications. If our hypothesis is correct, it would help to the early identification of a subgroup of patients with an especially high risk that might benefit from an aggressive surgical approach. Clinicians would have additional and a very valuable information that can help in the decision-making process of this challenging disease.

Patients and methods

This study was conducted at three tertiary care centres with surgical facilities, which have been working together on IE with the use of standardized protocols, uniform data collection, and identical diagnostic and therapeutic criteria from the beginning of the study.

From 1996 to 2011, 868 episodes of definite IE were recruited and registered on an on-going multipurpose database. The diagnosis of endocarditis was based on the Duke criteria until 2002,⁵ and on the modified Duke criteria thereafter.⁶ Of them, 692 were left sided (80%).

We performed blood cultures at admission in all patients of the series. Then, we started the empirical antibiotic treatment recommended in the guidelines, and afterwards, it was modified according to the results of the antibiogram. We repeated the cultures after 48–72 h from the start of the antibiotics in 407 patients (59% of the series) and they constitute our study group. According to the results of both the blood cultures at admission and after 48–72 h from the initiation of the antibiotic therapy, these 407 patients were divided into four groups (Table 1).

We have focused on the 256 patients with positive blood cultures at admission and we have compared the main characteristics between patients in whom blood cultures became negative after 48–72 h from the initiation of antibiotic therapy ($n = 167$; Group 1) and those in whom they persisted positive ($n = 89$; Group 2).

Definition of terms

Heart failure was diagnosed by an expertise team according to the Framingham criteria⁷ and acute kidney failure as the presence of a serum creatinine >2 mg/dL in patients without previous diagnosis of chronic renal insufficiency. Surgical indications were agreed by consensus by the researchers.^{8,9} The clinical criteria to operate or not was the same in all groups. When a patient with surgical criteria did not undergo surgery was either because the patient rejected the intervention, surgical risk was too high, or because the patient was too fragile. In all cases, the final decision was decided by a multidisciplinary team of cardiologists, cardiac surgeons, microbiologists, and specialists in

infective diseases. Other characteristics of our protocol and the rest of the terms used in the study have been already defined elsewhere.^{8,9}

Statistical analysis

Categorical variables are reported as absolute values and percentages. Continuous variables are reported as the mean \pm standard deviation or median and inter-quartile range. Normal distribution of quantitative variables was verified with the Kolmogorov–Smirnov test. Qualitative variables were compared with the χ^2 test and Fisher's exact test. Continuous variables were compared with Student's *t*-test or its equivalent non-parametric test, Mann–Whitney' *U* test, for variables that were not normally distributed. All data were analysed with version 18.0 of the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). For all analysis, a two-tailed *P*-value of <0.05 was used to define statistical significance.

To determine whether the presence of positive cultures after 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment is an independent risk factor of in-hospital mortality, we constructed a logistic regression model with the maximum likelihood method using backward stepwise selection, which included the variables that were statistically significant in the bivariate analysis. For this analysis, all 407 patients of our series in whom blood cultures were repeated within 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment were included. No >1 variable per 10 outcome events was entered in the logistic model to avoid overfitting. For the final model, we calculated odds ratios (OR) adjusted for each of the variables included, along with their 95% confidence intervals (95% CI). Goodness of fit for each model was determined with the Hosmer–Lemeshow test and C-index.

Results

Comparison between patients with and without repeated blood cultures

Patients in whom cultures were not repeated were older (64 ± 13 years vs. 61 ± 11 , $P = 0.026$), referred from other centres (49 vs. 39%, $P = 0.021$), had more frequent infection due to *Staphylococcus aureus* (23 vs. 14%; $P = 0.004$) and heart failure (66 vs. 53%, $P = 0.005$). On the contrary, they had less frequent negative blood cultures (7 vs. 20%; $P < 0.001$). Despite these differences, the type of treatment received and the in-hospital mortality were similar between both groups.

