




UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Antonio Plata Ciézar

 <http://orcid.org/0000-0002-5913-4674>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

El Dr. D. Juan de Dios Colmenero Castillo, Jefe de Servicio del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Facultativo del Hospital Regional Universitario de Málaga y profesor asociado de la Universidad de Málaga (Departamento de Medicina y Dermatología), como director de la tesis doctoral “Perfil clínicoepidemiológico, pronóstico y actitud médicoquirúrgica actual de la endocarditis protésica”,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por D. Antonio J. Plata Ciézar titulado **“Perfil clínicoepidemiológico, pronóstico y actitud médicoquirúrgica actual de la endocarditis protésica”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Málaga, Noviembre 2015

Dr. D. Juan de Dios Colmenero Castillo

El Dr. D. Jose María Reguera Iglesias, Jefe de Sección del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Regional Universitario de Málaga, como director de la tesis doctoral “Perfil clínicoepidemiológico, pronóstico y actitud médicoquirúrgica actual de la endocarditis protésica”,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por D. Antonio J. Plata Ciézar titulado **“Perfil clínicoepidemiológico, pronóstico y actitud médicoquirúrgica actual de la endocarditis protésica”** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Málaga, Noviembre 2015

Dr. D. Jose María Reguera Iglesias



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

El Dr. José Pavía Molina, Profesor Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del área de farmacología en el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga, como tutor de la tesis doctoral “Perfil clínicoepidemiológico, pronóstico y actitud médicoquirúrgica actual de la endocarditis protésica”,

CERTIFICA: Que el trabajo presentado como Tesis Doctoral por D. Antonio J. Plata Ciézar titulado “**Perfil clínicoepidemiológico, pronóstico y actitud médicoquirúrgica actual de la endocarditis protésica**” ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que reúne las condiciones apropiadas en cuanto a contenido y rigor científico, para ser presentado a trámite de lectura.

Málaga, Noviembre 2015

Dr. D. José Pavía Molina



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no sólo habla de endocarditis protésica, cuenta muchas más historias, no están todas las que son pero sí todas las que están lo son...

...Cuenta la historia de un profesional capaz de transmitirme la importancia de la labor del médico y sin el cual este trabajo no habría sido posible, gracias Chema por ser mi amigo y por enseñarme la medicina que no viene en los libros.

... Cuenta la historia de una persona que a pesar de ser Jefe de Servicio y uno de los mejores médicos que conozco cuenta siempre con tiempo para todos nosotros, gracias Juande por tu apoyo incondicional, tu capacidad de trabajo y tus minuciosas correcciones.

... Cuenta la historia de unos "locos" que cuando la endocarditis sólo se trataba con penicilina, ceftriaxona, aminoglicosidos, vancomicina y rifampicina comenzaron este proyecto sólo por el beneficio de los pacientes y no en el beneficio personal, gracias a Pepa Ruiz, Juan Gálvez, Curro Martínez, Chema Lomas, Carmen Hidalgo, Javier de la Torre y Emilio pero sobre todo a "nuestro líder" Aristides de Alarcón, verdadero motor del grupo.

... Cuenta la historia de un Servicio de Enfermedades Infecciosas, para mí el más maravilloso que existe y que hace que todos los días vaya a trabajar sin pesarme, gracias a Paco J. Oñate, Manolo Castaño, Paco Orihuela y José Manuel Antúnez por enseñarme todo lo que sé de VIH, gracias a Marcial por enseñarme lo que es la verdadera capacidad de trabajo y a ser un pozo de conocimientos, gracias a Juan Diego por discutir enfermos, ser una de las mejores personas que conozco y ayudarme con la estadística, gracias a Bea por ser mi compañera fiel desde que empezó la residencia y hacerme el día a día más agradable, gracias a Lucía por enseñarme además de cómo se tratan las BLEE como conciliar la vida familiar con la hospitalaria, cosa en lo que es una maestra, gracias a Nacho por enseñarme la verdadera disposición a aprender y a ayudar al compañero que lo necesite, gracias a María José, nuestra secretaria, por cuidar de todos nosotros y un abrazo especial para Manolo Causse y Adolfo Martín Farfan por ser tan geniales como son aun habiendo "desertado" del barco. Gracias a todos por ser como sois y no cambiar a pesar de cuando vienen las cosas torcidas.

... Cuenta la historia de nuestra supervisora, Carmen Romero y el equipo de enfermería, excelentes profesionales que han cuidado con primor y dedicación a los pacientes del Hospital regional Universitario que forman parte de esta tesis doctoral, dándoles consuelo y cariño y sin cuya participación nuestros datos de supervivencia serían peores.

... Cuenta la historia de otros servicios implicados en el manejo de estos enfermos como son los Cirujanos Cardíovasculares, los Cardiólogos y los compañeros de la UCI, gracias por vuestra participación, ya que estos pacientes sin vuestra ayuda no “saldrían para adelante”.

... Cuenta la historia de una familia: una madre que tuvo por desgracia que sacar adelante a seis “salvajes” (entre los que me incluyo) a causa de una viudedad demasiado temprana, unos familiares en un pueblo de la sierra (Yunquera) que siempre me han tratado como a un hijo y a mi tía Keka y a mi prima Kekilla, gracias a todos porque sin vosotros no sé dónde estaría a hora.

... Finalmente cuenta la historia de la mujer más maravillosa que conozco y a la que tuve la suerte de “engañar” para casarme con ella, también cuenta la historia de un niño de tres años que es lo mejor que me ha pasado en mi vida y que el pobre tiene que esperar a que acabe esta tesis para hacerle más caso, gracias Ali por ser tan especial como eres, ya sabes cuanto te quiero

ABREVIATURAS

ACC: American Heart Association

ACV: Accidente cerebrovascular

AHA: American College of Cardiology

BCG: Bacilos gram negativos

DM: Diabetes Mellitus

EAP: Edema agudo de pulmón

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EPP: Endocarditis protésica precoz

EPT: Endocarditis protésica tardía

ESC: European Society of Cardiology

ETE: Ecocardiografía transesofágica

ETT: Ecocardiografía transtorácica

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

EuroSCORElog: EuroSCORE logístico

FVI: Fracaso ventrículo izquierdo

GAMES: Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España

GEICV-SAEI: Grupo de estudio de las infecciones cardiovasculares de la SAEI

HACEK: *Haemophilus spp*, *Actinobacillus spp*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp* y *Kingella kingae*

HR: Hazard ratio

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

ICE: International Collaborative in Endocarditis

IM: Intramuscular

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds Ratio

SAEI: Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

SCN: Staphylococcus coagulasa negativo

SNC: Sistema nervioso central



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INDICE

1. Aspectos históricos de la endocarditis protésica	5-18
1.1 Aspectos históricos de la endocarditis nativa.....	5
1.2 Aspectos históricos de la endocarditis protésica.....	11
2. Introducción	19-83
2.1 Definición.....	19
2.2 Incidencia y Patogenia.....	19
2.2.1 Patogenia EPP.....	21
2.2.2 Patogenia EPT.....	22
2.2.3 Patogenia prótesis metálica.....	23
2.2.4 Patogenia prótesis biológica.....	23
2.3 Etiología.....	24
2.3.1 Etiología EPP.....	24
2.3.2 Etiología EPT.....	27
2.4 Factores de riesgo.....	31
2.4.1 Localización.....	31
2.4.2 Tipo de válvula.....	32
2.4.3 Número de válvulas.....	35
2.4.4 Tiempo transcurrido desde implante.....	35
2.4.5 Endocarditis activa previa.....	37
2.4.6 Sexo.....	38
2.4.7 Edad.....	38
2.4.8 Tiempo bypass cardiopulmonar.....	38
2.4.9 Procedimiento invasivo.....	38
2.4.10 Cirujano principal.....	39
2.5 Clínica.....	40
2.5.1 Fiebre.....	40
2.5.2 Nuevo soplo.....	41
2.5.3 Espenomegalia.....	42
2.5.4 manifestaciones cutáneas.....	43



2.6 Complicaciones.....	44
2.6.1 Insuf. cardiaca congestiva.....	44
2.6.2 Absceso perivalvular.....	47
2.6.3 Fístulas intracardiacas.....	49
2.6.4 Alteracion sistema conducción.....	49
2.6.5 Afectación pericárdica.....	50
2.6.6 Embolismos en SNC.....	51
2.6.7 Embolismos distintos al SNC.....	53
2.6.8 Afectación renal.....	53
2.6.9 Sepsis grave/shock.....	54
2.7 Diagnóstico.....	55
2.8 Ecocardiografía.....	59
2.9 Tratamiento.....	63
2.9.1 Tratamiento antimicrobiano.....	64
2.9.2 Tratamiento quirúrgico.....	69
2.10 Mortalidad y factores pronósticos.....	76
2.10.1 Mortalidad.....	76
2.10.2 Factores pronósticos.....	77
3. Justificación, Hipótesis y Objetivos.....	85-86
3.1 Justificacion.....	85
3.2 Hipótesis.....	85
3.3 Objetivos.....	85
4. Material y Método.....	88-108
4.1 Población.....	88
4.2 Variables.....	89
4.2.1 Variables demográficas y generales.....	90
4.2.2 Comorbilidades.....	92
4.2.3 Presentación clínica.....	94
4.2.4 Complicaciones.....	96
4.2.5 Diagnóstico ecográfico.....	98



4.2.6 Diagnóstico microbiológico.....	99
4.2.7 Tratamiento médico.....	100
4.2.8 Tratamiento quirúrgico.....	101
4.2.9 Complicaciones de la cirugía.....	104
4.2.10 Criterios diagnósticos.....	105
4.2.11 Mortalidad y seguimiento.....	106
4.3 Análisis estadístico.....	108
5. Resultados.....	110-175
5.1 Características generales.....	110
5.2 Etiología.....	114
5.2.1 Etiología en EPP.....	116
5.2.2 Etiología en EPT.....	116
5.2.3 Resistencia de microorganismo según tipo endocarditis.....	118
5.3 Comorbilidades.....	118
5.3.1 Comorbilidades.....	118
5.3.2 Anticoagulación.....	121
5.3.3 Manipulación.....	122
5.4 Manifestaciones clínicas.....	123
5.4.1 Manifest. clínicas de la serie global.....	123
5.4.2 Manifest. clínicas según tipo endocarditis.....	125
5.4.2 Manifest. clínicas según microorganismo.....	126
5.5 Complicaciones.....	130
5.5.1 Complicaciones serie general.....	131
5.5.2 Complicaciones según tipo de endocarditis y etiología.....	133
5.6 Diagnóstico.....	139
5.6.1 Diagnóstico microbiológico.....	139
5.6.2 Diagnóstico ecocardiográfico.....	141
5.7 Tratamiento antimicrobiano.....	147
5.7.1 Tratamiento antibiótico <i>Staphylococcus spp</i>	148
5.7.2 Tratamiento antiobiótico <i>Enterococcus faecalis</i>	150
5.8 Tratamiento quirúrgico.....	151
5.8.1 EuroSCORE.....	151
5.8.2 Indicación de cirugía.....	152



5.8.3	Indicaciones de realización de cirugía cardiaca.....	154
5.8.4	Complicaciones de la cirugía.....	156
5.8.5	Motivos para no intervenir al paciente.....	157
5.8.6	Cirugía y mortalidad.....	158
5.8.7	Tratamiento médico-quirúrgico vs médico.....	159
5.8.8	Cirugía o tratamiento médico en <i>S. aureus</i>	160
5.8.9	Cirugía o tratamiento médico en SCN.....	162
5.9	Seguimiento.....	167
5.9.1	Recidivas.....	167
5.10	Factores pronósticos relacionados con la mortalidad.....	168
5.10.1	Factores relacionados con mortalidad intrahospitalaria.....	169
5.10.2	Factores relacionados con mortalidad tardía.....	172
6.	Discusión.....	177-226
6.1	Características generales, etiología y resistencias.....	177
6.1.1	Características generales.....	177
6.1.2	Etiología.....	181
6.1.3	Resistencias y endocarditis nosocomial y de la comunidad.....	184
6.2	Manifestaciones clínicas y diferencias entre EPP y EPT y etiología.....	185
6.2.1	Diferencias clínicas entre EPP y EPT.....	187
6.2.2	Diferencias clínicas según microorganismo.....	189
6.3	Complicaciones: Diferencias EPP y EPT e influencia de la etiología.....	191
6.3.1	Complicaciones de la serie general.....	191
6.3.2	Complicaciones en relación al tipo de endocarditis.....	192
6.3.3	Complicaciones en relación al tipo de etiología.....	196
6.4	ETE vs ETE, hallazgos diagnósticos y complicaciones.....	197
6.4.1	Ecocardiografía y complicaciones según tipo de endocarditis.....	198
6.4.2	Ecocardiografía y complicaciones según tipo de válvula.....	199
6.5	Trat. antimicrobiano de endocarditis protésica estafiloc. y enteroc.....	201
6.5.1	Trat. antimicrobiano en endocarditis estafilocócica.....	201
6.5.2	Trat. antimicrobiano en endocarditis por <i>E. faecalis</i>	204
6.6	Análisis EuroSCORE y decisiones del tratamiento quirúrgico.....	205
6.6.1	EuroSCORE.....	205
6.6.2	Decisión médico-quirúrgica.....	206



6.6.3 Indicaciones de cirugía y tratamiento quirúrgico.....	208
6.6.4 Endocarditis protésica ¿tratamiento para todas?.....	210
6.6.5 ¿Es necesario intervenir todas las endoc. prot. por <i>S. aureus</i> ?.....	212
6.6.6 ¿Trat. médico o médico-quirúrgico en endoc. prot. por SCN?.....	215
6.7 Seguimiento: Recidivas y mortalidad tras el alta.....	218
6.7.1 Recidivas.....	218
6.7.2 Seguimiento.....	219
6.8 Factores relacionados con la mortalidad	220
6.8.1 Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria.....	220
6.8.2 Factores relacionados con la mortalidad tardía.....	224
7. Conclusiones.....	228-229
8. Bibliografía.....	231-248
Anexo 1 (Publicaciones que avalan la tesis).....	249



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA
ENDOCARDITIS PROTÉSICA**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA ENDOCARDITIS PROTÉSICA

“Mirar a la Medicina a través de la infinidad del tiempo para desarrollar los principios guiados por “la buena práctica del hoy”, para reforzar los beneficios del pasado y prevenir repeticiones de errores, para apreciar el impacto de la innovación tecnológica en la calidad de vida humana, para mostrar la mutabilidad del significado ético de negligencia e imprudencia. Por todo esto es fundamental conocer la historia del conocimiento de una enfermedad” Max Grinberg

No podemos hablar de los aspectos históricos de la endocarditis protésica sin iniciarnos en la historia de la endocarditis que afecta a las válvulas nativas, ya que ésta infección se conoció en primer lugar en las válvulas cardiacas nativas y coincidiendo con que ya se tenía con un importante conocimiento de esta entidad se comienzan a implantar válvulas cardiacas protésicas, viendo los médicos de esos años que algunos de estos pacientes intervenidos sufrían como complicación la infección de las mismas.

1.1 Aspectos Históricos de la Endocarditis Nativa:

La primera publicación de la que se tiene conocimiento sobre la endocarditis se recoge en el libro *“Medicini”* de 1554 de *Jean François Fernel* (1497-1558) conocido como “el Galeno Moderno”, *Fernel* recoge en su libro numerosas descripciones de enfermedades donde aparece una entidad que él llama “endocarditis ulcerativa” siendo esta la primera descripción de esta patología. Curiosamente *Fernel* morirá a los 61 años de un cuadro de fiebre encontrándose en la autopsia un gran infarto esplénico... ¿Fallecería *Fernel* de una endocarditis? (1).

Podemos decir que desde estos inicios de *Fernel* y hasta mediados de 1800, todo el conocimiento sobre la endocarditis va a ser adquirido a través de la descripción de cuadros clínicos y/o posterior necropsia. En esta línea, años después, *Frenchman Lazare Riviere* (1589-1655) describe “excrecencias” en las válvulas, del “tamaño de una avellana”, que obstruían el tracto de salida del ventrículo izquierdo en un paciente que presentaba un cuadro clínico de arritmia, disnea y edemas, postulando que dichas excrecencias se habían adherido al tejido cardiaco produciendo dicho patología. Tras esto, esta entidad queda “olvidada” hasta que sesenta años después y ya en el siglo XVII, *Giovanni Maria Lancisi* (1654-1720) en estudios de autopsias rebate que los nódulos presentes en las válvulas eran proyecciones del propio tejido valvular y no simples aposiciones como se pensaba hasta entonces (2,3).

A principios del siglo XIX, *Jean Nicolas Corvisart* (1755-1821) utiliza por primera vez el término botánico “vegetación” para definir las excrecencias que encuentra en las válvulas por recordar a ciertos vegetales y también a las lesiones provocadas por la sífilis denominadas en aquel tiempo “*sífilis cauliflower*”, *Corvisart* le encuentra tal parecido que incluso llega a pensar que quizás el mismo agente que provoca la sífilis podría ser el responsable de esas lesiones cardiacas, aportando así la posibilidad de un agente infeccioso, además también va a ser el primero en describir un dato exploratorio importante: el “murmullo cardiaco” que él detecta al poner la mano sobre el pecho de los pacientes, siendo éste el primer paso para que un discípulo suyo, *Teophile Laennec* (1781-1826) inventara en 1816 el primer estetoscopio cilíndrico que mejoró la auscultación de los pacientes, especialmente la cardiaca. Si sus antecesores tocaban a los enfermos, *Laenec* los escuchaba y está recogido que la invención del estetoscopio tuvo su origen en las normas morales de la época que impedían a los doctores apoyar la oreja sobre el pecho de sus pacientes (2).

Los años pasan y se progresa poco en el conocimiento de esta entidad. Se describen más signos clínicos y se desarrollan mejores técnicas para la exploración, pero aparte de la teoría del posible origen sifilítico (muy puesta en tela de juicio), no existe otra explicación para esta enfermedad que mata sistemáticamente a los que la padecen a lo largo del siglo XVIII y primera mitad del siglo XIX. En este periodo destacan avances como el de *Jean-Baptiste Bouillaud* (1796-1881) que será el primero en describir la existencia del endocardio como una fina membrana que tapiza la parte interna del corazón, aportando que es la parte cardiaca que se afecta en la endocarditis ya que es donde él observa que se presenta la inflamación en las autopsias. Para él, ciertas enfermedades alterarían el endocardio irritándolo e inflamándolo y provocando las lesiones valvulares descritas previamente e incluso se podía extender a pleura, pulmones y articulaciones y describe dos entidades que se relacionan entre sí al afectar al endocardio con vegetaciones: la que él denomina “Artritis reumatoide aguda” una entidad inflamatoria con afectación de articulaciones, pulmón y pleura y la que denomina “enfermedad tifoidea” una entidad que describe como “pútrida y séptica” que cursa con fiebre, estupor y delirio. Así, *Bouillaud*, hace 150 años fue capaz de añadir al conocimiento del endocardio, la existencia de dos entidades que lo afectaban de manera similar, entidades que hoy conocemos como fiebre reumática (origen inflamatorio) y endocarditis infecciosa (origen microbiano).

William Senhouse Kirkes (1822-1864) observa e identifica fragmentos de vegetación que encuentra en arterias cerebrales, en el riñón y el bazo en casos de fiebre, soplo cardiaco y lesiones purpúricas en piel, relacionando así una complicación a distancia con las lesiones cardiacas y aumentando el conocimiento clínico que de la enfermedad se hasta ese momento.

En la segunda mitad del siglo XIX *Jean-Marie Charcot* (1825-1893) y *Alfred Vulpian* (1826-1887) describen la teoría de que la fiebre, los escalofríos y la esplenomegalia son secundarias a un “envenenamiento”, que parte del endocardio afecto, entendiéndose por tanto que el problema surgía en el propio endocardio. Esta teoría se ve refutada poco después por *Emmanuel Winge* (1837-1897) quien describe la presencia de “microorganismos parásitos” en la válvula de un paciente que tras clavarse un clavo en el pie y presentar una herida que supura, posteriormente fallece tras un cuadro lesiones purpúricas, artritis y fiebre y en cuya autopsia encuentra microorganismos en la vegetación cardíaca y en embolismos pulmonares. *Winge* infiere que esos microorganismos han entrado a través de la ruptura de la piel y que han sido transportados por las venas hasta el corazón, explicando así que la causa no es intrínseca del endocardio, sino que procedía del exterior (4).

Ottomar Rosenbach (1851-1907) y *Kart Koester* (1843-1904) prácticamente ya acabando el siglo XIX, describen que para que el endocardio se afecte y se genere la endocarditis es preciso una afectación valvular previa que actúe como factor predisponente. En base a esto, *Vladimir Wyssokowitsch* (1854-1912) lesiona la válvula aórtica de conejos a través de la arteria carótida y posteriormente les inyecta bacterias en el torrente sanguíneo comprobando que para la existencia de endocarditis es necesario:

1. La necesidad de afectación del endocardio previa
2. La colonización de ese sustrato por bacterias circulantes

Así finaliza el siglo XIX, en este momento lo que se presupone de la endocarditis es que es una infección que precisa una puerta de entrada y la circulación de microorganismos, que afecta al endocardio que cursa con fiebre y cuyos síntomas y

signos acontecen a partir de la afectación de dicho endocardio y de las complicaciones que genera a distancia (2).

En el siglo XX aparece el personaje más influyente en lo que al conocimiento de la endocarditis se refiere: *Sir William Osler* (1849-1919) que en su presentación en 1885 de su “*Gulstonian Lectures*” (lecturas anuales que se iniciaron en 1632 que se realizaban en el *Royal College of Physicians* en Londres y) sobre la “endocarditis maligna” va un paso más allá y sienta las bases de lo que conocemos como la etiopatogenia de la endocarditis al día de hoy. *Osler* fue el primero en establecer que elementos de la sangre como fibrina y plaquetas se depositan sobre el endocardio afectado y constituye el núcleo de la vegetación, descartando totalmente ya la teoría de que la vegetación procedía de la secreción del endocardio, además describe la presencia de diversos microorganismos en las vegetaciones (“micrococos”), que no siempre eran los mismos y presenta evidencias de la importancia de los microorganismos en la etiopatogenia de la endocarditis. Expone de manera clara que la endocarditis infecciosa es una enfermedad que debe sospecharse ante la presencia de fiebre, sudoración y soplo cardíaco y que generalmente se asocia a una lesión valvular que tiende a agravarse por la propia infección y que evoluciona en un periodo de semanas deparando manifestaciones extracardíacas; petequias, hemorragias retinianas, hematuria, esplenomegalia, embolismos en miembros inferiores e infartos en diversos órganos como consecuencia de la migración de elementos del endocardio (5).

Un fragmento de sus *Gulstonian lectures* nos hace ver lo adelantado de este autor a su tiempo y lo acertado de sus descripciones: “*Las diferentes formas de presentación y la diversidad de síntomas con los que puede debutar traduce su dificultad en presentar un cuadro clínico concreto que identifique esta enfermedad...*”

...Los pacientes pueden tener, por ejemplo una enfermedad aortica valvular que presenta descompensación cuando comienza con fiebre débil irregular con exacerbación por la tarde aumentando tres o cuatro grados e incrementando ocasionalmente el dolor torácico con sensación de inquietud o desasosiego. Se desarrollan fenómenos embólicos con hemiplejia súbita y dolor en la región del bazo y signos de aumento de dicho órgano, o dolor de espalda con orina hematúrica. Otras veces los embolismos periféricos provocan gangrena en manos o pies. Puede haber comportamiento agresivos o delirios. Estos procesos pueden ser comunes y mientras en algunos casos son muy agudos en otros son más crónicos apareciendo a las semanas o meses, en muchas ocasiones no existe historia previa de fiebre reumática o de otra alteración sistémica pero la endocarditis parece atacar válvulas lesionadas previamente” (6).

Entre las aportaciones posteriores a las de *Osler* destacan las de *Emmanuel Libman* (1872-1946) que distingue entre endocarditis aguda: aquella que era fatal en días y endocarditis subaguda: que podía desarrollarse entre 5 o 6 semanas hasta un año y medio. *Libman* describe la endocarditis subaguda como aquella entidad que siempre presenta fiebre con o sin escalofríos, sudoración, debilidad generalizada y esplenomegalia. Además le da el nombre de “nódulos de Osler” a lesiones que él considera patogneumónicas de endocarditis y que son nódulos cutáneos ya descritos por *Osler* previamente como “nódulos cutáneos efimeros”. También realiza hasta 2750 hemocultivos encontrando varios tipos de microorganismos en ellos, dejando patente la necesidad de hemocultivos para el diagnóstico de endocarditis desde ese momento.

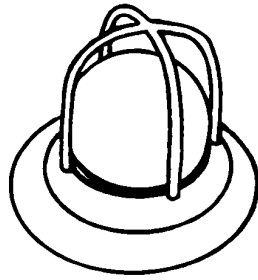
Aunque a lo largo del siglo XX cada vez se conoce más de la entidad no se encuentra una cura para la misma, así en 1930 se propugnó someter a los pacientes a

altas temperaturas (someter al paciente a calor hasta que alcance 40°C de temperatura axilar durante 5 horas) pero finalmente se abandonó dicha práctica “*el Streptococcus viridans parece ser resistente a las altas temperaturas que son seguras para el cuerpo humano*”, en 1940 aparecen las sulfamidas que permiten curar algunas endocarditis y aunque la penicilina se descubre en 1928 no es hasta 1945 cuando se puede sintetizar a gran escala y ponerla a disposición de la población general, logrando que muchas de las endocarditis que antes fallecían ahora fuera posible curarlas, lo que contribuyó a disminuir la mortalidad en un 30%.

Sin embargo, independientemente de que el microorganismo fuera sensible o no a penicilina, siempre quedaban una serie de pacientes donde la destrucción cardiaca era tal que precisaría cirugía. En 1960 *AG Wallace* en la universidad de Duke interviene al primer paciente con endocarditis, comprendiendo la necesidad de retirar los tejidos infectados e implantar una válvula que sustituyera a la dañada por la infección, desafiando así la corriente existente hasta ese momento en la cual un corazón infectado no se podía intervenir (7).

1.2 Aspectos históricos de la endocarditis protésica: La primera válvula protésica implantada con éxito lo fue por *Charles Hufnagel* el 11 de Septiembre de 1952. Se trataba de una válvula aórtica en un paciente con regurgitación aórtica. A partir de aquí se desarrollan los primeros reemplazos de manera experimental y con materiales sintéticos que conseguían prolongar la vida de los pacientes pero solo algunos meses. No es hasta 1960 cuando mejora el pronóstico. Así en 1961, *Albert Starr* y *Lowell Edwards* publican una serie con mayor supervivencia a lo habitual con su clásica válvula de “jaula con bola de silicona” (Figura 1) (8).

Figura 1 Valvula Starr Edwards 1961 (16)



Con el paso del tiempo y la mejora, tanto en el desarrollo de las válvulas como en las técnicas quirúrgicas, se empiezan a conocer las complicaciones tardías que previamente no aparecían por la alta mortalidad en el postoperatorio inmediato o poco tiempo después de la intervención. y es entonces cuando la endocarditis protésica emerge como problema clínico. Surgen muchos tipos de válvulas tanto metálicas como biológicas y se comienza a acumular experiencias sobre ellas y reconociéndose que las complicaciones tras el alta hospitalaria diferían en función del carácter biológico o metálico de la válvula implantada.

Por otra parte se constató que aunque eran de mayor duración, las válvulas metálicas precisan de anticoagulación para prevenir la trombosis de la prótesis o el tromboembolismo. Aunque no requerían anticoagulación a largo plazo, lo que reducía el riesgo de sangrado, trombosis valvular y tromboembolismo, las válvulas biológicas eran menos duraderas que las metálicas ya que comenzaban a deteriorarse a los 5-6 años.

A principios de la década de los 60 comienzan a aparecer las primeras descripciones de endocarditis sobre válvulas protésicas. Los médicos identifican la aparición de esta nueva entidad rápidamente gracias al amplio conocimiento que ya se tenía de la endocarditis nativa. Extrapolando el conocimiento de fiebre y lesión predisponente, ya conocido en válvulas nativas, a las válvulas protésicas, aumenta el

conocimiento de esta nueva entidad, la cual ocurre con igual frecuencia en ambos tipos de prótesis ya sean metálicas o biológicas (9).

A pesar de los avances tecnológicos, las válvulas protésicas siguen dando problemas, por lo que la investigación en este campo es continua con el fin de minimizar las complicaciones. Un breve repaso a la historia de la evolución de las prótesis nos va a permitir comprender la evolución de la endocarditis protésica:

- Válvulas metálicas: Tras la válvula de “jaula y bola de silicona” creada en 1961, surge en 1970 un nuevo concepto de válvula, son las válvulas de carbón pirolítico, material usado originalmente para el aislamiento de desechos nucleares que posee la ventaja de ser menos trombogénico que los materiales empleados previamente. La menor incidencia de trombos reduce la posibilidad de endocarditis protésica, ya que era previamente conocido que la presencia de pequeños trombos a nivel valvular facilita la adhesión de los microorganismos. No solo lo novedoso es el material, también lo es también el diseño de la válvula, que ahora no es una “jaula y una bola”, sino “discos”, con un perfil hemodinámico menos susceptible de provocar turbulencias, repercusión mecánica sobre la pared del ventrículo y sobre el origen de las arterias coronarias y con ello trombos y endocarditis. Inicialmente, hacia 1967, son de un disco “no basculante” como la válvula *Beall-Surgitool* (Figura 2), posteriormente de un disco “basculante” como la *Bjork-Shiley* (Figura 3) y finalmente de dos discos “basculantes”, siendo la primera de esta generación de prótesis la de *Sant-Jude* en 1978 (figura 4) que aun sigue vigente hoy día con pequeñas modificaciones a pesar del paso de los años. Estos avances en el diseño de las válvulas metálicas van a provocar una disminución en el riesgo de endocarditis pero no una desaparición del mismo

Figura 2 Válvula Beall-Surgitool 1967(16)

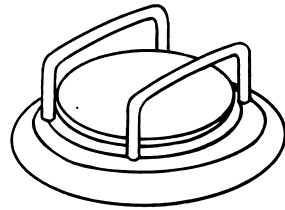


Figura 3. Valvula Bjork-Shiley 1969 (16)

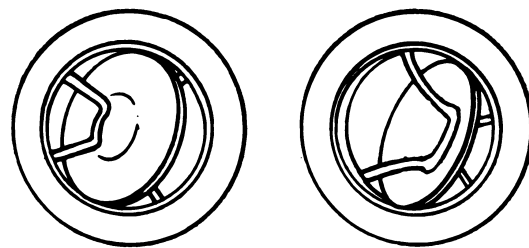
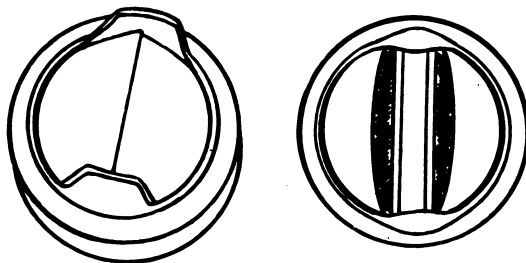


Figura 4. Válvula Saint Jude 1978 (16).



- Válvulas biológicas: Paralela a las metálicas, la evolución tecnológica también afecta a las válvulas biológicas. Su desarrollo se inicia con la primera válvula creada en 1959 por *Absolon* de una sola valva a partir del centro tendinoso del diafragma del propio paciente (válvula autóloga) y en ese mismo año *Gómez Durán* crea el primer homoinjerto liofilizado (Válvula aórtica de cadáver). Éstas muy rudimentarias, son mejoradas posteriormente por *Senning* quien crea otra válvula autóloga de tres velos con la fascia lata del propio enfermo. El éxito inicial de esta válvula, hizo que su uso se

extendiera rápidamente. Desgraciadamente, la ventaja que suponía su menor potencial trombogénico, resulta ensombrecido por el problema que supone una rápida degeneración valvular (3-4 años) y mayores tasas de endocarditis. Con un mejor diseño, en 1972 aparecen las válvulas trivalvas de duramadre de cadáver (homoinjerto), útiles en posición aórtica o mitral, mejor toleradas y menos propensas a complicaciones.

La sustitución valvular comienza a ser una práctica clínica habitual y ante la dificultad para conseguir tejido humano en cantidad suficiente para dar respuesta a la demanda, se intenta el empleo de tejido heterólogo (xenoinjerto) es decir, tejido procedente de animales. La primera válvula heteróloga de la que se tiene constancia es hacia 1965. Diseñada por *Binet y Carpentier* que emplean inicialmente válvulas bovinas tratadas químicamente para disminuir su antigenicidad, pasando después a utilizar válvulas porcinas, cuyo tamaño se adaptaba mejor a la anatomía humana.

Posteriormente *Carpentier* en asociación con *Laboratorios Edwards* propusieron la fijación con glutaraldehído, observando que la duración de las prótesis biológicas dependía de la estabilidad del material biológico y no de la regeneración a expensas de las células del receptor como se pensaba por aquel entonces, diseñando así la válvula *Carpentier-Edwards* porcina que aún se usa a día de hoy (10).

A pesar de los distintos tipos de válvulas biológicas y de la importante evolución que han presentado a lo largo de los años no se ha conseguido erradicar la aparición de endocarditis sobre estas válvulas y comparándolas con las metálicas sabemos actualmente que la incidencia de infección es similar en ambas.

Las primeras endocarditis protésicas se convierte en una grave complicación de la cirugía cardíaca ya que depara una mortalidad de hasta el 75% (11). Inicialmente, la endocarditis protésica era solamente tratada con antibióticos, dado que en este momento, someter a los pacientes a una segunda cirugía valvular y en presencia de

infección activa cardíaca era impensable, no solo por su alto riesgo quirúrgico sino porque tampoco se concebía implantar una válvula en un lecho infectado. El pésimo pronóstico sin cirugía de la endocarditis protésica obligó a recurrir al recambio valvular en casos considerados inicialmente desesperados, comprobándose que muchos pacientes sobrevivían. Este hallazgo puso el pilar para operar a estos enfermos. *Amoury* interviene a un paciente con endocarditis y embolismos de repetición a pesar de múltiples tandas de antibióticos, ante el fracaso del antibiótico y el mal pronóstico inminente, se somete al paciente a cirugía. En el acto quirúrgico se observa persistencia de infección activa a pesar de todos los antibióticos recibidos durante los 18 meses previos de manera intermitente. Se implanta una nueva válvula y la paciente evoluciona favorablemente presentando 6 meses después hemocultivos negativos (12).

Con la experiencia acumulada, se crea conciencia de los cambios hemodinámicos producidos por la inserción protésica en el torrente sanguíneo. Se observa que al introducir un cuerpo rígido en el corazón se provoca turbulencias en el torrente sanguíneo lo que facilita la formación de pequeños trombos que se fijan a ese anillo rígido o a las zonas de sutura, creando el ambiente idóneo para el crecimiento de bacterias si existe contaminación intraoperatoria. En este punto se comienza a dar importancia a la profilaxis antibiótica preoperatoria con el fin de evitar la entrada de microorganismos en el acto quirúrgico. Hasta 1961 esta profilaxis estaba cuestionada y existían corrientes a favor y en contra. *Kittle* (13) encuentra una tasa de endocarditis similar (20%) en dos grupos de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca uno de ellos con profilaxis y otros sin ella, mientras que *Hook* (14) en una revisión de la literatura existente en ese momento, recomienda el uso de antimicrobianos en los 3-5 días siguientes a la cirugía. Posteriormente *Burke* (15) demostrará que los antibióticos son más efectivos si se administran en el momento de la cirugía y durante tres horas después

de la misma dado que la máxima supresión va a ocurrir si los antibióticos se administran antes que las bacterias lleguen a los tejidos.

En esta época, la endocarditis protésica era una enfermedad tan devastadora que los esfuerzos iban en parte dirigidos a evitarla. Era tal el respeto que se tenía a la profilaxis preoperatoria del recambio valvular que *Amoury* (12) propugna profilaxis complejas con penicilina procaina vía intramuscular 1,2 millones, 0,5 gr de estreptomicina y 4 gr de meticilina preincisión y durante la cirugía o inmediatamente finalizada esta y para mantener los niveles de antibiótico en sangre la administración de 20 millones de UI de penicilina y 12 gr de meticilina intravenosas al día durante los primeros 14 días acompañados de 1 gr de estreptomicina intramuscular al día durante los primeros 6 días para posteriormente continuar con 2 gr de oxacilina cada 24 horas via oral durante dos o tres meses, que es el periodo que tarda en endotelizar la válvula y que por tanto está más expuesto a infecciones. Con este protocolo de profilaxis *Amory* implanta válvulas a 98 pacientes sin que ninguna de ellas desarrolle endocarditis en los 18 meses postoperatorios. Tras esta publicación y a pesar de que se trataba es un protocolo largo, farragoso y molesto para el enfermo, éste llega a imponerse temporalmente en la práctica clínica al considerarse se podría erradicar la endocarditis por estafilococo como complicación de un implante valvular... obviamente las resistencias antimicrobianas no eran un problema a principios de los 60.

En este periodo no solo se avanza en la profilaxis sino que también se toma consciencia de la importancia de la limpieza escrupulosa de los quirófanos y de la asepsia, llegándose a la conclusión de que la mayoría de las endocarditis protésicas por *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN) son el resultado de la contaminación intraoperatoria, por ello no se escatiman esfuerzos en la asepsia, tanto del instrumental, como del aparataje y del quirófano, aún siendo conscientes de la dificultad del empeño,

dada la ubicuidad y persistencia de este microorganismo a pesar de medidas estrictas y escrupulosas de limpieza.

Así con el paso de los años vemos como se ha evolucionado no solo en los diseños de prótesis para mejorar las válvulas y disminuir las complicaciones, sino que también se han mejorado las técnicas quirúrgicas, las técnicas de by-pass cardiopulmonar, la cardioplejía, la valoración del funcionamiento de la válvula intraoperatoria, la profilaxis, la asepsia, la selección de pacientes... La experiencia nos ha demostrado que con ello hemos conseguido que se reduzca el riesgo de endocarditis progresivamente, pero aun así, a día de hoy sabemos que al implantar una prótesis biológica o metálica el riesgo de endocarditis sigue siendo del 1-4% a lo largo de su vida útil no existiendo diferencias entre prótesis metálicas o biológicas (16).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN:

La endocarditis valvular protésica es una infección endovascular que acontece en las distintas partes de una válvula protésica cardiaca y/o del tejido circundante en las válvulas nativas reconstruidas (17).

Una prótesis puede ser:

- a) Mecánica
- b) Biológica (Xenoinjerto) cuando proceden de animales
- c) Aloiinjerto u Homoinjerto cuando proceden de humanos
- d) Válvula nativa reparada con o sin implantación del anillo valvular (generalmente teflón) (18)

2.2 INCIDENCIA Y PATOGENIA:

Se calcula que entre el 1-4% de las prótesis cardiacas presentarán una infección a lo largo de la vida del paciente (19). Se describe una incidencia de 0.32-1.2% por paciente/año y un riesgo acumulado del 5% a los 10 años. La endocarditis protésica clásicamente supone un 15-20% del total de endocarditis de un hospital de nivel terciario (20) aunque estudios más recientes (21) presentan datos del 25-30% del total debido a la cada vez más frecuente cirugía de reposición valvular, la mayor longevidad de la población y las cada vez más frecuentes manipulaciones nosocomiales que favorecen la presencia de bacteriemia (22).

La endocarditis protésica se clasifica en endocarditis protésica precoz (EPP) y endocarditis protésica tardía (EPT) en función del tiempo de aparición de la infección desde que se implanta la prótesis. Mucho se ha publicado sobre este periodo a la hora de considerar una endocarditis precoz o tardía, en un principio se estableció el corte

temporal en 60 días (19,23) pero a raíz de los trabajos de *A. Karchmer* (24) y *S. Calderwood* (19) basados en la etiología microbiana y donde se observó una mayor prevalencia de patógenos nosocomiales en los primeros 12 meses de esta entidad, se aceptó internacionalmente considerar como EPP aquella que se produce antes de los 12 meses postimplantación de la válvula y una EPT si se produce pasado ese periodo.

S. Calderwood analiza 2608 pacientes intervenidos de recambio valvular en el Massachusset General Hospital de Boston, de los cuales, 116 presentaron endocarditis (4.4%) observando que la distribución de los microorganismos fue similar en los pacientes que desarrollaron la infección a los dos meses, entre los dos y seis meses y entre los seis y doce meses después de la cirugía. Los SCN fueron los responsables del 58% y del 57% de los casos de endocarditis protésica entre los 2 meses y los 12 meses respectivamente tras la cirugía. Aquellos que presentaron una endocarditis protésica tras los 12 meses de la cirugía presentaron un patrón distinto de microorganismos responsables con predominio de *Streptococcus spp* y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus spp*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp* y *Kingella kingae*). La mayoría de los casos producidos por SCN (81%) se presentaron en los primeros doce meses del recambio valvular. Treinta y seis de las cuarenta y tres endocarditis por SCN (84%) que produjeron la infección en el primer año de la cirugía fueron resistentes a meticilina, comparados con tres de las diez (30%) de aquellas endocarditis que surgieron tras doce meses del implante valvular. La presencia de SCN resistentes a meticilina no difirió entre aquellos casos con infección en los 6 primeros meses (83%) de aquellos producidos entre los meses seis a doce (85%) (19).

A. *Karschmer* (24) comunica una serie de 70 endocarditis protésicas por *S. epidermidis* recogida en tres hospitales estadounidenses (*Massachusetts General Hospital, University of Alabama Medical Center* y *The Medical College of Virginia*) donde presenta datos similares al anterior estudio: la resistencia a meticilina en *S. epidermidis* en el primer año del implante valvular fue del 87% frente al 22% de las endocarditis protésicas que se produjeron tras un año de la cirugía.