Comparison between patients with negativization of blood cultures and patients with persistent positive blood cultures

The results of this comparison are shown in Table 2. The group of patients with positive blood cultures after 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment has higher proportion of prosthetic valve IE (47 vs. 32%; $P = 0.015$), periannular complications (37 vs. 18%; $P = 0.001$), atrioventricular block (11 vs. 4%; $P = 0.017$), serum urea [49 (36–80) vs. 42 (32–61) mg/dL; $P = 0.039$], and creatinine levels [1.2 (1.0–1.6) vs. 1.1 (0.9–1.4) mg/dL; $P = 0.038$] at admission. They also developed more frequently septic shock (23 vs. 13%; $P = 0.040$) and had higher in-hospital mortality (44 vs. 25%; $P = 0.002$). From the microbiological point of view, the only difference found was that *Streptococcus viridians*

Table 1 Distribution of the patients according to the results of blood cultures performed at admission and after 48–72 h from the start of antibiotic treatment

	Blood cultures at admission		Total	
	+	–		
Blood cultures at admission	89 (22)	23 (6)	112 (28)	
48–72 h (%)	167 (41)	128 (31)	295 (72)	
Total (%)	256 (63)	151 (37)	407 (100)	

Table 2 Comparison between patients with negativization of the blood cultures (Group 1) and patients with persistent positive blood cultures (Group 2)

	Group 1 (+ -) (n = 167)	Group 2 (+ +) (n = 89)	P-value
Age (years), mean \pm SD	62 \pm 14	63 \pm 14	0.421
Male sex, n (%)	111 (67)	62 (70)	0.603
Referred from another hospital, n (%)	72 (43)	30 (34)	0.133
Nosocomial endocarditis, n (%)	35 (21)	26 (29)	0.162
Previous antibiotic treatment, n (%)	52 (36)	31 (39)	0.667
Previous heart disease, n (%)	122 (74)	64 (72)	0.345
Valve prosthesis, n (%)	56 (34)	43 (48)	0.021
Rheumatic valve disease, n (%)	15 (9)	4 (5)	0.192
Degenerative valve disease, n (%)	29 (17)	9 (10)	0.121
Predisposing conditions			
Immunodepression, n (%)	7 (4)	8 (9)	0.999
Diabetes mellitus, n (%)	36 (20)	26 (29)	0.087
Chronic renal failure	17 (10)	10 (11)	0.793
Chronic anaemia, n (%)	28 (17)	13 (15)	0.654
Alcoholism, n (%)	13 (8)	5 (6)	0.519
Clinical manifestations at admission			
Fever, n (%)	145 (87)	78 (89)	0.766
Heart failure, n (%)	55 (33)	24 (27)	0.325
NYHA III/IV, n (%)	30 (50)	13 (51)	0.494
Renal failure, n (%)	31 (19)	20 (23)	0.429
Stroke, n (%)	19 (11)	12 (14)	0.654
Splenomegaly, n (%)	12 (7)	8 (9)	0.609
Septic shock, n (%)	13 (8)	3 (3)	0.165
Chills, n (%)	78 (51)	41 (56)	0.495
New murmur, n (%)	92 (56)	25 (29)	<0.001
Cutaneous manifestations, n (%)	15 (9)	5 (6)	0.340
Atrioventricular block, n (%)	6 (4)	10 (11)	0.017
Laboratory findings at admission			
Leucocytes ($\times 10^3$ /mL), median (IQR)	11.3 (7.4–13.8)	10.4 (7.4–13.5)	0.966
Haemoglobin (mg/dL), median (IQR)	11.0 (9.6–12)	11.1 (9.5–12.8)	0.514
Platelets ($\times 10^3$ /mL), median (IQR)	207 (134–263)	196 (134–263)	0.059
Urea (mg/dL), median (IQR)	42 (32–61)	49 (36–80)	0.039
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	1.1 (0.9–1.4)	1.2 (1–1.6)	0.038
Radiologic manifestations at admission			
Cardiomegaly, n (%)	82 (49)	48 (55)	0.358
Left heart failure, n (%)	46 (28)	23 (26)	0.851
Pleural effusion, n (%)	30 (18)	17 (20)	0.759
Echocardiographic findings			
Vegetations, n (%)	145 (88)	77 (90)	0.790
Location			
Aortic, n (%)	64 (38)	37 (42)	0.169
Mitral, n (%)	83 (50)	35 (39)	
Multivalvular, n (%)	20 (12)	17 (19)	
Periannular complications, n (%)	30 (18)	32 (37)	0.001
Prosthetic valve endocarditis, n (%)	53 (32)	42 (47)	0.015
Early-onset prosthetic valve endocarditis, n (%)	16 (30)	12 (29)	0.864
Moderate or severe valve regurgitation, n (%)	120 (73)	49 (56)	0.005

Continued

Table 2 Continued

	Group 1 (+ -) (n = 167)	Group 2 (+ +) (n = 89)	P-value
Valve perforation, n (%)	26 (16)	9 (10)	0.940
Left ventricular ejection fraction (%), mean \pm SD	63 \pm 12	62 \pm 10	0.755
Mayor vegetation diameter (cm), median (IQR)	1.3 (0.8–1.9)	1.3 (0.8–2)	0.576
Vegetation area (cm ²), median (IQR)	0.8 (0.4–1.4)	0.8 (0.4–1.9)	0.892
Causative microorganism			
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	27 (16)	22 (25)	0.098
Meticilin resistant, n (%)	1 (4)	4 (18)	0.096
Coagulase-negative staphylococci, n (%)	31 (19)	23 (26)	0.174
<i>Streptococcus viridans</i> , n (%)	37 (22)	9 (10)	0.017
<i>Enterococcus</i> sp., n (%)	13 (8)	13 (15)	0.085
<i>Streptococcus bovis</i> , n (%)	10 (6)	4 (5)	0.776
Other streptococci, n (%)	21 (13)	6 (7)	0.148
Polymicrobial, n (%)	13 (8)	4 (5)	0.314
Gram-negative bacilli, n (%)	9 (5)	4 (5)	0.999
Other, n (%)	6 (3)	4 (2)	0.742
Clinical manifestations			
Heart failure, n (%)	84 (50)	44 (50)	0.896
Renal failure, n (%)	58 (35)	42 (47)	0.052
Septic shock, n (%)	21 (13)	20 (23)	0.040
Stroke, n (%)	34 (20)	17 (19)	0.810
Systemic embolisms, n (%)	52 (31)	28 (32)	0.958
Persistent infection, n (%)	53 (32)	43 (49)	0.008
Medical treatment	83 (50)	36 (40)	0.116
Heart surgery, n (%)	84 (50)	53 (60)	
Time to surgery (days), median (IQ)	14 (5–26)	10 (3.5–22.5)	0.252
In-hospital mortality, n (%)	42 (25)	39 (44)	0.002

infection was more frequent in the group of patients with negativization of blood cultures (22 vs. 10%; $P = 0.017$). No differences in other important demographic, clinical, or echocardiographic variables were detected.

Outcome of patients with persistent positive blood cultures

The causes of mortality in patients with persistent positive blood cultures were: 24 multiorgan failure and septic shock (64%), 8 heart failure (21%), 4 embolisms (central nervous system 3, intestinal 1) (10%), 1 ventricular fibrillation, 1 cardiac tamponade, and 1 complications of extracardiac surgery. Cardiac surgery was performed in 60% of patients with persistent positive blood cultures and their in-hospital mortality was significantly higher than that of patients who underwent surgery and had negativization of blood cultures (41 vs. 27%; $P = 0.008$). Mortality of patients who received only medical treatment was 47% in patients with persistent positive blood cultures and 23% in patients whose blood cultures became negative ($P = 0.086$).

Table 3 Bivariate analysis for in-hospital mortality

	OR	95% CI	P-value
Age	1.03	1.01–1.04	0.001
Female	1.48	0.95–2.30	0.084
Nosocomial	1.88	1.19–2.98	0.007
Referred	1.69	1.10–2.61	0.017
Diabetes mellitus	1.77	1.08–2.92	0.024
Persistent positive blood cultures ^a	2.49	1.58–3.95	<0.001
<i>Streptococcus viridans</i>	1.91	0.07–0.54	0.002
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.87	2.16–6.91	<0.001
Prosthetic IE	1.61	1.05–2.47	0.031
Vegetation	2.12	1.06–4.25	0.033
Periannular complication	1.73	1.08–2.77	0.023
Heart failure	2.56	1.64–4.01	<0.001
Renal failure	3.97	2.54–6.20	<0.001

^aPositive blood cultures after 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment.