Estos dos estudios obligaron a replantear el periodo de tiempo que antes se consideraba para diferenciar una EPP de una EPT de dos meses y ampliarlo a un año. La alta frecuencia de SCN resistentes a meticilina en los pacientes con endocarditis protésica durante el primer año de la cirugía sugiere que esta infección está con frecuencia asociada a la hospitalización, bien al momento de la cirugía o bien poco después. Esta división de la endocarditis protésica con 12 meses desde la intervención como punto de corte va a ser fundamental a la hora de planificar el tratamiento empírico ya que la resistencia a la meticilina será mucho mayor en las precoces que en las tardías.

2.2.1 Patogenia Endocarditis Protésica Precoz: Dado que se desarrolla en los primeros 12 meses desde la implantación de la prótesis se asume que es debida a una contaminación operatoria o perioperatoria, bien en el momento de la cirugía o por diseminación hematógena por manipulación durante los primeros días-semanas tras la cirugía (25). Generalmente van a ser endocarditis muy destructivas que se van a iniciar en el sitio de anclaje de la prótesis dando lugar a abscesos del anillo y dehiscencias valvulares. El absceso del anillo valvular acontece cuando la infección engloba las suturas usadas para fijar la prótesis al anillo cardiaco. El hallazgo de un “*leak*” paravalvular no fisiológico en pacientes con endocarditis protésica es por tanto una presunción de la presencia de absceso/s del anillo.

Como ya se ha comentado los microorganismos en esta endocarditis alcanzan el material protésico durante los días o semanas iniciales tras la cirugía, estos patógenos no se adhieren generalmente a las valvas protésicas que son de metal o de carbón pirolítico si no que lo van a hacer a la unión prótesis-anillo cardiaco y al tejido perivalvular a través del “camino” dejado por las suturas, ya que el anillo valvular, las suturas y el anillo cardiaco todavía no están endotelizados y por tanto son accesibles a estos patógenos. Estas estructuras están en el postoperatorio precoz recubiertas con fibrinógeno y fibronectina, entre otros elementos que van a facilitar el anidamiento de los microorganismos y el inicio de la infección. Por ello la EPP estará asociada con patógenos nosocomiales como estafilococos aunque con menor frecuencia también pueden estar presentes bacilos gram negativos (BGN) y hongos (16,26,27,28).

2.2.2 Patogenia Endocarditis Protésica Tardía: Son aquellas que se presentan pasados 12 meses de la implantación de la válvula o el material protésico. Como el anillo de la prótesis, las suturas y los tejidos adyacentes comienzan a endotelizarse pasado un mes de la intervención, los lugares de adherencia y el acceso a los tejidos huéspedes es más complicado para los microorganismos, por lo que se ha postulado que dado que los microorganismos generalmente no tienen capacidad para fijarse a las valvas formadas por metal, pirolito, etc... probablemente lo hagan a trombos de plaquetas y fibrina formados en la prótesis. Estos trombos no bacterianos generalmente se encuentran el anillo de sutura a los que llegan los patógenos con capacidad de adherirse a esos trombos a través de bacteriemias aisladas y por ello la etiología microbiana es similar a la endocarditis nativa donde el mecanismo de producción también es a través de bacteriemias.

A menos que el microorganismo responsable sea un *S. aureus* u otro patógeno altamente invasivo o virulento el tejido perivalvular se va a afectar menos frecuentemente o más lentamente que en la EPP ya que la endotelización “protege” o limita el acceso a los tejidos. Así pues la EPT tiende a ser menos invasiva, desarrollar menos complicaciones (abscesos perivalvulares, dehiscencia de prótesis, fistulas...) y está generalmente restringida al anillo de sutura o a la válvula bioprotésica en comparación con la EPP (19,26,27,29).

También es importante considerar en la patogenia el tipo de prótesis. La infección a veces no se comporta igual si es sobre una válvula metálica o sobre una válvula biológica.

2.2.3 Patogenia prótesis metálica: Las prótesis de metal o de carbón pirolítico no permiten la adherencia de microorganismos a sus valvas ya que generalmente están libres de material trombótico, material que es necesario para que los patógenos se adhieran. Es necesario por tanto la formación previa de un trombo sobre el endotelio dañado o en zonas próximas a la prótesis con flujo alterado para que los microorganismos aniden y se organicen en biofilms que serán capaces de adherirse a la válvula incluso en condiciones de alto flujo, protegiéndolos de las defensas del huésped y de los antibióticos. La infección en las prótesis mecánicas se localiza fundamentalmente en la zona del anillo de sutura o en la zona próxima donde esté inicial adherido el trombo produciendo por ello “leaks” periprotésicos, abscesos del anillo u otras complicaciones invasivas que generalmente precisaran intervención quirúrgica (29,30).

2.2.4 Patogenia prótesis biológica: Son menos susceptibles a la infección precoz y generalmente está restringida a las valvas por lo que generalmente precisan

cirugía con menos frecuencia. Al ser las valvas habitualmente de pericardio animal están más expuestas a la destrucción o perforación valvular que a la afectación del anillo, aunque cuando el anillo se afecta va a presentar las mismas complicaciones que la endocarditis sobre prótesis metálica. Con el paso del tiempo sufren degeneración y con ello alteraciones en la superficie de las valvas (esto no sucede en las metálicas) siendo esta superficie irregular un buen lugar para la formación de trombos de plaquetas y fibrina y la posibilidad por tanto de que se adhieran los microorganismos. Por ello, la prevalencia de infección en bioprótesis son mayores en periodos tardíos, cuando la válvula degenera, mientras que en los tres primeros meses el riesgo de endocarditis es mayor en metálicas que en biológicas (31, 32).

2.3 ETIOLOGÍA

Los microorganismos responsables de esta infección van a ser distintos si la endocarditis es protésica precoz o tardía. En general podemos decir que los *Streptococcus spp* van a estar menos representados en la EPP con respecto a la EPT, en cambio en ésta será más frecuente la presencia de *Staphylococcus spp* y hongos.

2.3.1 Endocarditis Protésica Precoz: Varios estudios avalan el hecho de que la etiología más frecuente es el SCN y el más representado en este grupo es el *S. epidermidis*. Este grupo de estafilococos tienen gran afinidad por los materiales o superficies inertes implantadas, especialmente los polímeros (33). *C. Piper* comunicó una serie de 34 casos comparándola con una serie histórica europea de 68 casos obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 1 (29).

Tabla 1. Etiología endocarditis protésica precoz

MICROORGANISMO	EUROPA (n=68) %	Piper C. (n=34) %
<i>S. epidermidis</i>	29	43
<i>S. aureus</i>	18	13
<i>Streptococcus spp</i>	6	3
<i>Enterococcus spp</i>	6	2
HACEK	18	17
Hongos	9	6
Polimicrobianas	6	-
Otras	6	12
Cultivo Negativo	3	4

Otro estudio realizado en la *Cleveland Clinic*, recoge 77 casos de EPP de un total de 7043 prótesis implantadas en su centro (34). En esta serie también hay predominio de SCN (52%), seguidos de los hongos (13%), *S. aureus* (10%), *Enterococcus spp* (8%), *Streptococcus spp* (5%), Otros (5%) y cultivos negativos (2.5%).

También *A. Karchmer* (35) publica la etiología de una cohorte con 175 casos de EPP con una distribución porcentual similar a las anteriores (Tabla 2).

Tabla 2. Etiología endocarditis protésica precoz

MICROORGANISMO	n=175 %
<i>SCN</i>	33.3
<i>S. aureus</i>	20.6
<i>BGN</i>	11.4
<i>Enterococcus spp</i>	9.1
Hongos	9.1
Cultivo Negativo	5.1
Difterioides	5.1
Polimicrobianas	3.4
<i>Streptococcus spp</i>	2.8

Tanto en las series estadounidenses como en las europeas se repite el hecho de que los *SCNs* son el microorganismo más frecuente, seguido generalmente del *S. aureus*. También están representados los BGN así como los hongos, todo ello propiciado por el hecho de que en la EPP la afectación valvular se va a producir en el acto quirúrgico o a los días-semanas de la intervención.

Estas series son históricas y en la última década el *S. aureus* cada vez está más presente en la endocarditis protésica como se demuestra en la serie del grupo ICE (Internacional Collaboration on Endocarditis): un registro internacional multicéntrico y prospectivo que analizó las endocarditis protésicas entre Junio de 2000 y Agosto de

2005 en 61 centros de 28 países; 10 centros de Estados Unidos, 7 centros de Sudamerica, 14 centros de Europa central y del Norte, 11 centros de de Europa del Sur, Sur y Este de África y 11 centros de Australia y Nueva Zelanda (36). Esta cohorte consta de 556 endocarditis protésicas pero para la etiología entre EPP y EPT sólo analizan 384 (53 EPP y 331 EPT) porque del resto no estaban recogidos los datos de la fecha de implantación de la prótesis, no pudiendo discernir por tanto de que tipo de endocarditis se trataba. En la tabla 3 vemos la etiología de la EPP de la serie ICE teniendo en cuenta que esta cohorte establece la diferencia entre EPP y EPT en 60 días, no en 12 meses.

Tabla 3. Etiología endocarditis protésica precoz

MICROORGANISMO	n=53 %
<i>S. aureus</i>	35.9
SCN	17
<i>Enterococcus spp</i>	7.5
<i>Streptococcus spp</i>	3.8
Hongos	9.4
Cultivo Negativo	17
Otras	9.4
Polimicrobianas	0
HACEK	0

2.3.2 Endocarditis Protésica Tardía: Su etiología va a ser similar a la que se origina en las válvulas nativas, ya que no proceden de la contaminación operatoria o perioperatoria de la intervención si no de bacteriemias posteriores. *C. Piper* enfrenta sus

132 casos de EPT a una cohorte histórica europea con los resultados que se pueden observar en la tabla 4 (29).

Tabla 4. Etiología endocarditis protésica tardía

MICROORGANISMO	EUROPA (n=194)	Piper C. (n=34)
	%	%
<i>S. epidermidis</i>	28	21
<i>Streptococcus spp</i>	20	15
<i>S. aureus</i>	13	19
<i>Enterococcus spp</i>	7.5	18
HACEK	7	8
Hongos	4	5
Polimicrobianas	0	3
Otras	9	7
Cultivo Negativo	12	4

En la serie de *A. Karchmer* se recogen datos similares (Tabla 5):

Tabla 5. Etiología endocarditis protésica tardía

MICROORGANISMO	n=194
	%
<i>Streptococcus spp</i>	31
<i>S. aureus</i>	18
SCN	11

<i>Enterococcus spp</i>	11
BGN	6
HACEK	6
Hongos	1
Cultivo Negativo	8
Difterioides	3
Polimicrobianas	5

Hay que considerar que estas series son previas al año 2000, sería por tanto útil conocer una serie más actual para ver si la EPT ha cambiado de etiología a lo largo de los años, para ello utilizaremos la serie del ICE (Tabla 6) donde vemos que prácticamente no se ha modificado, sigue existiendo predominio de *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* y son menos frecuentes los hongos y SCN que en las EPP.

Tabla 6. Etiología endocarditis protésica tardía

MICROORGANISMO	n=331 %
<i>Streptococcus spp</i>	20.9
SCN	19.9
<i>S. aureus</i>	18.4
<i>Enterococcus spp</i>	12.7
HACEK	2.1
Hongos	3.3
Cultivo Negativo	12.4
Polimicrobianas	1.8
Otras	8.5

Lo visto hasta ahora con respecto a los microorganismos causantes de endocarditis protésica es a nivel mundial, pero, ¿Qué sucede en nuestro país?. Para conocerlo recurrimos al trabajo de *B. Almirante* (37), una de las series más extensas de endocarditis protésica publicada hasta la actualidad en España y cuyos datos se recogen en la tabla 7.

Tabla 7. Etiología endocarditis protésica precoz y tardía en España

MICROORGANISMO	Precoz n=36 %	Tardía n=59 %
<i>SCN</i>	50	5
<i>S. aureus</i>	21	20
<i>Streptococcus spp</i>	7	41
<i>Enterococcus spp</i>	0	13
Difteroides	3	0
BGN	8	8
Hongos	0	2
Miscelánea	0	3
Cultivo Negativo	11	7

Podemos observar como el patrón en nuestro país es similar al que está presente en el resto de Europa o en Estados Unidos, es decir, predominio de *Staphylococcus spp* (*SCN* y *S. aureus*) con presencia de BGN y hongos en las EPP y de *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* y HACEK en las EPT. Estando los *Enterococcus spp* con bastante frecuencia (aunque no tanto como los *Staphylococcus spp*) en ambas entidades.

2.4 FACTORES DE RIESGO

2.4.1 Localización: La endocarditis protésica es una entidad mayoritariamente de válvulas de cavidades izquierda (aórtica y mitral) ya que se implantan muchas más prótesis en posición aórtica y mitral que en posición pulmonar o tricúspide. En cuanto a qué posición tiene más riesgo de infectarse, clásicamente se pensaba que era mayor en posición aórtica que mitral, aunque en estos estudios los datos no alcanzaban significación estadística (Tabla 8) (38,39).

Trabajos posteriores de *A. Arvay* (26) y de *M. Stevens* (34) si encuentran este mayor riesgo de la afectación aórtica y de manera estadísticamente significativa (Tabla 8). Especialmente relevante en esta línea es el trabajo de *M. Stevens* de la *Cleveland Clinic*, que comunica una prevalencia de endocarditis protésica precoz en posición aórtica en el 1.4% de las válvulas (51 casos de 3537 implantes) y del 0.6% en posición mitral (21 casos de 3506 implantes) con una diferencia entre dicha afectación valvular estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Tabla 8. Incidencia de endocarditis según posición valvular

	Aórtica	Mitral	
<i>Horstkotte</i>	0.22% pacientes/año	0.14% pacientes/año	$p > 0.05$
<i>Rossiter</i>	2.45% pacientes/año	0.25% pacientes/año	$p > 0.05$
<i>A. Arvay</i>	3.9% pacientes/año	1.5% pacientes/año	$p < 0.0025$
<i>M. Steven</i>	1.4% endocarditis/implantes	0.6% endocarditis/implantes	$p < 0.001$

Otros autores en cambio no encuentran diferencias en cuanto a la localización presentando la misma incidencia de endocarditis protésica en válvula aórtica o mitral. *S. Calderwood* en el *General Hospital of Massachussets* (19) presenta una serie del 4.2% de endocarditis protésica aórtica (55 endocarditis aórticas de 1297 implantes) frente al 4.1% de endocarditis protésica mitral (41 endocarditis mitrales de 1010 implantes) sin diferencias significativas, o *T. Ivert* (23) que publica una serie

de 53 endocarditis protésicas de un total de 1465 implantes consecutivos (3.6%) no encontrando tampoco diferencias significativas entre mayor incidencia de afectación aórtica o mitral.

Es importante el hecho de que la afectación valvular sea aórtica o mitral porque no se van a comportar de la misma manera. En la endocarditis protésica mitral es de destacar la presencia de grandes vegetaciones hasta en el 20% de los pacientes en algunas series que incluso pueden ocasionalmente provocar obstrucción valvular. Por el contrario las infecciones de la válvula aórtica producen con más frecuencia por su posición en el corazón invasión del miocardio, formando abscesos que pueden incluso llegar a drenar al pericardio o afectar a los tejidos de conducción produciendo por tanto bloqueos cardiacos. Este diferente comportamiento es una constante en la literatura tanto en las series procedentes sólo de autopsias (y por tanto las más graves) como en series que analizan tanto cirugía como autopsias (40).

2.4.2 Tipo de válvula: A la hora de decidir si implantamos una válvula protésica metálica o biológica podemos preguntarnos si existe el mismo riesgo de endocarditis para una que para otra. Varios trabajos han intentado responder a esta pregunta. En la tabla 9 se recoge la incidencia de endocarditis protésicas publicados por *D. Horstkotte* donde la incidencia en endocarditis protésica tardía es menor en prótesis metálicas que biológicas (41).

A. Arvay (26) comunicó una pequeña serie de 27 casos de un total de 912 reemplazos en 4 años. El riesgo fue mayor en bioprótesis, tanto en los primeros 12 meses como en el seguimiento a 5 años. La EPP apareció en 19 de 329 pacientes (5.8%) con prótesis biológica mientras que sólo ocurrió en 8 de 583 (1.4%) portadores de válvula metálica, siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$). A los 5 años de seguimiento el 90.7% de las válvulas biológicas y el 98.4% de las

metálicas estaban libres de endocarditis ($p < 0.005$). Por lo que en esta serie el ser portador de una prótesis biológica tendría mayor riesgo de padecer una endocarditis tanto en el primer periodo (11 meses) como en el segundo (12 meses-5 años).

Tabla 9. Incidencia EPT según *D. Horstkotte* (41)

Protesica Tardía	Biológica	Metálica
<i>Aórtica</i>	0.55% pacientes/año	0.22% pacientes/año
<i>Mitral</i>	0.47% pacientes/año	0.32% pacientes/año

Posteriormente *P. Bloomfield* en un seguimiento a 12 años de 533 pacientes, comparando una válvula biológica porcina con una metálica (válvula Bjork-Shiley) no encontró diferencias significativas entre la incidencia de endocarditis de las válvulas metálicas (3.7%) y las biológicas (4.6%). Datos similares fueron comunicados por *K. Hammerweister* et al (42,43).

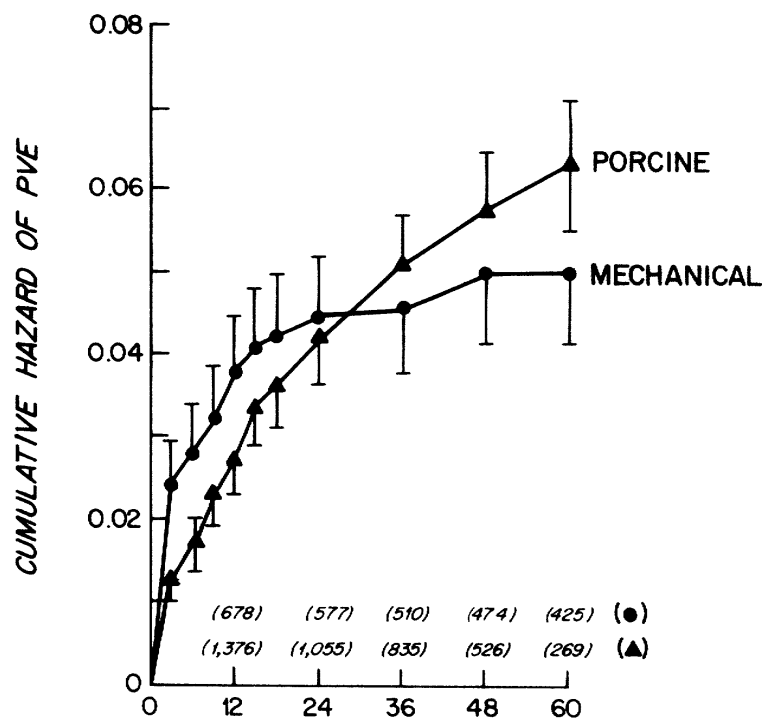
Y un último trabajo: *F. Grover* en un estudio randomizado; a un grupo de 522 pacientes se les implantó una válvula metálica (prótesis Bjork-Shiley) y a otro con 510, una biológica porcina (prótesis Hancock), observando que no existían diferencias en el riesgo de endocarditis protésica precoz o tardía, recibiera el paciente una prótesis biológica o metálica (27).

Nos encontramos por tanto varios trabajos que van desde 1988 hasta 1995 sin una conclusión clara, no está claro si una válvula biológica tiene más riesgo de presentar una endocarditis que una metálica o viceversa siendo quizás de los estudios anteriores los de *P. Bloomfield*, *K. Hammerweister* y *F. Grover* los de mayor evidencia científica por ser estudios randomizados y los tres obtienen la misma conclusión: no existe mayor riesgo de endocarditis al implantar una válvula u otra.

Una vez que parece que esto está demostrado tanto *S. Calderwood* como *T. Ivert* lo matizarán. *S. Calderwood* presenta una serie de 2642 pacientes de los cuales 116

desarrollan endocarditis, observa que el riesgo de padecer una endocarditis protésica en los 3 primeros meses es mayor si la válvula es metálica que biológica ($p=0.02$). En cambio a partir del mes 12 del implante el riesgo es mayor si la válvula es biológica que si es metálica ($p=0.004$). Además el riesgo acumulado será igual para ambas válvulas a los 5 años de implantadas (Fig. 5). Estos datos son explicados por las características propias de cada válvula: la metálica es más vulnerable al principio a la contaminación intraoperatoria y perioperatoria, sobre todo en la zona de las suturas hasta que éstas se epitelizan, en cambio las biológicas es con el paso del tiempo que van degenerando y presentando una superficie más irregular cuando se facilita la adhesión de los microorganismos que provocarán la endocarditis (23, 44).