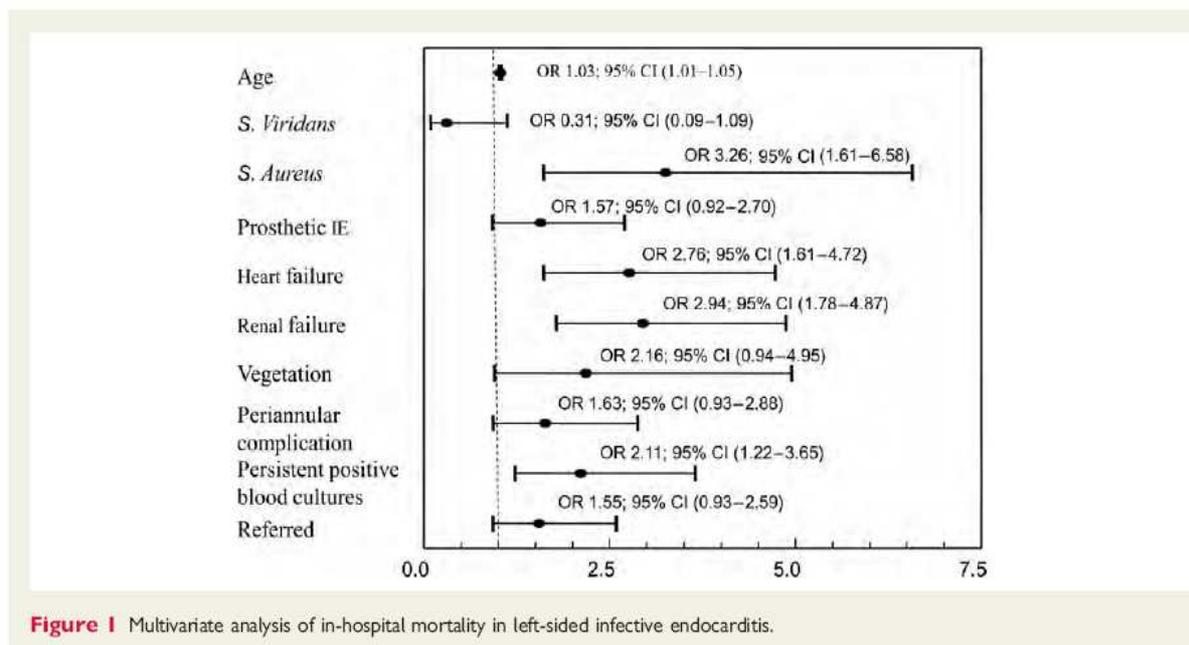


Figure 1 Multivariate analysis of in-hospital mortality in left-sided infective endocarditis.

Prognostic power of persistent positive blood cultures

To determine which are the predicting factors for in-hospital mortality in patients with left-sided IE, we have first performed a bivariate analysis comparing the main characteristics among 121 patients who died during hospitalization and 286 patients which survived. The results of this analysis are specified in Table 3. No differences in other relevant variables, as median time to surgery, were observed: death 12 days (6–23) vs. alive 14 days (4–27); $P = 0.562$.

The multivariate analysis identified age (OR: 1.026; 95% CI: 1.007–1.046), *Staphylococcus aureus* infection (OR: 3.3; 95% CI: 1.6–6.6), positive blood cultures after 48–72 h from the initiation of the antibiotic treatment (OR: 2.1; 95% CI: 1.2–3.6), heart failure (OR: 2.8; 95% CI: 1.6–4.7), and renal failure (OR: 2.9; 95% CI: 1.8–4.9) as predictors independently associated with higher in-hospital mortality (Figure 1). The Hosmer–Lemeshow test was not significant ($P = 0.939$), C-index = 0.797 (0.752–0.843).

Analysis excluding referred patients

To test the generalizability of our study, we have repeated the analysis excluding patients referred to our centres from other institutions. Non-referred patients were less sick, as they had less frequently infection due to *S. aureus* (14.3 vs. 20.1%; $P = 0.041$), heart failure (36.5 vs. 44.2%; $P = 0.040$) and were operated less frequently (45.9 vs. 70.5%; $P = 0.001$). Despite their different profiles, the in-hospital prognosis was similar, and the main result of our study remains invariable: the presence of persistent positive

blood cultures independently increases the risk of mortality (OR 2.3; 95% CI: 1.2–4.3).

Discussion

The most important finding which can be drawn from our work that mortality of patients with left-sided IE and persistent positive blood cultures doubles that of patients with negativization of blood cultures. Heart failure, renal failure, age, and *S. aureus* are 'classic' risk factors of mortality in patients with IE,^{10–15} but our study adds for the first time this very easy and intuitive variable independent associated with a worse prognosis. From a practical point of view persisting positive blood cultures 2–3 days from the initiation of the antibiotic treatment should be taken into account when stratifying the risk of patients with left-sided IE. Given the limitations inherent to the retrospective nature of the work, our results should be regarded as hypothesis generating and, of course, require validation in prospective studies.