Fig. 5. Riesgo acumulado de endocarditis protésica en pacientes con prótesis mecánicas o porcinas (19)



Los números entre paréntesis en el eje de abscisas es el número de pacientes en cada grupo en seguimiento en ese mes

T. Ivert et al comunicaron un mayor riesgo de EPP en las válvulas metálicas con respecto a las biológicas llegando incluso a triplicarse este riesgo, aunque él en su serie

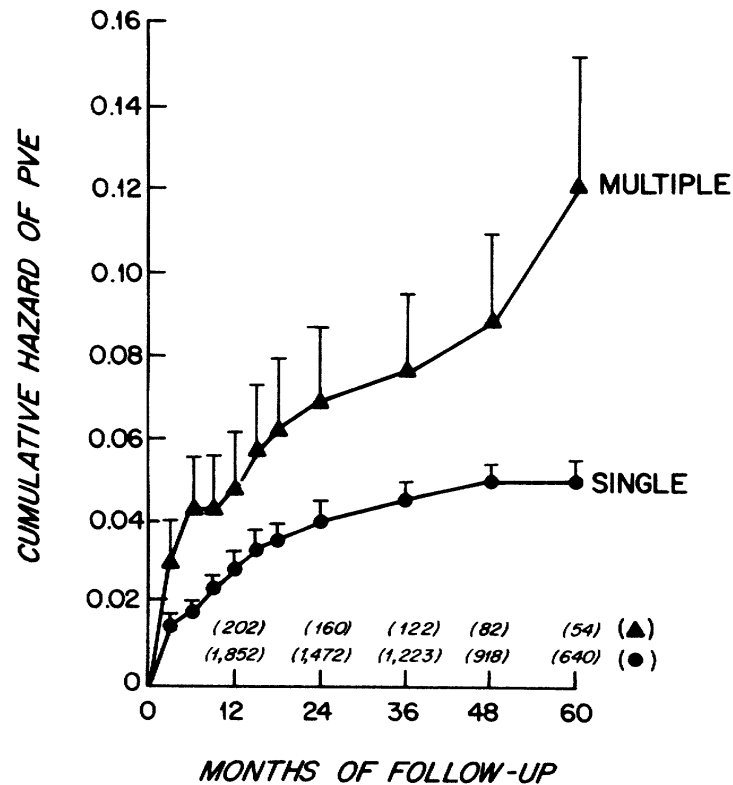
refiere igual riesgo en el caso de la EPT tanto para biológicas como metálicas. *Calderwood* explicará que estos datos difieren de los suyos en que su serie es más extensa que la de *Ivert* (116 vs 53 casos) y que en su serie existe mayor número de válvulas biológicas.

Por lo tanto y para concluir este apartado podemos decir que ambos tipos de válvulas tienen un riesgo acumulado similar a lo largo de los años de implante por lo tanto esto no debe hacernos decidir por implantar un tipo de válvula u otro al paciente (dependerá de otros factores) pero mientras que las prótesis metálicas tienden a tener más riesgo de infección al principio de la vida de la válvula, las prótesis biológicas lo van a desarrollar a lo largo del paso del tiempo.

2.4.3 Número de válvulas: Es otro factor de riesgo importante a la hora de desarrollar una endocarditis protésica, a mayor número de válvulas implantadas mayor riesgo de padecer endocarditis. Este factor de riesgo es una constante en la literatura y queda reflejado en trabajos como el de *S. Calderwood* (Fig. 6).

2.4.4 Tiempo transcurrido desde el implante: A medida que pasa el tiempo desde que se implanta la prótesis mayor es el riesgo de que se infecte, ya que se está más expuesto a bacteriemias que puedan colonizar la válvula. El riesgo acumulado de padecer una endocarditis protésica se ha estimado en el 3% en el primer año y transcurridos los 5 años se eleva al 5.7%. (19,23,41). El riesgo acumulado se puede apreciar en la figura 7 (19).

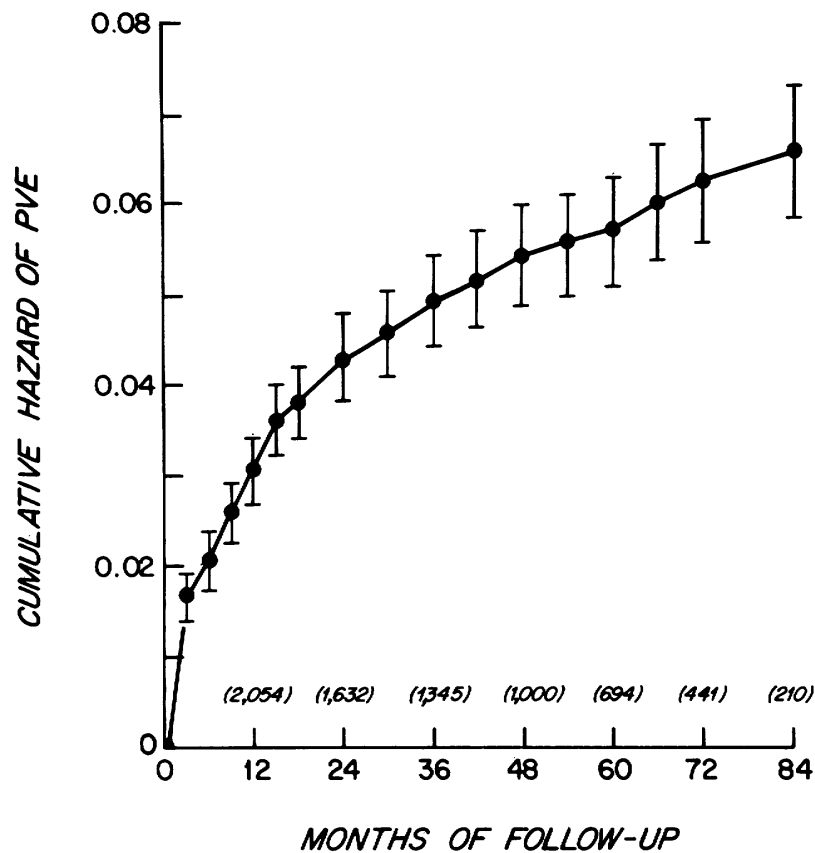
Fig. 6. Riesgo acumulado de endocarditis protésica comparado en pacientes con una sola válvula y con múltiples (19)



Los números entre paréntesis en el eje de abscisas es el número de pacientes en cada grupo en seguimiento en ese mes

Aunque a medida que pasan los años el riesgo acumulado es mayor, proporcionalmente el momento de mayor riesgo va a ser en el primer año y más concretamente en los primeros dos meses que es donde existe el mayor riesgo por la contaminación intra o perioperatoria. (Fig. 7)

Fig. 7. Riesgo acumulado de endocarditis protésica en todos los pacientes con prótesis (19)



Los números entre paréntesis en el eje de abscisas es el número de pacientes en cada grupo en seguimiento en ese mes (19)

2.4.5 Endocarditis activa previa: El hecho de implantar una válvula sobre un lecho quirúrgico donde hay una endocarditis aumenta el riesgo de que esa prótesis se infecte. Para *A. Arvay* este antecedente incrementa el riesgo de sufrir endocarditis protésica unas 7 veces en relación a que la válvula se implantara por otra indicación (26). También para *T Ivert* la presencia de endocarditis previa es un factor de riesgo importante para que la nueva prótesis se infecte, incluso añade que ese mayor riesgo existe y que no tiene porque ser la nueva infección por el mismo microorganismo que había provocado la previa (25).

2.4.6 Sexo del paciente: Se ha cuantificado que el riesgo de padecer una endocarditis protésica es el doble en el varón que el mujer ($p=0.04$), la razón no está muy aclarada aunque se aboga por la teoría de que podría ser consecuencia del rasurado del vello del tórax en el preoperatorio y la subsiguiente foliculitis (24). Otra posible teoría sería el sondaje uretral ya que la del varón al ser una uretra más larga y más curva es más traumática a la hora del sondaje y esto podría provocar más bacteriemias. Otras series como la de *J. Van Der Meer* también han encontrado una mayor incidencia en varones, aunque no tan marcada: Así la presencia de endocarditis protésica en varones era del 57% frente a las mujeres con un 43% ($p<0.0001$) (45).

2.4.7 Edad: La edad avanzada es para algunos autores también un factor de riesgo para padecer EPT (19) aunque para otros el hecho de que estas endocarditis sean más frecuentes en personas mayores sería porque las personas de edad avanzada son portadores con más frecuencia de válvulas protésicas. Sea como fuere puede ser que no sea por la edad en si mismo si no porque estos pacientes en general están sometidos a mayores manipulaciones, mayores estancias hospitalarias, etc...

2.4.8 Tiempo de bypass cardiopulmonar: es un factor de riesgo reconocido aunque tendría poco peso en comparación con otros más importantes. Al ser la intervención quirúrgica más prolongada, va a ser mayor el tiempo de exposición del campo quirúrgico y por tanto de la posibilidad de contaminación intraoperatoria (19,23).

2.4.9 Procesos invasivos: Si nos centramos en los distintos procedimientos invasivos que se pueden realizar sobre el corazón y su posibilidad de desarrollar o no

endocarditis, estos se pueden dividir en 4 grupos, alto riesgo, riesgo intermedio, bajo riesgo y riesgo desconocido.

1. Alto riesgo: Aquellos portadores de válvula protésica sea cual sea su localización y el tipo de válvula. También tienen alto riesgo de sufrir endocarditis tras manipulación cardiaca los que presentan tetralogía de Fallot y enfermedades cardíacas congénitas cianóticas complejas.

2. Riesgo intermedio: Aquellos tratados quirúrgicamente de defecto septal ventricular o valvulotomías.

3. Bajo riesgo: Aquellos pacientes con ductus arterioso, trasplante cardíaco, implante de electrodos intracavitarios, coartación de aorta, defecto auricular septal y estenosis pulmonar.

Así vemos como el ser portador de una prótesis cardíaca es, junto con la tetralogía de Fallot y las enfermedades cardíacas congénitas cianóticas complejas, una patología de alto riesgo para desarrollar endocarditis protésica, por ello será fundamental aplicar la profilaxis necesaria previa al procedimiento (46).

2.4.10 Cirujano principal que interviene en el recambio valvular: Algunos trabajos han encontrado como factor de riesgo que el cirujano principal fuera un residente. Así *F. Grover et al* (27) comunicaron que los factores preoperatorios predictores de desarrollar una endocarditis en el análisis multivariante de su estudio fueron: presentar una endocarditis activa en el momento del implante, lesión valvular previa (generalmente afectación de dos o más válvulas), hipoxia preoperatoria (presión arterial de oxígeno menor de 80 mmHg) y que el cirujano principal fuera un residente.

2.5 CLÍNICA

En términos generales podemos decir que con la excepción de la disfunción valvular y la invasión miocárdica que son más frecuentes en las endocarditis protésicas, los hallazgos clínicos encontrados en esta entidad son similares a los de las endocarditis nativas (37). En la tabla 10 se recogen las características clínicas de una serie general de endocarditis protésicas de 93 casos producto de la fusión de dos estudios (47, 48) y en la tabla 11 las diferencias en la clínica entre la EPP y entre la EPT (37).

Tabla 10. Hallazgos clínicos endocarditis protésica

HALLAZGO	%
Fiebre	94%
Nuevo soplo	48%
Leucocitos >12.000 cel/mL	44%
Esplenomegalia	15%
Embolismos	11%
Insuficiencia cardiaca congestiva	25%
Shock	35%

2.5.1 Fiebre: Es el signo más frecuente como manifestación clínica en todas las series oscilando entre el 94-100%, si comparamos con la endocarditis nativa generalmente está menos presente habiendo trabajos que encuentran una frecuencia de la fiebre del 75% en las endocarditis protésicas y del 82% en las endocarditis nativas (49,50).

En la una evaluación de un proceso febril sin foco evidente en un portador de una válvula cardiaca, la fiebre es casi siempre el “síntoma guía” que nos va a hacer pensar en la posibilidad de que el paciente tenga una endocarditis protésica (51).

Puede estar ausente en ancianos y en pacientes con enfermedades crónicas (insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, etc...) o ser de bajo grado o intermitente, aunque en las formas agudas producidas por microorganismos muy invasivos como *S. aureus*, la fiebre habitualmente es elevada o francamente “hética”.

Tabla 11. Manifestaciones clínicas/analíticas entre endocarditis protésica precoz y tardía

HALLAZGO	Precoz	Tardía
Fiebre	95-100 %	95-100 %
Nuevo soplo o cambiante	50-70 %	40-60 %
Insuficiencia. cardiaca congestiva	30-100 %	30%
Shock	33 %	30%
Anomalías conducción	15-20%	5-10%
Esplenomegalia	20-30 %	10-40 %
Embolismos periféricos	5-30 %	10-40 %
Petequias	30-60%	40-50 %
Nódulos Osler, Janeway o Roth	5 %	15 %
Anemia	75 %	75 %
Leucocitosis ≥ 10500 cle/mL	40 %	30-50 %

2.5.2 Nuevo soplo o cambio del preexistente: Es el segundo signo clásico de la endocarditis y que nos va a hacer sospechar de su presencia. Este soplo puede no ser audible en la evaluación inicial del paciente, pero puede aparecer a lo largo del curso de la enfermedad. Es por ello fundamental el examen rutinario cuidadoso de aquellos enfermos en los que sospechemos endocarditis y no presenten soplo al inicio del cuadro o cambie a lo largo del mismo (52).

La sospecha diagnóstica de una endocarditis protésica a partir de la escucha de un soplo es más compleja que en los pacientes con válvulas nativas ya que la válvula protésica, ya sea biológica o metálica, la mayor parte de las veces tienen un soplo

“fisiológico” por la rigidez de las valvas, siendo difícil discernir si no se es experto en la auscultación, si ese soplo que estamos oyendo es el “fisiológico” propio de la válvula o uno patológico por presencia de una endocarditis. Por ello no sólo tendremos en cuenta la aparición de un nuevo soplo si no también el cambio en uno preexistente.

La alta frecuencia de infección invasiva hace que existan con frecuencia nuevos soplos o cambios en el existente. En las distintas series este signo clínico aparece entre el 50-70% de los casos de endocarditis y existe controversia entre si existen diferencias entre la aparición del soplo en las endocarditis protésicas precoces y tardías. Así por ejemplo, mientras que *R. Wilson* encuentra mayor frecuencia de soplos en las precoces que en las tardías (62% vs 38%) *W. Dismukes* no la encuentra (60% tanto en protésicas precoces como tardías) (48, 53).

En general, presencia de soplos es más frecuente en la endocarditis protésica que en la nativas. Esto se debe a la patogenia de esta enfermedad. Como ya hemos visto los microorganismos tienden a afectar al anillo valvular provocando dehiscencia de la prótesis con la consiguiente regurgitación y soplo. Esto es más frecuente en las prótesis posición aórtica y en la EPP y no se relaciona ni con el tipo de prótesis ni con el microorganismo productor, ya que también en las prótesis biológicas es frecuente la afectación anular como demuestran *W. Baumgartner*, quien encuentra abscesos paravalvulares en 14 de 39 pacientes (35.8%) portadores de bioprótesis intervenidos quirúrgicamente o *D. Fernicola* quien en válvulas biológicas examinadas en cirugía o autopsias detecta afectación anular en 20 casos de 37 (54%) (24,50, 54, 55).

2.5.3 Esplenomegalia: Su frecuencia es menor que los dos signos clínicos anteriores y se sitúa en torno al 15-20%. Parece ser que su presencia está relacionada con la duración de la enfermedad y por ello es una manifestación poco frecuente en

procesos agudos. Así, mientras que en la EPP se encuentra en torno al 15-20% en la EPT puede llegar hasta al 40%.

Su patogenia parece que está relacionada con la proliferación de células del sistema mononuclear-fagocítico provocada por la estimulación crónica a causa de la bacteriemia persistente y de los complejos inmunes circulantes (52,56).

2.5.4 Manifestaciones cutáneas: Aunque aparentemente poco relevantes por sus escasa trascendencia clínica, son fundamentales porque su presencia nos puede hacer sospechar una endocarditis protésica y realizar un diagnóstico más precoz y con menos complicaciones perivalvulares o a distancia.

Las lesiones cutáneas que se han relacionado con la endocarditis son las petequias, los nódulos de Osler, las hemorragias en astilla subungueales y las lesiones de Janeway (56). Es difícil precisar la frecuencia con la que se presenta cada una de ellas pues generalmente en la literatura se recogen en conjunto como “lesiones cutáneas” e incluso a veces en apartados distintos al considerar los nódulos de Osler dentro de los fenómenos inmunes de la endocarditis o las lesiones de Janeway dentro de los fenómenos vasculares. Generalmente en torno a un 10-20% de las endocarditis protésicas pueden tener lesiones cutáneas asociadas aunque en algunas series podemos encontrar hasta el 40% por incluir las petequias (no consideradas como criterio clínico menor de diagnóstico de endocarditis).

Las petequias generalmente se relacionan con pacientes con endocarditis de larga evolución y su patogenia probablemente esté relacionada con fenómenos de vasculitis local y microembolismos. Las zonas más afectas generalmente van a ser la conjuntiva, el paladar, la mucosa bucal y las extremidades.

Los nódulos de Osler son como su propio nombre indica lesiones cutáneas tipo nódulos que se presentan eritematosos, dolorosos, de unos 1-2 cm. de diámetro que generalmente se encuentran en los dedos de las manos y de los pies y en las eminencias ténar e hipoténar. Su patogenia parece estar en relación con reacciones inmunes locales por microembolismos sépticos. Aunque típicos, no son exclusivos de la endocarditis infecciosa, también se han descrito en el lupus eritematoso sistémico, en la endocarditis marántica, en la enfermedad gonocócica diseminada e incluso en canulaciones arteriales (probablemente por microembolismos de calcio o colesterol de la pared arterial).

Las hemorragias en astilla son lesiones lineares rojo-marronáceas localizadas bajo las uñas de los dedos de manos y pies. Tampoco son exclusivas de la endocarditis infecciosa pudiendo verse en traumas locales, siendo más significativas para endocarditis las hemorragias en astilla proximales que las distales.

Las lesiones de Janeway son máculas hemorrágicas localizadas en plantas y palmas, no son exclusivas del *S. aureus* pero casi siempre van a estar en relación con este microorganismo (52,57,58).

2.6 COMPLICACIONES

2.6.1 Insuficiencia cardiaca congestiva: Para comprender el desarrollo de la insuficiencia cardiaca en la endocarditis protésica es necesario recurrir a las particularidades de esta entidad, ya que generalmente se desarrolla de distinta manera a la endocarditis nativa. Los mecanismos de producción son varios (53,59,60-62):

1. Dehiscencia valvular: Como se ha comentado en apartados anteriores la infección generalmente va a afectar al punto de anclaje de la prótesis, lo que

hace que con cierta frecuencia se extienda desde allí al anillo (la zona de tejido fibroso cardiaco donde va anclada la prótesis) e incluso sobrepasarlo y afectar al miocardio adyacente resultando un absceso paravalvular con la consiguiente dehiscencia total o parcial de la prótesis al romperse el anclaje entre prótesis y corazón y provocando así una regurgitación valvular en mayor o menor grado, sobrecargando el corazón y provocando así insuficiencia cardiaca congestiva.

2. Vegetaciones: Aunque el mecanismo anterior es el más frecuente no es el único por el cual una endocarditis protésica puede producir insuficiencia cardiaca: La formación de grandes vegetaciones pueden ocluir el orificio valvular por donde circula la sangre, generalmente en posición mitral y provocar una obstrucción funcional, o en impedir la correcta oclusión de una válvula provocando una incompetencia de la misma con la consecuente insuficiencia valvular.

3. Bloqueos conducción cardiaca: Ocasionalmente la infección puede extenderse a través del anillo aórtico y causar una pericarditis purulenta que puede provocar un taponamiento cardiaco, o la formación de una fistula entre cámaras cardiacas. Otra posibilidad es la extensión a la porción membranosa del septo interventricular que afecte al sistema de conducción y provocar un bloqueo cardiaco.

4. Infarto agudo de miocardio: Es un mecanismo poco frecuente pero también descrito: un desprendimiento de fragmento de la vegetación (generalmente en posición aórtica) que embolice en las arterias coronarias y pueda provocar un

infarto agudo de miocardio con el subsiguiente fallo ventricular. Otra manera por la cual una endocarditis puede provocar un infarto agudo de miocardio y fallo ventricular sería por la compresión extrínseca de una arteria coronaria por un absceso paravalvular adyacente o un pseudoaneurisma o por la formación de un aneurisma micótico en una arteria coronaria con la posterior ruptura o trombosis de la misma.

Las cifras en cuanto a la frecuencia de fallo ventricular izquierdo son dispares en la literatura ya que depende de cómo se recojan los datos, hay series que sólo contemplan la insuficiencia cardiaca cuando es grado 3 y 4 de la NYHA y en cambio hay otras que la recogen desde el grado 2 (Tabla 12).

Tabla 12. Insuficiencia cardiaca según tipo de endocarditis

SERIE	Protésica precoz	Protésica tardía	Protésicas (precozes + tardías)	Nativas
G. Romano n=353 (63)	-	-	40 %	20 %
F. Grover (27)	-	-	70 %	-
B. Ismail (64)	100 %	78 %	-	-
P. Tornos, n=41(21)	65 %	55 %	-	-
E. Bouza (65)	44 %	40 %	-	-
M. Nonaka, n=47 (66)	50 %	23.8 %	-	-
H. Alonso n=133 (67)	75 %	63 %	-	-

En la tabla 12 vemos como el trabajo de *B. Ismail* contempla también el grado 2 de fracaso cardiaco y por eso obtiene un porcentaje del 100% en las endocarditis protésicas precoces, mientras que el resto de trabajos no lo obtiene tan alto al sólo considerar el grado 3 y 4, aunque siempre mayor que en endocarditis nativas cuya frecuencia es en torno al 20-30%.

Independientemente de las cifras recogidas en cada serie siempre se repite en todas ellas la misma tónica: la endocarditis protésica presenta mayor grado de insuficiencia cardiaca que la endocarditis nativa y dentro de la protésica, la EPP presenta mayor tasa que la EPT (tabla 12). Esta manifestación clínica es muy importante porque es la causa más frecuente de mortalidad en la endocarditis protésica y la causa más frecuente de indicación quirúrgica (59).

2.6.2 Absceso perivalvular: Se trata de un área de necrosis que contiene material purulento que penetra en el anillo perivalvular o en el miocardio, cuando esta lesión drena al ventrículo queda una cavidad a la que queda se denomina pseudoaneurisma. Es debido a la propagación de la infección a partir generalmente de la unión de la prótesis con el anillo valvular (68).

Su frecuencia en las endocarditis nativas se cifra en torno al 10-30% y generalmente son secundarios a afectación aórtica. En endocarditis protésica la frecuencia está generalmente por encima del 30% de los casos (Tabla 13) ya que se produce más una perianulitis que una afectación de las valvas cardiacas, la afectación también es más frecuente en posición aórtica y está más presente en la EPP que en la EPT. No está muy claro si se producen más abscesos en las prótesis metálicas o en las biológicas aunque en la mayor parte de la literatura se recoge que la afectación es por igual (69) .

Tabla 13. Abscesos paravalvulares

SERIE	Protésica precoz	Protésica tardía	Protésicas (precozes + tardías)	Nativas
A. Wang; n=556 (36)	-	-	29.7 %	11.7 %
J San Roman n=87 (69)	63%	38%	34.4 %	-
B. Ismail; n=58 (64)	-	-	36%	-
W. Daniel, n=118 (68)	-	-	50%	33%
H. Alonso; n=133 (67)	-	-	29%	-

La clínica que puede dar un absceso es variable: fiebre persistente, bacteriemia prolongada, aparición de nueva regurgitación, bloqueos cardiacos, insuficiencia cardiaca... por ello su diagnóstico previo a la mejora en la ecocardiografía era complejo y esta complicación se detectaba o bien en la cirugía o bien en la necropsia pues llevaba asociada una alta mortalidad. Actualmente gracias al uso rutinario de la ecocardiografía y más concretamente de la ecocardiografía transesofágica es posible conocer su existencia previamente y llevar a cabo cirugía cardiaca para intentar repararlo, lo que ha hecho cambiar pronóstico de estos pacientes ya que previamente presentaban un pronóstico infausto al no ser detectado el absceso y no ser intervenidos. Actualmente la mortalidad de esta complicación se haya en torno al 40% siendo la previa al eco transesofágico cercana al 75% (59, 69,70).

En cuanto a los microorganismos responsables de la formación de abscesos el más frecuente es el *S. aureus* (hasta el 50%), seguido del SCN probablemente por su importante presencia en la EPP y en tercer lugar el *S. viridans* más por su alta frecuencia que por su agresividad (68, 88).

2.6.3 Fístulas intracardiacas: Es una complicación poco frecuente que aparece como consecuencia de la progresión de la infección. Comienza, como un absceso perivalvular (generalmente en posición aórtica) que en su avance pueden abrirse hacia las distintas cavidades cardiacas o hacia el pericardio creando fistulas. Generalmente la extensión va a ser a aurícula izquierda, a ventrículo derecho o a aurícula derecha. La formación de cualquiera de estas fistulas o varias de ellas a la vez va a crear shunts intracardiacos lo que a su vez puede generar un mayor deterioro clínico y una mayor inestabilidad hemodinámica. Es una complicación importante ya que presentan una alta tasa de fallo cardiaco y de mortalidad (70-73).

Su prevalencia en endocarditis protésica se ha estimado en torno al 3.5%, mientras que en endocarditis nativas en torno al 1.8%. Dado que los abscesos van a ser más frecuentes en posición aórtica también lo van a ser las fistulas y para su detección es mucho más rentable la ecografía transesofágica que la transtorácica.

2.6.4 Alteración en el sistema de conducción: Es generalmente secundaria a la invasión del sistema de conducción cardíaca por un absceso paravalvular, y se van a manifestar en forma de bloqueos cardiacos. Pueden existir distintos tipos de bloqueos según si las fibras del sistema de conducción se ven afectadas directamente por la invasión de la infección (bloqueo permanente) o si se ve afectado por el edema de la infección próxima pero que no llega a invadirlo (bloqueo que puede ser transitorio si la cirugía o el tratamiento médico instaurado son eficaces). Otro mecanismo mucho menos frecuente de bloqueo cardiaco en una endocarditis sería la embolización por una vegetación en la arteria del nodo auriculoventricular. Dado que son secundarios en la mayor parte de los casos a abscesos paravalvulares será más frecuente en endocarditis protésicas que nativas y dentro de las protésicas en la EPP que en la EPT (Tabla 14) (37).

Tabla 14. Bloqueos cardíacos

SERIE	Protésica precoz	Protésica tardía
J. Chastre (28)	15-20%	5-10%
M. Nonaka n=47 (66)	11.5%	4.7 %
H. Alonso; n=133 (67)	8.3%	10.1%

La presencia de bloqueo va a ser más frecuente si la endocarditis es aórtica y según que parte del sistema de conducción afecte podrá ser un bloqueo de rama, un bloqueo fascicular o un bloqueo auriculoventricular. Aunque la producción de un bloqueo cardíaco por una endocarditis mitral va a ser menos frecuente, dado la localización de esta válvula próxima al nodo auriculoventricular la extensión de la infección hacia el septo interventricular clásicamente produce un bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado.

Ante la presencia de un bloqueo infranodal en una endocarditis deberemos sospechar la presencia de absceso, presentando este hecho un alto valor predictivo positivo pero una baja sensibilidad.

Dado que a veces los bloqueos pueden ser transitorios por estar producidos por edema y no por invasión directa de las fibras de conducción, si el paciente está estable se recomienda esperar 3-5 días con tratamiento antibiótico (incluso con marcapasos transitorio) antes de tomar actitudes más agresivas (74).

2.6.5 Afectación pericárdica: La frecuencia se sitúa en torno al 5% en autopsias y en torno al 2% en series que incluyen autopsias y cirugías. Al ser una complicación muy poco frecuente es difícil saber si es más frecuente en endocarditis protésica que nativa o en EPP o tardía (63).

La complicación más temida del pericardio en una endocarditis protésica es la pericarditis purulenta que generalmente está relacionada con la presencia del *S. aureus* aunque no es exclusiva de este microorganismo. Va a ser el resultado de la extensión o apertura a la cavidad pericárdica de un absceso miocárdico, por la ruptura de un seno de Valsalva o por diseminación bacteriémica hasta la superficie del pericardio. Esta complicación presenta una alta mortalidad y requerirá drenaje urgente y/o cirugía.

En algunos pacientes con microorganismos menos virulentos se han encontrado derrames pericárdicos estériles. El mecanismo de producción en este caso parece ser por una reacción inmune cruzada con elementos del pericardio que provocaría una pericarditis inflamatoria. En esta situación poco frecuente, sería suficiente la pericardiocentesis si existe riesgo o presencia de taponamiento cardiaco, al contrario que en la pericarditis purulenta que generalmente presenta una alta mortalidad y precisa por lo general desbridamiento quirúrgico (70).

2.6.6 Embolismos en sistema nervioso central (SNC): Aunque la endocarditis protésica es una enfermedad que afecta primariamente al corazón tiene capacidad de afectar casi a cualquier órgano debiéndola por tanto elevarla a la categoría de enfermedad sistémica. Uno de los órganos que con frecuencia se suele afectar es el SNC, esta afectación generalmente se va a traducir en infartos isquémicos o hemorrágicos por embolismos a distancia, hemorragias cerebrales por debilitación de los vasos sanguíneos (aneurisma micótico o arteritis infecciosa) o complicaciones infecciosas por siembra microbiológica a distancia (meningitis, encefalopatía o absceso cerebral) que a veces pueden preceder al diagnóstico de endocarditis e incluso darnos la “alerta” sobre la posible presencia de una infección valvular como causante del cuadro neurológico que estamos atendiendo (75,76).

De las distintas manifestaciones neurológicas ya comentadas la más frecuente son los embolismos que provocan un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y que desde el punto de vista de la clínica habitualmente se van a presentar como un déficit focal neurológico. Es importante precisar que el total de las manifestaciones neurológicas se va a ver influenciado por la anticoagulación a la que el paciente con prótesis metálica está sometido durante toda su vida o el portador de prótesis biológica durante los primeros tres meses o si está anticoagulado por otra causa. Así las complicaciones en el SNC de los pacientes insuficientemente anticoagulados alcanzaron tasas del 38-71%, comparados con solo el 8-10% de los que estaban correctamente anticoagulados. En cambio cuando los pacientes bien anticoagulados desarrollaron complicaciones neurológicas estos tenían un riesgo superior de complicaciones hemorrágicas mayores (28).

La frecuencia global se estima en torno al 20-40% y parece que son más frecuentes en EPT que precoces. Son complicaciones muy importantes ya que pueden ser muy invalidantes e incluso mortales procediendo de una endocarditis que podía ser a veces fácilmente resuelta.

En un estudio de *B. Almirante* con 282 endocarditis (incluyendo protésicas y nativas) de las cuales 50 presentaban complicaciones neurológicas los factores que se relacionaron con la mortalidad fueron la presencia de endocarditis protésica, la existencia de hemorragia cerebral o infección del SNC, estar producida por *S. aureus* y la presencia de anticoagulación. Además se observó que la presencia de complicaciones neurológicas en un 40% fue por *S. aureus* (76). Esta relación de las complicaciones neurológicas con el *S. aureus* se recoge frecuentemente en la literatura siendo el microorganismo más implicado en la afectación del SNC en el caso de una endocarditis (protésica o nativa) (75-78).

2.6.7 Embolismos distintos al SNC y metástasis sépticas: Los pacientes con endocarditis pueden desarrollar metástasis sépticas prácticamente en cualquier órgano o localización del organismo. La frecuencia con que se produce en las endocarditis protésicas es en torno al 10-20%. La más frecuente es la embolia esplénica que a veces es asintomática por lo que ante una fiebre persistente en un paciente con endocarditis hay que contemplar esta posibilidad, generalmente en caso de absceso esplénico se puede drenar mediante punción percutánea o en casos de grandes abscesos esplenectomía. Si es sólo un embolismo con infarto esplénico secundario generalmente se opta por tratamiento conservador a menos que la afectación sea muy importante, otras posibilidades de metástasis sépticas serían en articulaciones, riñón, músculo o hueso (osteomielitis vertebral o de huesos largos) o embolismos sistémicos en arterias de miembros, mesentéricas o renales con la consecuente afectación de los órganos irrigados por dichas arterias (47,48,77).

2.6.8. Afectación renal: Independientemente de la toxicidad renal generada por los antibióticos, la afectación renal es especialmente frecuente en pacientes con endocarditis por *S. aureus*, puede presentarse como hematuria, glomerulonefritis o infartos renales secundarios a embolismos o a la formación de inmunocomplejos (inmunoglobulinas y complemento en la membrana glomerular). Su frecuencia en endocarditis protésica es alrededor del 30% (21).

La glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos es infrecuente a día de hoy especialmente en pacientes que se diagnostican de manera temprana y son tratados de manera rápida, en cambio era una causa de muerte frecuente en la era preantibiótica.

Los fármacos implicados en la insuficiencia renal usados en endocarditis según las guías y consenso de tratamiento son principalmente la vancomicina y los aminoglucósidos, especialmente en pacientes con edad avanzada o comorbilidades previas que afecten al riñón (diabetes mellitus, hipertensión arterial...) (70,79).

2.6.9 Sepsis grave/shock: La sepsis grave y el shock séptico son una de las complicaciones más temidas de la endocarditis infecciosa por la alta mortalidad que llevan aparejadas, existiendo a pesar de eso escasos datos sobre el desarrollo de esta entidad y el abordaje médicoquirúrgico más adecuado. Su frecuencia en la endocarditis es variable, ya que está muy vinculado al tipo de germen que lo provoca, estando generalmente asociado al *S. aureus*, aunque en general podemos decir que la frecuencia de la sepsis grave/shock séptico en la endocarditis protésica se encuentran en torno al 25-30% estas cifras pueden variar mucho según si las series registran sólo el shock séptico: 9.5% para *G. Romano* o ambas juntas: 24% *H. Alonso* o 29.7% de *M. Nonaka* (63, 66, 67).

Cómo una infección localizada en el corazón provoca un fallo multiorgánico e hipotensión no está muy claro, hay autores que opinan que esto es debido a que la infección aunque local, produce bacteriemias y las bacterias circulantes y sus productos estimularían la reacción inflamatoria en los vasos sanguíneos y en el resto de tejidos produciendo la disfunción de órganos y la hipotensión. Otra hipótesis nos vendría a decir que las bacterias circulantes no actuarían como desencadenante del shock séptico porque está demostrado que el riesgo de desarrollar sepsis severa y shock séptico no se correlacionan directamente con la carga bacteriana existente en el aislamiento de la sangre del paciente, por lo que quizás sean las toxinas bacterianas u otros mediadores sistémicos o locales los que actúen como desencadenantes de esta entidad (89, 90).

Los factores que se relacionan con la aparición del shock séptico no están muy estudiados, *C. Olmos* presenta una cohorte de 894 episodios de endocarditis (nativas y protésicas) donde un 17% de los pacientes presentaron shock séptico y los factores que se relacionaron con la presencia de esta complicación fueron: diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda, infección por *S. aureus*, taquicardia supraventricular, vegetación >15mm y signos de infección persistente (hemocultivo positivo o fiebre tras 7 días de tratamiento antibiótico apropiado).

La actitud terapéutica de estos enfermos es compleja, ya que por su situación clínica se intervienen menos y si se operan presentan mayor mortalidad que aquellos pacientes que se intervienen sin sepsis grave o shock séptico. En la publicación de *C. Olmos* dentro de los pacientes que desarrollaban shock séptico la mortalidad era menor en aquellos que se intervenían frente a aquellos que sólo eran tratados con tratamiento médico, aunque como dicen los autores: de esto no se puede concluir que todo paciente con shock séptico deba ser intervenido, si no que no todos los pacientes con shock séptico deben ser rechazados para cirugía y que debemos intervenir precozmente a los pacientes con factores de riesgo de desarrollar sepsis grave o shock séptico ya que una vez instaurados la mortalidad es muy alta. (89, 91)

2.7 DIAGNÓSTICO

En la actualidad el diagnóstico de endocarditis tanto nativa como protésica se basa en los “Criterios de Duke” definidos por *D. Durack* y denominados así por haberlos gestado en esta universidad americana. Los originales datan de 1994 (80) que vienen a sustituir a los que existían previamente, los criterios de Von Reyn de 1981 (81), añadiendo el ecocardiograma que no existía cuando *Von Reyn* describió los suyos y ciertos aspectos epidemiológicos como la adicción a vía parenteral que tampoco se

contemplaba previamente. Los progresos en el conocimiento clínico y tecnológico como el uso de la ecocardiografía transesofágica, la alta incidencia de *S. aureus* o la mejora en las técnicas serológicas para la detección de infección crónica por *Coxiella burnetti*, han motivado que el mismo grupo de la Universidad de Duke recoja estos cambios y publique sus “Criterios de Duke modificados” en el año 2000 (82), que son los que se usan internacionalmente en la actualidad en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (22).

En los criterios de Duke modificados contemplan 3 categorías en función de la certeza diagnóstica:

1. Endocarditis DEFINIDA:

CRITERIOS PATOLOGICOS:

- Microorganismos demostrados mediante cultivo o tinción histológica en una vegetación, embolismo séptico o absceso intracardiaco
- Lesiones patológicas: Vegetación o absceso intracardiaco que confirmen histológicamente una endocarditis infecciosa activa

CRITERIOS CLÍNICOS:

- Dos criterios mayores ó
- Un criterio mayor y dos menores ó
- Cinco criterios menores

2. Endocarditis POSIBLE:

- Un criterio mayor y uno menor
- Tres criterios menores

3. Endocarditis RECHAZADA:

- Diagnóstico alternativo evidente ó

- Resolución de las manifestaciones sépticas con 4 o menos días de tratamiento antimicrobiano ó
- No hallazgo de evidencias patológicas en la cirugía o en la autopsia después de tratamiento antimicrobiano de 4 días o menos
- No cumplimiento de los criterios para endocarditis posible

En cuanto a los criterios mayores y menores se describen a continuación:

- CRITERIOS MAYORES:

1. Hemocultivos positivos:

- Dos hemocultivos positivos por microorganismos productores de endocarditis (*S. viridans*, *S. bovis*, microorganismos del grupo HACEK, *S. aureus* y *Enterococcus spp*) en muestras separadas ó
- Hemocultivos persistentemente positivos para microorganismos consistentes con endocarditis infecciosa procedentes de al menos dos muestras obtenidas con más de 12 horas de diferencia ó tres de tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos separados, con una diferencia de una hora al menos entre el primero y el último ó
- Un hemocultivo positivo para *C. burnetti* o determinación de Ac IgG a Fase I (IFI) $\geq 1:800$

2. Evidencia de afectación endocárdica:

- Ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa (la técnica transesofágica es obligatoria en pacientes con endocarditis protésica, en aquellos previamente catalogados como “posibles” y en pacientes con complicaciones intracardiacas): Masa intracardiaca oscilante, en la válvula o en la estructura de soporte o en la trayectoria de un jet de

regurgitación o en cualquier implante protésico en ausencia de otra explicación alternativa o absceso intracardiaco o pseudoaneurisma o dehiscencia reciente en una válvula protésica ó

- Nueva regurgitación valvular (no es suficiente con el empeoramiento o cambio de soplo preexistente).

- CRITERIOS MENORES:

1. Enfermedad cardiaca predisponente o ADVP activo
2. Fiebre de 38°C o superior
3. Fenómenos vasculares: Embolismos arteriales mayores, embolismos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal y lesiones de Janeway.
4. Fenómenos inmunológicos: Glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, aumento del factor reumatoide.
5. Evidencia microbiológica: Hemocultivos positivos pero sin reunir los criterios de certeza antes enunciados (se excluye un solo cultivo positivo para SCN o para microorganismos no causantes de endocarditis) o evidencia serológica de infección activa por un organismo causante de endocarditis infecciosa.

En lo referente a la endocarditis protésica resaltar que siempre va a partir con un criterio menor, dado que el poseer una válvula cardiaca sea metálica o biológica es considerado como “enfermedad cardiaca predisponente”. Además como vemos hay endocarditis que pueden no diagnosticarse por criterios clínicos pero sí por criterios patológicos aunque para ello necesitemos analizar la válvula afecta por lo que el

paciente ha debido ser intervenido quirúrgicamente o se le ha practicado una autopsia. El diagnóstico a través de los criterios patológicos cobra especial relevancia en enfermos con hemocultivos negativos: Aquellos que han tomado antibioterapia previa a la extracción de hemocultivos y los han negativizado o aquellos en los que la endocarditis está producida por microorganismos fastidiosos o difíciles de cultivar o diagnosticar por serología.

2.8 ECOCARDIOGRAFÍA

Uno de los desafíos más frecuentes a los que se enfrentan los médicos de todas las disciplinas es el distinguir entre la presencia de una endocarditis y un foco alternativo de infección en pacientes con bacteriemia y enfermedad cardiovascular con riesgo de endocarditis. Actualmente, y gracias al avance en una técnica de imagen como es la ecocardiografía, se facilita el diagnóstico en gran cantidad de casos.

No existe mejor técnica diagnóstica para la visualización de manera no invasiva de la vegetación que la ecocardiografía. La ecocardiografía transtorácica (ETT) se comenzó a usar para la detección de vegetaciones a inicios de 1973 (83) en un principio fueron sondas monoplanares, posteriormente biplanares y finalmente multiplanares lo que conllevó mayor precisión en los diagnósticos. Desde esta descripción la ultrasonografía ha ido asumiendo cada vez una mayor importancia en el diagnóstico y manejo de pacientes con sospecha o presencia de endocarditis. La ecocardiografía no sólo permite la visualización de la vegetación, también proporciona información sobre la destrucción valvular, sus efectos hemodinámicas y la presencia de complicaciones como abscesos, fístulas o perforaciones valvulares. La detección de una verruga

cardiaca va a depender de varios factores: ecogenecidad de la lesión, tamaño de la vegetación, lesión valvular preexistente, presencia de válvula protésica, habilidad y experiencia del ecografista y la probabilidad a priori de endocarditis (84). La sensibilidad de la ETT en la detección de vegetaciones valvulares sobre válvulas nativas se ha estimado en torno al 40-80% y también es capaz de detectar complicaciones paravalvulares aunque su sensibilidad baja al 20-50% (85).