Surgical timing is one of the hardest clinical issues in treating patients with IE. No doubts exist when the indication for surgery is heart failure or prevention of acute stroke; the earlier, the better: once you establish the surgical indication, it has to be done as soon as possible. More controversy persists when UI is the cause of surgery. This can be explained at least in part by the definition. Guidelines define UI as fever and positive blood cultures after 7–10 days of antibiotic treatment when other causes of fever have been ruled out. This cut-off point is completely arbitrary and not based on the evidence available in the literature. Well-design studies will be needed to maintain this definition or to change it for other more evidence based.

Our group published that the surgical mortality in IE strongly depends on its indication.³ Patients urgently operated on with IE and persistent infection are four-fold as likely to die after surgery than patients who do not have persistent infection. At that time, we speculated that surgery within 3–5 days of persistent fever or positive blood cultures unrelated to other conditions could improve prognosis. Our results further support this hypothesis.

It is accepted that 1 week of antibiotic treatment is the time to determine the effectiveness of antibiotic therapy. But this statement should be adopted with caution in the particular case of an infection as dangerous as IE in which 1 week is a long time. The condition of the patient frequently deteriorates and the risk of surgery increases. It would be very interesting to anticipate this situation because it would allow identifying a group of patients with high risk which could benefit from an aggressive therapeutic approach. In this setting blood cultures soon after the beginning of antibiotic treatment could play an important role. The early negativization of the blood cultures implies that the infection is under control, but if they remain positive, a lack of control of the infection should be suspected.

Our work for the first time provides data supporting that patients with prosthetic valve IE are at risk of maintaining positive blood cultures despite antibiotic treatment.

Also the presence of an auriculo-ventricular block and perianular complications should raise the suspicion. On the other hand, when *viridans Streptococci* are the causative microorganisms, very rarely blood cultures remain positive early after the initiation of antibiotic treatment. This favourable response to the antibiotics can explain the relative good prognosis of *viridans Streptococci* IE.¹⁶

The most important limitation of our work is that blood cultures were not repeated in all patients of the series. There are several reasons which may help account for this: (i) once blood cultures are found to be positive and the causative microorganism has been identified it may be reasonable not to repeat them; in fact, a second set of blood cultures was done in 84% of patients with initially negative blood cultures, but only in 63% of those with initially positive cultures ($P < 0.001$); (ii) 39% of the patients were referred from another hospital, most of them to undergo urgent surgery; (iii) 11% of non-referred patients were operated on or died within the first 72 h. It can be speculated that patients in whom blood cultures were not repeated had a better clinical profile. However, we have compared patients with and without repeated blood cultures and we have seen that, on the contrary, the clinical profile was worse in those without repeated blood cultures. The high rate of negative blood cultures (37%) may also be explained by the bias secondary to the tendency to perform a second set of blood cultures mainly to those patients with negative blood cultures at admission, and not to those with positive cultures. The

rate of negative blood cultures in all our patients admitted during the period of this study was 16%.

Funding

The present study was partly financed by the Spanish Cardiovascular Center Network [Red de Centros Cardiovasculares (Recava)] which is supported by the Instituto de Salud Carlos III in Spain.

Conflict of interest: none declared.

References

- Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart* 2010;**96**:892–897.
- Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;**91**:571–575.
- Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, Carrascal Y, Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Román JA. Clinical and prognosis profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *É Heart J* 2007;**28**:65–71.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, Jesus AM, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos Moritz A, Zamorano JL, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera Vardas P, Widimsky P. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Preventive Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;**30**:2369–2413.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Serv Am J Med* 1994;**96**:200–209.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey C. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–638.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;**285**:1441–1444.
- López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, Pozo E, Rollán I, Gómez I, Mota P, San Román JA. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation* 2010;**121**:892–897.
- Graupner C, Vilacosta I, San Román J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández Mújica R, Sanz O, Sanmartín JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1204–1211.
- Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980–1995. *He* 2000;**84**:25–30.
- Hill EE, Herjagers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans V. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;**28**:196–203.
- Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:364–372.
- Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuni F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1295–1302.
- Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;**24**:1576–1583.
- San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gómez I, Fernández-Avilés F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;**120**:369.e1–7.
- López J, San Román JA, Revilla A, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Gómez I, Fernández-Avilés F. Perfil Clinical, echocardiographic and prognostic profile of *Streptococcus viridans* left-sided endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2005;**58**:153–158.