Las limitaciones de el ETT vienen producidas por:

- Presencia de una inadecuada ventana acústica que permita la correcta obtención de imágenes con buena resolución (pacientes con una gran superficie corporal, defectos en la pared torácica como pectus excavatum o carinatum, obesidad, enfermedades pulmonares como el enfisema...)
- Presencia de vegetaciones pequeñas
- Presencia de endocarditis protésica
- Presencia de complicaciones de la endocarditis.

Estas dificultades han sido en parte superadas por la aparición de la ecografía transesofágica (ETE). Se comenzó a utilizar a finales de los 80 pero alcanza su mayor importancia gracias al avance de la tecnología en 1992 donde se presentan imágenes biplanares de alta resolución y la presencia de doppler y color añadido.

El esófago nos va a proporcionar un conducto accesible para colocar el transductor de ultrasonidos adyacente a la aurícula izquierda y en proximidad con otras estructuras cardiacas. De esta manera, sólo la pared del esófago y el tejido de conectivo de soporte se van a interponer entre el transductor y el corazón lo que nos va a permitir, usando un eco de alta frecuencia, obtener una buena resolución e imágenes de gran

calidad, al aproximarnos al corazón por la vía transesofágica vamos a evitar las “sombras” ecográficas producidas por la prótesis que no se pueden evitar en la técnica precordial (86,87).

El rendimiento de esta técnica es superior al de la ETT, se ha descrito una sensibilidad del 82-100% en la detección de vegetaciones y de un 90-95% en pacientes con complicaciones (88,92,93). Esta prueba va a ser fundamental para el correcto diagnóstico de la endocarditis protésica ya que en el caso de la ETT está obstaculizado porque el material protésico interfiere con los ultrasonidos, de esta manera va a ser complejo para el ecografista interpretar la señal ya que se va a encontrar con multitud de artefactos producidos por la prótesis que le van a impedir ver la posible lesión cardiaca subyacente.

En múltiples trabajos en la literatura se recoge esta superioridad del ETE sobre el ETT cuando valoramos la anatomía y función una válvula protésica en posición mitral y también es una técnica superior en las prótesis aórticas, por lo tanto el ETE es superior al ETT independientemente de la posición de la válvula protésica como demuestra el trabajo de *W. Daniel* (Tabla 15) (94). En cuanto a la sensibilidad de estas pruebas encontramos estudios que demuestran que la sensibilidad del ETE en el diagnóstico de endocarditis protésicas está en torno al 82-96%, mientras que en el caso del ETT sólo alcanzaría el 17-36% (94,95). Incluso hay autores que encuentran con el ETE una sensibilidad del 100% (86,92).

Tabla 15. Sensibilidad de ETT o ETE según localización de la válvula protésica

	ETT	ETE
Aórtica (n=16)	25%	88%
Mitral (n=12)	50%	100%

De esta manera se comprende por qué el ETE es una pieza fundamental en el diagnóstico de la endocarditis protésica. Si realizamos sólo un ETT estaremos infradiagnosticando hasta en un 20-50% a pacientes de una enfermedad tan grave como es ésta y que además permite el diagnóstico antes del desarrollo de graves complicaciones como el fallo cardiaco congestivo, embolismos o dehiscencia valvular, reduciendo así la mortalidad al realizarse el tratamiento antes de que se instauren estas complicaciones o empeoren las existentes.

Hasta tal punto es importante el ETE en la endocarditis protésica que dentro de los criterios diagnósticos de endocarditis propuestos por Durack se exige la realización de esta prueba para descartar su diagnóstico (82, 86, 96).

Además, como ya se ha resaltado previamente, el ETE no sólo va a ser superior al ETT en el diagnóstico en sí, sino que también lo va a ser en poner de manifiesto la presencia de complicaciones. Sin duda es la técnica de elección ante la presencia de éstas, ya que por ejemplo en abscesos presenta una sensibilidad del 87%-91% (68,97). En un trabajo publicado por *W. Daniel* sobre 46 abscesos (en 17 válvulas protésicas y en 34 válvulas nativas) demostró que el ETT era capaz de identificar correctamente solo el 28,3% de los abscesos frente al 87% que era capaz de detectar el ETE. Los datos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo que obtuvo en cada tipo de ecocardiografía de muestran en la tabla 16 (68).

Tabla 16. Rendimiento diagnóstico en de ETT y ETE en las complicaciones cardiacas.

	ETT	ETE
Sensibilidad	28,3%	87%
Especificidad	98,6%	94,6%
Valor predictivo positivo	92,9	90,9
Valor predictivo negativo	68,9	92,1

En el manejo de la ecocardiografía en la práctica clínica de la endocarditis protésica el ETE va a ser por tanto pieza fundamental. Toda endocarditis protésica debe tener uno realizado ya que puede detectar complicaciones valvulares que precisen cirugía que no son vistas en el ETT. Esto no quiere decir que el ETT esté desterrado en la endocarditis protésica, toda endocarditis protésica debe tener también un ETT ya que existen parámetros hemodinámicos y mediciones de gradientes que no se pueden realizar con el ETE. Además hay pacientes con intolerancia al ETE o que no se pueden realizar por algún otro motivo y en ellos deberemos conformarnos con un ETT conociendo las carencias que esta prueba tiene en esta entidad.

2.9 TRATAMIENTO

Todos los pacientes con sospecha o endocarditis protésica confirmada deben ser hospitalizados y monitorizados para detectar alteraciones hemodinámicas, arritmias o cualquier otra complicación que puede presentar durante su evolución (abscesos valvulares o pericárdicos, embolias sistémicas o coronarias, aneurismas micóticos, pericarditis, etc...).

Tras iniciar el tratamiento antibiótico se deben realizar hemocultivos de control durante la primera semana para asegurarnos que se produce el aclaramiento de la bacteriemia. Se recomienda en caso de anticoagulación con acenocumarol o warfarina el paso a heparina de bajo peso molecular por si precisa cirugía urgente o bien disminuir el riesgo de transformación hemorrágica en caso de accidente cerebrovascular embólico. Aunque la eficacia de esta medida no está plenamente demostrada existe un consenso en la bibliografía a su favor y es prácticamente habitual en todos los centros especializados en el manejo de la endocarditis (37).

Al ser una entidad compleja cuyo manejo va a ser multidisciplinar y médico-quirúrgico son muchos los autores que recomiendan que estos pacientes deben ser evaluados y manejados acorde con lo que se denomina en algunos trabajos “Heart Valve Team” que incluiría un especialista en enfermedades infecciosas, un cardiólogo y un cirujano cardiaco e incluso hay quien añade un anestesista cardiaco. La necesidad de este “Heart Valve Team” se recoge en varias guías de práctica clínica como por ejemplo en la guía de 2014 de la *American Heart Association* y del *American College of Cardiology* (AHA/ACC) (98) con un grado de evidencia B y en la guía de 2012 de la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* con grado de evidencia C (99).

2.9.1 Tratamiento antimicrobiano: A pesar de ser una entidad muy bien reconocida desde principios de la década de los 60, prácticamente no existen ensayos clínicos randomizados para el tratamiento de esta entidad y de los distintos microorganismos que la pueden provocar, basándose los clínicos generalmente en las guía americana de la AHA y de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (100), o en la europea de la *European Society of Cardiology* (ESC) la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) y la *International Society of Chemotherapy* (ISC) (101) ambas muy parecidas en cuanto al tratamiento antibiótico en la endocarditis protésica.

El tratamiento efectivo de la endocarditis protésica requiere la identificación del microorganismo que la está produciendo, la elección de un régimen bactericida de eficacia probada y un conocimiento de la patología intracardiaca de este tipo de infección y de sus complicaciones intracardiacas que los antimicrobianos no van a ser capaces de resolver con su consiguiente implicación en el recambio valvular y/o otro tipo de cirugía necesaria.

Dado que necesitamos un régimen antibiótico lo más activo y específico posible es fundamental no escatimar esfuerzos a la hora de aislar el microorganismo responsable. Cuando evaluamos al paciente con sospecha de una endocarditis protésica que se manifiesta de manera indolente y está hemodinámicamente estable, la terapia antibiótica puede ser retrasada 2 ó 3 días en espera del resultado de los cultivos. Esto adquiere especial relevancia si el paciente ha recibido antibióticos recientemente, ya que si los cultivos iniciales son negativos nos va a permitir tomar nuevos cultivos ya sin antibioterapia. Los pacientes que presentan una sospecha de endocarditis protésica que se manifiesta de manera fulminante o que están hemodinámicamente inestables y pueden incluso requerir cirugía urgente de recambio valvular deben ser tratados empíricamente inmediatamente después de haber obtenido los cultivos.

El tratamiento de la endocarditis protésica difiere poco de la endocarditis nativa en general en cuanto a elección de antimicrobianos, aunque sí en cuanto al tiempo de administración de los mismos, el cual es generalmente más prolongado en la endocarditis protésica. Los microorganismos que se van a tratar de manera distinta en cuanto al régimen antimicrobiano en endocarditis protésica y nativa son los del género *Staphylococcus* (tanto *S. aureus* como SCN) y en cuanto al tiempo de duración pero sin diferencias en los antimicrobianos elegidos los *Streptococcus* del grupo viridans, los *Streptococcus* del grupo D y los *Enterococcus*.

Las pautas de tratamiento recomendadas en las etiologías en las que hay diferencia entre nativas y protésicas se recogen en la tabla 17 (101).

- Endocarditis por *Streptococcus* del grupo viridans y de grupo D: El tratamiento de elección si la CMI <0.125 mg/L será Penicilina G 12-18 millones UI intravenosas (iv) repartidas en 6 dosis, otra opción sería amoxicilina 100-200 mg/kg/diaiv en 4-6 dosis o ceftriaxona 2 gr iv en una dosis. Estos regímenes en

endocarditis nativa serán de 4 semanas mientras que en endocarditis protésica serán de 6 semanas.

Tabla 17. Tratamiento antibiótico en principales etiologías en endocarditis nativas y protésicas

MICROORGANISMO RESPONSABLE	ENDOCARDITIS NATIVA	ENDOCARDITIS PROTÉSICA
<i>Streptococcus</i> grupo viridans y grupo D CMI < 0.125 mg/L	Penicilina G 12-18 mill. UI ó Amoxicilina 100-200 mg/kg/día ó Ceftriaxona 2 gr Durante 4 semanas	Penicilina G 12-18 mill. UI ó Amoxicilina 100-200 mg/kg/día ó Ceftriaxona 2 gr Durante 6 semanas
<i>Streptococcus</i> grupo viridans y grupo D CMI 0.125-2 mg/L	Penicilina G 24 mill. UI ó Amoxicilina 200 mg/kg/día Durante 4 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 2 semanas	Penicilina G 24 mill. UI ó Amoxicilina 200 mg/kg/día Durante 6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 2 semanas
<i>Staphylococcus spp</i> sensible a meticilina	Cloxacilina 12 gr/día 4-6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día 3-5 días	Cloxacilina 12 gr/día ≥6 semanas + Rifampicina 1200 mg/día ≥6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día 2 semanas
<i>Staphylococcus spp</i> resistente a meticilina	Vancomicina 30 mg/kg/día 4-6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día 3-5 días	Vancomicina 30 mg/kg/día ≥6 semanas + Rifampicina 1200 mg/día ≥6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día 2 semanas
<i>Enterococcus spp</i>	Amoxicilina 200 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 4-6 semanas ó Ampicilina 200 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 4-6 semanas ó Vancomicina 30 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 6 semanas	Amoxicilina 200 mg/kg/día Durante 6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 4-6 semanas ó Ampicilina 200 mg/kg/día Durante 6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 4-6 semanas ó Vancomicina 30 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día Durante 6 semanas

- Endocarditis por *Streptococcus* del grupo viridans y de grupo D: La elección del tratamiento antimicrobiano se basa en la susceptibilidad in vitro del *Streptococcus* responsable de la infección protésica. El tratamiento de elección si la CMI <0.125 mg/L será Penicilina G 12-18 millones UI intravenosas (iv) repartidas en 6 dosis, otra opción sería amoxicilina 100-200 mg/kg/día iv en 4-6 dosis o ceftriaxona 2 gr iv en una dosis. Estos regímenes en endocarditis nativa serán de 4 semanas mientras que en endocarditis protésica serán de 6 semanas. En la endocarditis protésica no está indicado el tratamiento de 2 semanas de duración con asociación de un aminoglucósido por falta de estudios.

Si la CMI esta entre 0.125-2 mg/L el tratamiento de elección será Penicilina G 24 millones UI iv en 6 dosis o Amoxicilina 200 mg/kg/día iv en 4-6 dosis añadiéndole a una de estas dos opciones Gentamicina 3 mg/kg/día iv o intramuscular (im) en una dosis. En el caso de la endocarditis nativa la duración sería de 4 semanas para el β -lactámico y de dos para el aminoglucósido, en cambio para la endocarditis protésica sería 6 semanas para el β -lactámico y de dos para el aminoglucósido.

- Endocarditis protésica estafilocócica: El tratamiento óptimo para esta entidad es un régimen con varios fármacos. Los datos in vitro, modelos animales y la experiencia clínica nos indica que la rifampicina es la única con capacidad para matar los *Staphylococcus spp* adheridos al material extraño que es una prótesis y por ello es uno de los fármacos fundamentales para los regímenes antibióticos usados para tratar la endocarditis protésica estafilocócica. El problema de la rifampicina es que prescrita en monoterapia genera resistencias, por ello y para prevenirlas el tratamiento

antimicrobiano diseñado deben contener además de la rifampicina, dos antibióticos más activos frente al *Staphylococcus* aislado en cada caso.

Los regímenes recomendados en las guías de práctica clínica y documentos de consenso no están basados en la especie aislada (*S. aureus* o SCN) si no en la resistencia a meticilina del *Staphylococcus* implicado, escogiendo como pareja de la rifampicina bien cloxacilina o bien vancomicina. Para aislamientos que son susceptibles a gentamicina éste sería el tercer fármaco de elección aunque si el microorganismo identificado el resistente podríamos usar en función del patrón de resistencias otro aminoglucósido o fluorquinolonas.

El tratamiento de elección para la endocarditis nativa por *Staphylococcus spp* sensibles a meticilina sería cloxacilina 12 gr/día iv en 4-6 dosis durante 4-6 semanas asociada a Gentamicina 3 mg/kg/día iv o im en 2 ó 3 dosis durante 3-5 días mientras que en endocarditis protésicas sería cloxacilina a 12 gr/día iv en 4-6 dosis durante ≥ 6 semanas con Rifampicina 1200 mg iv u oral en dos dosis durante ≥ 6 semanas con Gentamicina 3 mg/kg/día 2-3 dosis iv o im durante dos semanas.

En el caso de la endocarditis nativa por *Staphylococcus spp* resistentes a meticilina el tratamiento de elección sería Vancomicina 30 mg/kg/día iv en dos dosis durante 4-6 semanas con Gentamicina 3 mg/kg/día iv o im durante 3-5 días, mientras que en el caso de la endocarditis protésica sería Vancomicina 30 mg/kg/día iv en dos dosis durante ≥ 6 semanas con Rifampicina 1200 mg iv u oral en dos dosis durante ≥ 6 semanas con Gentamicina 3 mg/kg/día 2-3 dosis iv o im durante dos semanas.

- Endocarditis protésica enterocócica: El tratamiento va a ser idéntico en ambos tipos de endocarditis cambiando sólo la duración del mismo, así el de elección sería Amoxicilina 200 mg/kg día iv en 4-6 dosis durante 4-6 semanas en nativas y 6 semanas

en protésicas con Gentamicina 3 mg/kg/día iv o im durante 4-6 semanas. Otra opción sería Ampicilina 200 mg/kg/día iv en 4-6 dosis durante 4-6 semanas en nativas y 6 semanas en protésicas con Gentamicina 3 mg/kg/día iv o im durante 4-6 semanas. La tercera posibilidad de tratamiento en caso de resistencia sería Vancomicina 30 mg/kg iv en 2 dosis durante 6 semanas con Gentamicina 3 mg/kg iv en 2-3 dosis iv o im durante 6 semanas, esta opción de Vancomicina más Gentamicina es igual en duración para nativas o protésicas. En casos de resistencias se recomienda la pauta Ceftriaxona + Ampicilina.

2.9.2 Tratamiento quirúrgico: La endocarditis protésica es una enfermedad compleja y sistémica que precisa como ya hemos dicho un abordaje multidisciplinar, especialmente en los casos complicados donde el tratamiento incluye no sólo la administración del antibiótico apropiado si no también la decisión de intervenir quirúrgicamente o no al paciente. Esta decisión deberá ser individualizada en cada caso teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, el agente etiológico, la disponibilidad de antibióticos efectivos y la posibilidad de las técnicas quirúrgicas a realizar. La aplicación del EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation): puede ser útil para la toma de decisiones en la evaluación en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico (102).

Actualmente las indicaciones quirúrgicas para endocarditis protésicas que siguen vigentes se basan en las recomendaciones de 2009 de la ESC/ESCMID/ISC y de 2014 de la AHA/ACC y se dividen en “Fallo cardiaco” (tabla 18), “Infección no controlada” (tabla 19) y “Prevención de embolismos” (tabla 20) (98,101). Estas indicaciones están basadas en estudios observacionales no controlados o en estudios retrospectivos con escaso número de pacientes dado la dificultad que entraña realizar un ensayo clínico aleatorizado para indicación quirúrgica en endocarditis.

Las guías no sólo recogen las indicaciones, también recogen la rapidez con la que hay que intervenir a los pacientes, generalmente el tiempo óptimo de la intervención es antes de que sobrevenga el deterioro de la función ventricular y/o el deterioro de las condiciones generales del paciente. Por ello la indicación de cirugía urgente se va a realizar en caso de deterioro hemodinámico, aunque a veces es complejo saber el momento preciso de la intervención ya que en la fase aguda la cirugía puede presentar una alta mortalidad por la urgencia de la misma pero puede resultar aun mayor la mortalidad si la retrasamos porque el paciente se deteriore más o porque la destrucción tisular sea mayor y sea más difícil de reparar. Además el riesgo de recurrencia y de dehiscencia tras la intervención es mayor cuando la cirugía se lleva a cabo en fases tempranas, pero de la misma manera el riesgo de mortalidad es mayor en ausencia de cirugía (103).

- Cirugía por Fallo cardiaco: Aproximadamente el 50% de los pacientes sufren diferentes grados de insuficiencia cardiaca en la fase aguda de la endocarditis o en los meses siguientes. Varios estudios muestran que uno de los factores más determinantes para el pronóstico de los pacientes es la presencia de fallo cardiaco. Esta complicación puede surgir como consecuencia del cuadro febril con taquiarritmia, anemia o sepsis y puede ser reversible o controlable sin cirugía pero en la mayor parte de los casos se va a deber a dehiscencia valvular por extensión al anillo de la infección o disfunción valvular por destrucción de las valvas en una prótesis biológica o un bloqueo de la prótesis por vegetación o trombosis de la misma (tabla 18) (103).

Tabla 18. Indicaciones quirúrgicas por “Fallo cardiaco”

Indicacion quirúrgica “Fallo cardiaco”	Tiempo	Clase	Nivel
Endocarditis aortica o mitral con regurgitación aguda severa u obstrucción valvular que provoca edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergente	I	B
Endocarditis aortica o mitral con fistula a alguna cámara cardiaca o a pericardio que provoca edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergente	I	B
Endocarditis aortica o mitral con regurgitación aguda severa u obstrucción valvular e insuficiencia cardiaca persistente persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica (cierre mitral precoz o hipertensión pulmonar)	Urgente	I	B
Endocarditis aortica o mitral con regurgitación severa sin insuficiencia cardiaca	Electiva	IIa	B

Emergente: Cirugía realizada en las siguientes 24 h. Urgente: En los siguientes días. Electiva: Después de al menos 1 ó 2 semanas de iniciada la terapia antibiótica

- Cirugía por Infección no controlada: Puede estar causada por una extensión perivalvular de la infección o por ineficacia del tratamiento antibiótico (tabla 19).

- Extensión perivalvular: La cirugía en estos casos ha demostrado ser superior al tratamiento médico pero la mortalidad es alta en ambos casos, e incluso en algunas series no se encuentra diferencias entre ambas opciones. Es difícil conocer el verdadero impacto de la cirugía en el caso de existir extensión perivalvular ya que esta complicación generalmente coexiste con otras indicaciones de cirugía como fallo cardiaco o embolismo o la propia presencia de la infección de prótesis que por sí misma es un factor de peor pronóstico.

- Fiebre persistente o hemocultivos positivos tras 7-10 días: La fiebre persistente es un problema frecuente durante el tratamiento de la endocarditis infecciosa, generalmente la temperatura se normaliza a los 5-10 días de antibioterapia específica. La persistencia de la fiebre puede ser debida a diferentes razones incluidas una inadecuada terapia antibiótica, organismos resistentes, complicaciones paravalvulares, complicaciones embolicas o focos a distancia y fiebre como reacción adversa a los antibióticos. El manejo de la persistencia de la fiebre antes de determinar cirugía incluye reemplazo de vías venosas, repetición de parámetros analíticos (PCR, etc...), hemocultivos y ecocardiograma y la búsqueda de un foco infeccioso intra o extracardiaco (bazo, vértebras, cerebro, riñón...).

En algunos casos los antibióticos son suficientes para erradicar la infección pero si a pesar de un adecuado régimen de antimicrobianos persiste la fiebre y los hemocultivos positivos tras 7-10 días habrá que plantear cirugía una vez descartadas otras posibilidades de fiebre referidas anteriormente (101,103).

- Microorganismos difíciles de tratar: Algunos patógenos son extremadamente difíciles de erradicar exclusivamente con antibióticos como *C. burnetti* u hongos, microorganismos multirresistentes para los que no hay prácticamente opciones antibióticas y microorganismos virulentos como el *S. aureus*, *S. agalactiae* o el *S. lugdunensis*. Las guías actuales recogen

específicamente como microorganismos virulentos en los que hay que contemplar la cirugía el *S. aureus*, hongos y patógenos multirresistentes.

Tabla 19. Indicaciones quirúrgicas por Infección no controlada

Indicación quirúrgica “Infección no controlada”	Tiempo	Clase	Nivel
Infección local no controlada (absceso, pseudoaneurisma, fistula)	Urgente	I	B
Fiebre persistente y hemocultivos positivos tras 7-10 días	Urgente	I	B
Infección causada por hongos y patógenos multirresistentes	Electiva/Urgente	I	B

Urgente: En los siguientes días. Electiva: Después de al menos 1 ó 2 semanas de iniciada la terapia antibiótica

- Cirugía por Prevención de embolismos: Entre el 20-30% de las endocarditis van a sufrir un embolismo, generalmente en SNC, bazo y miembros inferiores. El embolismo en el SNC es el que peor pronóstico tiene ya que en muchos casos limita la posibilidad de cirugía. La existencia de embolismos se ha relacionado con diferentes factores, uno de ellos el tamaño de la vegetación (>10-15 mm) así como su movilidad y que se encuentre en posición mitral además de otros factores como la presencia de determinados microorganismos sobre todo el *S. aureus* y el *S. bovis* (104,105).

La indicación para llevar a cabo la cirugía en pacientes con alto riesgo de embolismos es controvertida (Tabla 20), en muchos casos coexiste con otra complicación como la presencia de regurgitación valvular severa, complicación paravalvular o microorganismo difícil de tratar y no es difícil tomar la decisión de la intervención quirúrgica, sin embargo en pacientes estables y sin otra indicación de cirugía es complejo y debe ser individualizado porque el riesgo de embolización decrece significativamente más allá de la segunda semana de tratamiento antibiótico.

Tabla 20. Indicaciones quirúrgicas por Prevención de embolismos

Indicacion quirúrgica “Prevención embolismos”	Tiempo	Clase	Nivel
Endocarditis aórtica o mitral con vegetación >10 mm seguida de uno o más episodios embólicos a pesar de tratamiento antibiótico	Urgente	I	B
Endocarditis aórtica o mitral con vegetación >10 mm y otro predictor de evolución complicada (fallo cardiaco, absceso, fiebre persistente...)	Urgente	I	C
Vegetación mayor de 15 mm de manera aislada	Urgente	Iib	C

Urgente: En los siguientes días

Los embolismos cerebrales van a dificultar la intervención ya que en estas condiciones se sabe que el deterioro neurológico se exagera si sometemos al paciente a cirugía o podemos aumentar el riesgo de convertir una lesión isquémica en hemorrágica. Si la cirugía se lleva a cabo en las 2-3 primeras semanas tras el embolismo los pacientes presentan mayor deterioro cognitivo y mayor mortalidad, por ello la recomendación de los expertos es retrasar la cirugía 4 semanas en caso de lesión hemorrágica o retrasarla 2 semanas en caso de lesiones isquémicas, sin embargo si estas lesiones isquémicas son pequeñas parece que las complicaciones neurológicas secundarias a cirugía son escasas (106).

- Otras indicaciones: Además de los tres grandes bloques de indicaciones quirúrgicas ya expuestos anteriormente cabe destacar uno más no presente en guías anteriores pero si en la de 2014:

- Protésicas sin complicaciones paravalvulares pero con recaída (Grado IC): Se recomienda la cirugía en pacientes con endocarditis protésica

con infección recurrente (bacteriemia por el mismo microorganismo inicial después de un curso completo de antibióticos apropiados con negativización de cultivos). Contempla el mismo patógeno dentro de los 6 meses tras haber finalizado tratamiento antibiótico o a los 12 meses si se trataba de un SCN. La existencia de la ecografía transesofágica ha mejorado la sensibilidad para detección de abscesos en pacientes con prótesis valvulares. Si existe la sospecha por el equipo de cardiólogos, cirujanos torácicos e infectólogos que la recidiva puede ser por la esterilización incompleta valvular o perivalvular de los tejidos secundario a una infección profunda parece razonable intervenir al paciente aunque no exista otra indicación como disfunción valvular o existencia de microorganismo resistente (98, 103).

Además de las indicaciones o recomendaciones de las guías, clásicamente también se ha propuesto como recomendación, aunque no como indicación absoluta, que una endocarditis protésica se intervenga quirúrgicamente por el simple hecho de serlo, sin tener ninguna otra complicación asociada por el alto grado de complicaciones que puede desarrollar y por la dificultad de dejar estéril un material extraño al organismo. Esta recomendación se ha realizado especialmente para las EPP y se basa en estudios que encuentran una mayor supervivencia en pacientes que recibieron cirugía frente a los que no la recibieron. Así *A. Wang* et al en 355 pacientes con endocarditis protésica observan una mortalidad similar entre el grupo que se operó y que sólo recibió tratamiento médico (25% vs 23.4%, $p=0.73$), sin embargo, el análisis propensivo mostró un mejor pronóstico en el grupo de recibió cirugía (OR 0.61 IC 95% 0.26-1.44) (104). Un estudio similar de *E. Akowuah* con 66 pacientes encuentra mortalidades similares

(24% grupo de cirugía, 29% grupo de antibioterapia sola) pero en el seguimiento a 10 años las diferencias si son ya importantes con mayor supervivencia del grupo que se intervino (58% vs 28%) (108).

No todos los estudios son tan categóricos en cuanto a la necesidad de operar a estos pacientes, cuando existe una endocarditis protésica tardía causada por *S. viridans*, HACEK o *Enterococcus* sin evidencia de invasión paravalvular o disfunción valvular pueden tratarse con éxito sólo con antibioterapia (109). También hay estudios que sólo encuentran beneficio en intervenir a algunos subgrupos de endocarditis protésicas como aquellas que presentan complicaciones o aquellas producidas por *S. aureus* (110, 111). En general podemos decir que el hecho de intervenir a todas las endocarditis protésicas quizás sea algo excesivo, los datos actuales parecen recomendar la intervención de las endocarditis protésicas por *S. aureus*, especialmente si están asociadas a complicaciones como fallo cardíaco o extensión perivalvular. La cirugía precoz se asocia con mayor mortalidad por lo que es controvertida en pacientes estables por el simple hecho de tener una infección protésica aunque estos pueden requerirla durante el seguimiento (98,103).

2.10 MORTALIDAD Y FACTORES PRONOSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD

2.10.1 Mortalidad: La mortalidad de esta entidad es alta, aunque variable según los diferentes estudios, estando en torno al 20-40% aunque en algunos trabajos se eleva al 70%. Esta variabilidad es debida a que las series son heterogéneas: algunas son de un solo centro y depende si ese centro es un centro de referencia para cirugía cardíaca o no, o si es multicéntrica y qué hospitales o países intervienen en esa serie, o si los enfermos están en seguimiento por un equipo multidisciplinar o no, etc... En lo referente a la

mortalidad llama la atención que no difiere mucho la de las series más antiguas con la de las series más modernas a pesar de los nuevos antibióticos más activos para patógenos resistentes (daptomicina, linezolid...), más conocimiento de la patología y de las indicaciones médicoquirúrgicas, nuevos avances diagnósticos (mejoría en las técnicas de imagen: ETE, ETE en 3D, cardioRMN, PET), avances quirúrgicos (nuevas técnicas de homoinjertos, centros de referencia más experimentados), mejores cuidados en UCI (aparición de la hemofiltración, de nuevos fármacos como levosimendan, mejora en técnicas y en tecnología en ventilación asistida...), creación de los grupos multidisciplinares (“Heart Valve Team”), etc... Este estancamiento de la mortalidad no está muy claro a que es debido, aunque se postula que probablemente viene dado porque aunque hemos mejorado en todo lo anterior, la endocarditis protésica cada vez se produce en personas más mayores, con más comorbilidades y por microorganismos más agresivos por las manipulaciones hospitalarias frecuentes a la que estos enfermos son sometidos (27, 40, 108).

Reseñar además que la propia endocarditis protésica por el simple hecho de serlo, ya sea precoz o tardía, se relaciona con mayor mortalidad en relación a la endocarditis nativa, así en series generales donde se incluyen endocarditis nativas y protésicas generalmente la mortalidad en las protésicas es mayor que en las nativas; *G. Habib* (65% vs 36% $p=0.01$), *D. Murdoch* (23% vs 17%, OR 1.47 (1.13-1.90, $p=0.004$)) *J. Galvez-Acebal* (39.2% vs 28.8%, RR 1.48 (1.17-1.87, $p=0.001$)) (109, 112, 113).

2.10.2 Factores pronósticos relacionados con la mortalidad: La identificación de factores pronósticos es fundamental en la endocarditis protésica ya que permite determinar qué subgrupos de pacientes son de alto riesgo y por tanto pueden beneficiarse de una estrategia más agresiva. Varios estudios han tratado de conocer esos

factores relacionados con la mortalidad pero desafortunadamente las conclusiones de estos estudios son limitadas, e incluso contradictorias por las características de esta infección; poco frecuente, producida por un amplio espectro de microorganismos, porque muchos estudios son retrospectivos, o incluyen pocos pacientes, o la definición de endocarditis protésica no es homogénea (especialmente en el tiempo tras implante de la prótesis para considerarla precoz o tardía), o son de un solo centro lo que limita la extrapolación a otros medios...

Varios factores se han relacionado con mal pronóstico en esta entidad, generalmente van a ser la edad, la insuficiencia cardiaca congestiva, la infección por *Staphylococcus spp*, que se trate de una EPP, presentar un infarto cerebral o desarrollar abscesos paravalvulares. Dentro de ellos los que más determinarían el pronóstico parecen ser la presencia de *S. aureus* y la endocarditis protésica complicada. Entre los factores más destacados:

- Endocarditis complicada: Se relaciona claramente con una mayor mortalidad, en la serie de *S. Calderwood* con una mortalidad del 23% los pacientes con endocarditis protésica complicada: fallo cardiaco, fiebre persistente a pesar de antibioterapia y alteraciones en la conducción cardiaca de nueva aparición tuvieron una mayor mortalidad que pacientes con endocarditis protésica no complicada (OR 6.4) (19).

Datos similares a los publicados por *A. Wang* donde la endocarditis complicada se relacionó con la mortalidad de la siguiente manera: bacteriemia persistente OR 4.29 (IC95%:1.99-9.22), insuficiencia cardiaca congestiva OR 2.33 (IC95%: 1.62-3.34), absceso paravalvular OR 1.86(IC95%:1.10-3.15), infarto cerebral OR 2.25 (IC95%: 1.25-4.03) (36).

- Staphylococcus aureus: Es uno de los factores pronósticos más importantes desde que se empezó a analizar. En estudios antiguos era menos frecuente por lo que no se solía incluir en los análisis de factores relacionados con la mortalidad, sin embargo cada vez está más presente y cada vez somos más consciente de la agresividad de este patógeno. Múltiple estudios avalan estos datos como el de *M. Wolff* que en una serie de 122 endocarditis protésica con una mortalidad a los 4 meses del 34%. *S. aureus* fue el mayor predictor de mortalidad (75% vs 15% por otros patógenos), aunque hay que tener en cuenta que estos pacientes estaban ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (114).

A. Wang de la cohorte ICE, analiza 556 endocarditis protésicas (la cohorte más numerosa publicada a este respecto). Con una mortalidad del 22.8%, los predictores de mortalidad fueron; que la etiología fuera *S. aureus*, la edad avanzada, la infección asociada a cuidados sanitarios y la endocarditis protésica complicada (bacteriemia persistente, insuficiencia cardíaca, absceso paravalvular o infarto cerebral) (36).

- Insuficiencia cardíaca congestiva: Es un factor conocido asociado a la mortalidad en endocarditis nativa y que se hace más presente en la endocarditis protésica ya que muchas veces es el reflejo de la evolución de la disfunción valvular bien por bloqueo de la misma (menos frecuente) o por invasión de los tejidos paravalvulares que provocan dehiscencia (más frecuente) y que sólo podrá ser corregido mediante cirugía. *H. Habib* en 104 endocarditis protésicas encuentra como factores relacionados con la mortalidad en su análisis

multivariante la insuficiencia cardiaca congestiva severa (OR 5.5 (1.9-16.1 p=0.002) y la presencia de *S. aureus* OR 6.1 (1.9-19.2 p=0.002) (36, 109, 113).

- Endocarditis protésica precoz: Hay autores que la señalan como factor responsable de mala evolución y hay otros que no, que no encuentran diferencias entre que la endocarditis sea precoz o tardía en relación a la mortalidad. Dentro de las series que la consideran de peor evolución y por tanto que habría que ser agresivo con esta entidad encontramos la de *G. Habib*, donde en 104 casos de endocarditis protésica los predictores de mortalidad a largo plazo (a 32 meses de seguimiento) fueron la endocarditis protésica precoz, presencia de comorbilidades importantes, insuficiencia cardiaca severa, infección por *Staphylococcus spp* y nueva dehiscencia protésica (110).

E. Akowah en su serie de 66 endocarditis protésicas precoces y tardías donde compara aquellas tratadas con antibioterapia frente a aquellas con tratamiento quirúrgico, sólo encuentra como factor de riesgo en el análisis multivariante en la mortalidad tardía (a los 6 meses) el hecho de que la endocarditis fuera precoz (108).

Esta asociación también se extrae del trabajo de *A. Wang* et al el cual encuentra como factor predisponente padecer una endocarditis asociada a cuidados sanitarios (OR 1.83 (1.22-2.74)). Al ver los criterios de inclusión que utiliza la serie ICE, el número de endocarditis protésicas precoces y el total de endocarditis asociada a cuidados sanitarios, se observa que es similar, ya que la gran mayoría de las endocarditis que ICE considera como asociada a cuidados sanitarios, son realmente endocarditis protésicas precoces (para esta cohorte el límite entre EPP y EPT son 60 días) (36).

En cambio, muchos otros autores no encuentran esta relación y por tanto no serían partidarios de intervenir todas las EPP, por el simple hecho de serlo, para mejorar el pronóstico. En general debemos reconocer que en ausencia de ensayos clínicos (la realización de éstos podría no ser ética), no hay estudios claros que avalen la teoría de intervenir o no intervenir, algunos de ellos son contradictorios entre sí. De hecho incluso las guías clínicas lo son: la realizada por la ESC/ESCMID (“guía europea”) en 2009 refleja que en todo caso de endocarditis protésica precoz la cirugía se debe considerar (CIII) aunque no es una indicación absoluta (101), mientras que la realizada por la AHA/ACC (“Guía americana”) en 2014 de no recomienda bajo ningún concepto la cirugía de rutina en la endocarditis protésica precoz no complicada (98).

- Cirugía cardíaca: Varios estudios revelan que la cirugía cardíaca es un factor protector en la endocarditis protésica, otros que no interviene en el pronóstico y otros que incluso es perjudicial, el problema es que los estudios muchas veces son de un solo centro, tienen pocos pacientes, son retrospectivos y observacionales lo que les confiere ciertos sesgos y por ello muchas veces los datos arrojados por los distintos trabajos son a veces contradictorios. Probablemente no se trate de si la cirugía cardíaca mejora el pronóstico de esta enfermedad, si no de ¿qué subgrupo de endocarditis protésica se beneficiaría de la cirugía para mejorar su pronóstico?.

M. John demostró en su serie de 33 pacientes de endocarditis protésica por *S aureus* concluyó que se beneficiaban de cirugía aun en ausencia de complicaciones (115) en cambio estudios posteriores no han determinado que todos estos pacientes precisen cirugía como refleja el trabajo de *C. Chirouze*

donde de una serie de 66 casos de endocarditis protésica por *S. aureus* la intervención quirúrgica no mejoró el pronóstico de la enfermedad en todos los pacientes intervenidos pero sí en aquellos que desarrollaron complicaciones cardíacas.

A. Wang et al analizaron el efecto de la cirugía en la endocarditis protésica con 355 casos. Una vez ajustados todos los pacientes por diferentes factores (*propensity adjusted analysis*), encontraron que no todos los pacientes se beneficiaban de la cirugía: la mortalidad en los no intervenidos era del 32.4% y la de los operados del 22.1% (diferencia no significativa), sin embargo si se beneficiaban de la cirugía (OR 0.56) aquellos con embolismo cerebral (OR 11.12) y con infección por *S. aureus* (OR 3.67) que serían los que a priori tendrían un peor pronóstico (107).

En un estudio posterior de *H. Alonso-Valle* sobre 133 endocarditis protésicas, cuando se analizaba el resultado del paciente en función del tratamiento realizado, la mortalidad intrahospitalaria fue menor en el grupo que recibió cirugía que el que recibió tratamiento médico (26% vs 42%). Aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, la supervivencia a los 12 meses si fue claramente a favor del grupo intervenido quirúrgicamente (71% vs 42%). Además en su análisis de regresión observaron que el tratamiento quirúrgico se comportaba como variable independiente asociada a un pronóstico favorable (RR 0.43, p=0.03) (67).

Podemos concluir por tanto que parece que la cirugía por sí misma no mejora el pronóstico de la endocarditis protésica salvo en algunos casos: En general casi todos los trabajos coinciden en que es beneficiosa en caso de existir complicaciones cardíacas (abscesos, bloqueos cardíacos, insuficiencia cardíaca

congestiva), parece ganar relevancia en el caso de la etiología por *S aureus*, aunque hay datos contradictorios y que podrían existir otros escenarios que también se beneficiarían como la presencia de embolismos cerebrales. La dificultad al interpretar estos resultados es que la evidencia con la que contamos son estudios observacionales, no homogéneos en cuanto al diagnóstico y al manejo terapéutico, a veces de escasa calidad y retrospectivos, cuyas conclusiones, a veces contradictorias, impiden hacer recomendaciones claras aplicables a la práctica clínica cotidiana.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 JUSTIFICACIÓN

La endocarditis protésica es una infección que por sus características particulares (fisiopatología, etiología, biofilm, tratamiento médico y quirúrgico...) posee entidad propia. Sorprende sin embargo, que la mayoría del conocimiento y las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas al respecto están basadas en estudios pequeños, retrospectivos y antiguos. Por ello en el presente tratamos de extraer conclusiones propias que nos permita un mejor manejo clínico diario en base a la experiencia propia con una amplia cohorte de pacientes.

3.2 HIPÓTESIS

Existen factores patogénicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos que diferencian a la endocarditis protésica precoz de la tardía. Este diferente comportamiento tiene un impacto claro en el pronóstico.

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 Objetivo General: Describir y analizar las características demográficas, etiológicas, diagnósticas, terapéuticas, pronósticas, de la endocarditis protésica en una cohorte representativa de Andalucía.

3.3.2 Objetivos Específicos:

1. Conocer la etiología de esta entidad en nuestra serie, su distribución y la presencia de resistencia a antimicrobianos de los agentes etiológicos según se trate de una endocarditis protésica precoz o tardía.

2. Realizar un análisis de las manifestaciones clínicas con la que se presentan los dos tipos de endocarditis para determinar las posibles diferencias entre ambas.
3. Analizar las complicaciones acontecidas en la Cohorte general y posteriormente desglosadas en el tipo función del tipo de endocarditis y por los principales agentes etiológicos implicados.
4. Comparar los distintos tipos de ecocardiografía (ecotranstorácico y ecotransesofágico) para determinar si es necesario la realización de ambos en todas las endocarditis protésicas y conocer si la presencia de hallazgos diagnósticos y complicaciones ecocardiográficas dependen del tipo de endocarditis y de la naturaleza de la válvula implantada.
5. Valorar la eficacia de la triple terapia (cloxacilina/vancomicina + rifampicina + gentamicina) en la endocarditis estafilocócica y de la pauta Ampicilina + Gentamicina *Enterococcus faecalis*, en comparación con tratamientos menos tóxicos.
6. Analizar las decisiones médico-quirúrgicas en distintos subgrupos de pacientes con el fin de optimizar las decisiones terapéuticas.
7. Conocer los factores relacionados con la mortalidad y en base a ello definir estrategias diagnóstico-terapéuticas activas dirigidas a mejorar la supervivencia.
8. Profundizar en el conocimiento de los posibles factores relacionados con la mortalidad tardía, las recidivas y las secuelas producidas por la endocarditis protésica.



MATERIAL Y MÉTODO



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. MATERIAL Y METODO

4.1 POBLACION

La población de este estudio forma parte de la Cohorte del Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (GAEICV-SAEI) que recoge de manera multicéntrica y prospectiva casos de diagnosticados de manera consecutiva de endocarditis infecciosa entre Enero de 1985 hasta Diciembre de 2013 en 7 Hospitales del Sistema Andaluz de Salud, la población cubierta por estos hospitales se aproxima a los tres millones trescientas mil personas:

- Centros de tercer nivel con cirugía cardíaca (entre 800-1500 camas):

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)

Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga)

Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)

- Centro de segundo nivel con cirugía cardíaca (700 camas):

Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

- Centros de segundo nivel sin cirugía cardíaca (entre 500-600 camas):

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva)

Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga)

Los pacientes que precisaban cirugía cardíaca y se encontraban en un centro sin cirugía eran transferidos a hospitales pertenecientes a la cohorte: Hospital Costa del Sol a

Hospital Universitario Virgen de la Victoria y Hospital Juan Ramón Jiménez a Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Para este estudio se seleccionaron de la base de datos aquellos pacientes diagnosticados de endocarditis sobre prótesis cardiaca. Los datos fueron recogidos generalmente por el mismo investigador a lo largo de los años en un mismo cuestionario común a todos los centros, eran clínicos con experiencia en endocarditis infecciosa y eran ellos mismos los que atendían los casos recogidos durante su estancia en el hospital.

Los casos eran identificados por los Servicios de Enfermedades Infecciosas, las Unidades de Enfermedades infecciosas adscritas a Medicina Interna, los servicios de Microbiología a través de los hemocultivos o los cultivos valvulares, los distintos laboratorios de ecocardiografía y los Servicios de Cirugía Cardiaca, una vez aparecida la sospecha o el diagnóstico los pacientes pasaban a cargo de los investigadores de esta cohorte que los seguían hasta el fin del proceso (exitus o alta en consulta).

4.2 VARIABLES

Las variables fueron recogidas en un cuestionario común a todos los centros y por el investigador responsable en cada uno de ellos de manera prospectiva, que era además en la mayoría de los casos el médico que atendía al enfermo. Dichos datos eran enviados a un único coordinador de la base de datos quien mediante un sistema de alerta detectaba posibles errores, incompatibilidades o campos vacíos en los casos recibidos creando unas “queries” que eran remitidas de nuevo al centro que había enviado dichos datos para su corrección, tras lo cual se reenviaban ya corregidos de nuevo al centro coordinador para su inclusión definitiva en la base común.

4.2.1 Variables demográficas y generales:

- Edad: Todos los pacientes eran mayores de 18 años.
- Sexo: Se recogió el sexo del paciente afecto.
- Peso: Se recogió en kg., esta variable era necesaria para ajustar la dosis de ciertos antibióticos (Aminoglucósidos, daptomicina, etc...).
- Hospital: Centro hospitalario donde se diagnóstico la endocarditis salvo en el caso de traslado para cirugía cardiaca, en tal caso el hospital recogido es donde se realizó la cirugía con el fin de preservar la prospectividad del estudio.
- Traslado Hospitalario: Se recogió la existencia de traslado bien de un hospital no perteneciente a los siete del GAEICV-SAEI como a un traslado realizado entre hospitales del GAEICV-SAEI.
- Fecha de ingreso: Día en que el paciente ingresa en el centro hospitalario donde se diagnostica de endocarditis protésica.
- Fecha de diagnóstico de endocarditis: Día en que se establece el diagnóstico de endocarditis protésica en función de los criterios clínicos, anatomopatológicos o microbiológicos.
- Año de ingreso: Se recogió el año de ingreso con el fin de analizar la distribución de la endocarditis protésica a lo largo de los años en esta cohorte.
- Periodo de ingreso: Se dividieron los pacientes según su año de ingreso en dos periodos de aproximadamente la misma duración, 1985-1999 y 2000-2013, con el fin de conocer si el comportamiento y el manejo médico-quirúrgico de nuestra cohorte se vio influida por el paso del tiempo.

- Estancia: Días de estancia hospitalaria en el diagnóstico de endocarditis referido desde el primer día de ingreso de dicho episodio hasta el alta (por exitus o alta hospitalaria), en caso de traslado a otro centro se siguió al paciente telefónicamente para conocer la fecha de alta de dicho centro.
- Diagnóstico de endocarditis: Definida o Probable según los criterios de Duke (80) y su posterior modificación (82), aquellos casos previos a 1994 también fueron catalogados según estos criterios aplicados de manera retrospectiva.
- Tipo de endocarditis protésica: se clasificaron en precoz y tardía. Aquella que era diagnosticada antes de los 12 meses tras la implantación de la prótesis cardiaca se clasificó como endocarditis protésica precoz y aquella diagnosticada después de los 12 meses de la implantación se clasificó como endocarditis protésica tardía. Se consideró endocarditis protésica cuando se afectaba al menos una de las prótesis implantadas, independientemente de la afectación o no de las otras válvulas nativas presentes. Las endocarditis de material protésico no valvular (tubos aórticos sin válvula cardiaca, material protésico para reparación como anillos de teflón, etc...) no fueron incluidas, sólo aquellas endocarditis que implicaran infección de válvulas cardiacas metálicas o biológicas.
- Meses que lleva implantada la prótesis: Tiempo en meses desde la implantación de la válvula infectada hasta el diagnóstico de endocarditis.
- Válvula afecta: Válvula sobre la que asienta la endocarditis protésica, podía ser una endocarditis izquierda (aórtica y/o mitral), derecha (pulmonar y/o tricúspide) o mixta (endocarditis protésica derecha e izquierda).
- Microorganismo responsable: Aquel que era detectado en hemocultivo, cultivo valvular, PCR en tejido valvular o serología sin ser considerado colonización, contaminación o falso positivo y fue calificado por el investigador como el

responsable de la infección. El microorganismo era recogido con su género y especie.

- Resistencia microorganismo: Se recogieron ciertas resistencias relevantes para el tratamiento y para el pronóstico de la endocarditis, en el caso de *Staphylococcus aureus* o coagulasa negativo) la resistencia a meticilina y la resistencia a Vancomicina con CMI>1 mcg/ml. En el caso de *Enterococcus spp* la resistencia a ampicilina y alta resistencia a aminoglucósidos.
- Código microorganismo: En estas variable los microorganismos responsables se agruparon de la siguiente forma para facilitar el análisis etiológico posterior: 0. No filiado, 1. *S. viridans*, 2. *S. aureus*, 3. E. coagulasa negativo, 4. *Enterococcus spp*, 5. Otros *Streptococcus spp*, 6. Bacilos gram negativos, 7. *Coxiella burnetti*, 8. *Brucella spp*, 9. Hongos, 10. Grupo HACEK, 11. Otros microorganismos, 12. Polimicrobiana.
- Adquisición de la endocarditis: Se clasificaron como endocarditis adquirida en la comunidad o endocarditis nosocomial. Se definió la endocarditis nosocomial como aquella en la que comienzan sus manifestaciones tras 48 horas del ingreso hospitalario o adquirida debido a una hospitalización dentro de los últimos 6 meses al diagnóstico (116).

4.2.2 Comorbilidades:

- Índice de Charlson ajustado a la edad: Fue realizado en el momento del ingreso para determinar el tipo y severidad de las comorbilidades asociadas a cada paciente y poder compararlos de manera objetiva (117).

- Comorbilidades asociadas relevantes: Se recogieron en el protocolo la presencia o no de las siguientes comorbilidades: HTA, DM con o sin daño en órgano diana, EPOC y clasificación según grados GOLD (118), Insuficiencia cardiaca previa según criterios de Framingham (119), Hiperlipidemia, FA crónica o paroxística, portador de marcapasos, ACV previo con déficit neurológico asociado (si asintomático no se consideró como comorbilidad relevante), Demencia, Neoplasia (sólida o hematológica y tipo de órgano afectado) con o sin presencia de metástasis, trasplante de órgano sólido, insuficiencia renal crónica, creatinina basal en mg/dl, programa de hemodiálisis, enfermedad hepática según clasificación de Child Pugh (120) e infección por VIH.
- Anticoagulación: Si estaba anticoagulado con acenocumarol/warfarina en el momento del ingreso (Si/No) y por qué causa (Prótesis metálica, prótesis biológica, Fibrilación auricular u otros motivos). Se consideró anticoagulación la presencia de INR >2.
- Manipulación previa: Si existía manipulación vascular, urinaria, digestiva, dentaria, cutánea o del aparato locomotor que pudiera dar origen a la bacteriemia que originó la endocarditis protésica. Se consideró la manipulación responsable si se produjo en los seis meses previos al diagnóstico.
- Foco de la manipulación: Presunto foco que originó la bacteriemia por la manipulación, no se consideró en esta variable la cirugía cardiaca en los seis meses previos como foco de la endocarditis protésica precoz.
- Profilaxis: Si el paciente dado que era portador de al menos una válvula protésica recibió profilaxis previa a la manipulación.

4.2.3 Presentación Clínica:

- Semanas de síntomas: Semanas transcurridas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, se clasificaron en:
 1. menos de 1 semana
 2. entre una y dos semanas
 3. entre dos semanas y cuatro semanas
 4. más de cuatro semanas

- Fiebre: Entendida como temperatura axilar >38.0 °C.
- Disnea: Esta variable era considerada positiva si existía presencia de disnea de nueva aparición o empeoramiento de la basal en el momento del ingreso. Además se recogió el grado de disnea que presentaba el paciente (Grado 1: No disnea, 2: disnea de moderados esfuerzos, 3: disnea de pequeños esfuerzos o 4: disnea de mínimos esfuerzos o de reposo).
- Cuadro constitucional: Si existía pérdida de peso superior al 5% del peso corporal en menos de tres meses o del 2% en menos de un mes, asociado o no a astenia y anorexia (121).
- Soplo nuevo o empeoramiento del previo: generalmente las prótesis cardíacas tienen un soplo fisiológico, por ello para que se registrase la presencia de soplo cardíaco este debía ser de nueva aparición o que existiera un empeoramiento del previo conocido.
- Síntomas del sistema nervioso central: Fueron recogidos si el paciente presentaba:

1. Encefalitis: Fue definida como cambios en el estado mental o estupor sin signos de focalidad neurológica y tomografía computarizada (TC) de cráneo sin hallazgos patológicos.
2. Meningitis: Para este diagnóstico se requería celularidad elevada en líquido cefalorraquídeo con o sin aislamiento del microorganismo causal en el cultivo de dicho líquido.
3. Absceso cerebral: clínica e imagen compatible bien por TC o RMN con absceso cerebral (colección intracraneal con captación de contraste en la periferia y edema circundante) en el seno de una endocarditis.
4. Accidente cerebrovascular isquémico: Hallazgo clínico acompañado de hallazgo radiológico (TC o RMN) compatible, se consideró complicación leve si existía un accidente cerebral transitorio o si el embolismo afectaba a menos del 30% de un lóbulo y complicación moderada o severa si presentaba embolismos cerebrales múltiples o único que afectara a más del 30% de dicho lóbulo.
5. Accidente cerebrovascular hemorrágico embólico: Hallazgo clínico acompañado de hallazgo radiológico (TC o RMN) compatible.
6. Accidente cerebrovascular hemorrágico no embólico: Se clasificaron como hemorragia cerebral primaria, infarto hemorrágico o hemorragia subaracnoidea. Se realizó TC de cráneo en los casos de sospecha clínica

y dentro de esta variable se recogió la presencia o no de aneurisma micótico para lo que era preciso la realización de arteriografía o angioTC de cráneo.

- Esplenomegalia: Bazo mayor de 14 cm medido por ecografía o TC.
- Manifestaciones oftálmicas: Presencia de manchas de Roth, hemorragias conjuntivales o endoftalmitis.
- Manifestaciones cutáneas: Presencia de petequias, lesiones de Janeway, nódulos de Osler o hemorragia en astilla.
- Manifestaciones osteoarticulares: Presencia de osteomielitis o artritis purulenta.
- Factor reumatoide: Presencia de factor reumatoide mayor de 20 UI/ml.
- Glomerulonefritis: Diagnosticada por biopsia renal o por deterioro de la función renal (aumento de la creatinina mayor de un 25% de la basal) con disminución de la fracción C3 del complemento.
- Fenómenos vasculares de Duke: Aquellos fenómenos incluidos dentro del criterio menor de fenómeno vascular de los criterios diagnósticos de Duke modificados: Émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunológicos de Duke: Aquellos fenómenos incluidos dentro del criterio menor de fenómeno inmunológico de los criterios diagnósticos de Duke modificados: Glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide elevado.

4.2.4 Complicaciones:

- **Complicaciones:** Se recogió si el paciente presentaba de manera general (Si/No) alguna de las siguientes complicaciones: Desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento del previo), complicaciones paravalvulares (diagnosticadas durante la ecocardiografía o durante la cirugía), accidente cerebrovascular, embolismo sistémico sintomático distinto de accidente cerebrovascular e insuficiencia renal aguda.
- **Sepsis, sepsis grave y shock séptico:** Los pacientes fueron clasificados como “no sepsis”, “sepsis”, “sepsis grave” o “shock Séptico” según los criterios estándares publicados en la literatura (122).
- **Fracaso cardiaco:** Fue definido según los criterios de Framingham (119), se registró al ingreso y a lo largo del curso clínico del paciente si cambiaba el inicial.
- **Fracaso cardiaco severo:** Cuando precisó uso de drogas inotrópicas y/o ventilación mecánica no invasiva
- **Insuficiencia renal aguda:** Se estableció cuando los pacientes presentaron un deterioro mayor de 1.5 mg/dL en pacientes con función renal normal previamente o un deterioro de más de un 25% del aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal crónica previa.
- **Anomalías en la conducción:** Fueron recogidas si el paciente las presentó previas a la cirugía, así la presencia de arritmias como bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, etc... postquirúrgicas fueron recogidas en el apartado de complicaciones quirúrgicas no en este apartado que se refiere específicamente a aquellas arritmias producidas por la infección en sí.

- Tipos de anomalía en la conducción: Se registraron dos tipos de arritmias, la fibrilación auricular no conocida previamente y el bloqueo auriculoventricular en cualquiera de sus tres grados.

4.2.5 Diagnóstico Ecocardiográfico:

- Ecocardiograma transtorácico (ETT): Se llevó a cabo en todos los pacientes salvo en aquellos diagnosticados en autopsia. La ecografía transtorácica fue realizada en el laboratorio de ecocardiografía por un cardiólogo experimentado en esta patología.
- Ecocardiograma transesofágico (ETE): Disponible en estos centros a partir de 1995 se realizó en las siguientes situaciones:
 1. Cuando existía alta sospecha clínica después de un ecocardiograma transtorácico negativo para endocarditis y
 2. Para evaluar mejor complicaciones valvulares.
- Diagnóstico ecocardiográfico: Se consideró ecocardiografía compatible con presencia de endocarditis si existía la presencia de vegetación, una nueva dehiscencia parcial de la válvula protésica o la presencia de absceso, fistula o pseudoaneurisma.
- Mejor diagnóstico ETT vs ETE: En aquellos pacientes en los que se realizó ambos métodos ecocardiográficos se comparó cual aportaba más información (1. ETT, 2. ETE, 3. Los dos iguales).

- Tamaño de la vegetación: Fue medida en dos dimensiones ortogonales y en el momento del ciclo cardiaco cuando la vegetación presentaba mayor diámetro.
- Grado de regurgitación valvular: se clasificó como leve, moderado o severo.
- Complicaciones paravalvulares: Presencia de un absceso, fístula o pseudoaneurisma diagnosticado por ecocardiograma, cirugía o autopsia.

4.2.6 Diagnóstico microbiológico:

- Hemocultivos: Cada hemocultivo constaba de cuatro frascos y se realizaban de manera seriada en dos tandas separadas entre ellas al menos 20 minutos, cada tanda se componía de 2 frascos (uno para aerobios y otro para anaerobios). Se consideraron necesarios al menos dos hemocultivos positivos separados al menos 12 horas entre sí, aunque si paciente estaba inestable podía ser una hora. En los pacientes en los que sospechó como origen inicial de la bacteriemia una manipulación vascular o un catéter, se exigió que los hemocultivos fueran también positivos a las 72 h de la manipulación y/o retirada del catéter. Fueron procesados según los métodos automatizados disponibles en cada uno de los centros.
- Antibioterapia previa al hemocultivo: Si el paciente había recibido antibiótico en los últimos siete días previos a la extracción del hemocultivo.
- Cultivos valvulares: Se recogió si fue positivo o negativo en las válvulas enviadas al laboratorio de microbiología para su procesamiento estándar con el fin de aportar el patógeno responsable si hasta entonces el caso que nos ocupaba

era una endocarditis sin microorganismo conocido o para determinar la duración del tratamiento antibiótico.

- Serología: Se realizó en aquellos casos con hemocultivo negativo o donde existía la sospecha de posible etiología a la que se podía llegar al diagnóstico a través de la serología, se solicitaron serologías a *Coxiella burnetti*, *Brucella mellitensis* y *Bartonella henselae*, así como ocasionalmente a *Mycoplasma hominis*.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Disponible desde 2008 se realizó generalmente en aquellas endocarditis protésicas con hemocultivo negativo. La técnica consistía en una PCR “real time” universal de 16S rRNA sobre las válvulas cardiacas y si se obtenía algún positivo era posteriormente comprobado por una PCR específica, todas las muestras analizadas lo fueron en el mismo centro (Hospital Gregorio Marañón, Madrid) según protocolo de dicho centro (123).

4.2.7 Tratamiento médico:

- Tratamiento antibiótico: Se recogió si los pacientes habían recibido durante su ingreso tratamiento antibiótico o no, generalmente la inmensa mayoría recibió tratamiento antibiótico salvo aquellos casos (una minoría) que se diagnosticaron en autopsia.
- Tipo de tratamiento antibiótico: Se registró la antibioterapia que recibieron los pacientes tanto fármaco/s, como dosis, como pauta de administración. El tratamiento antibiótico fue prescrito en cada centro por el investigador principal de dicho centro en función de las guías de practica clínica, los criterios de consenso y los protocolos locales (22, 98, 101).

- Inicio terapia antimicrobiana: El primer día de terapia antimicrobiana se estableció como el primer día de tratamiento apropiado decidido por el investigador principal de acuerdo con las guías clínicas aceptadas universalmente y los documentos de consenso existentes en el momento del diagnóstico.

4.2.8 Tratamiento quirúrgico:

- Indicación de cirugía: fue determinada en primera instancia por el investigador propio de cada centro, siendo la decisión final tomada en sesión médico-quirúrgica con cardiólogos y cirujanos cardiacos.
- Realización de cirugía: Esta variable recogía aquellos pacientes que se intervenían durante el ingreso, los que no se intervenían o los que lo hacían de una manera diferida tras el alta como consecuencia de las secuelas de la endocarditis.
- EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation): Se calculó en todos los pacientes para conocer el riesgo quirúrgico potencial independientemente si se intervinieron o no en sus dos formas, el aditivo (124) y el logístico (125), mientras que el primero refleja el riesgo quirúrgico de manera aditiva (un numero entero resultado de la suma del peso de las distintas variables que lo componen) presentando a mayor EuroSCORE mayor riesgo de mortalidad, el segundo es el resultado de una ecuación de regresión logística de esas mismas variables expresando el resultado final en porcentaje de mortalidad a la intervención, siendo por tanto de más fácil interpretación. Aquellos pacientes previos a 2003 se les calculó ambos scores de manera retrospectiva siempre que fuera posible. El EuroSCORE se calculó el día de la cirugía en los

pacientes intervenidos y el día de la indicación para pacientes con indicación quirúrgica pero no intervenidos.

- Tiempo de cirugía o demora de cirugía: Se consideró como el intervalo entre el diagnóstico de endocarditis y el día de la intervención quirúrgica.
- Indicaciones de cirugía: Describe la causa según la cual se indicó cirugía según los criterios absolutos recogidos en las guías clínicas del momento, podían ser más de una: Fallo ventricular izquierdo, complicaciones perivalvulares (dehiscencia, abscesos, aneurismas o fistulas), sepsis a pesar de tratamiento antibiótico y embolismos de repetición (22,98,101).

Además también se recogió en esta variable otras causas clasificadas en guías y documentos de consenso como indicaciones relativas de cirugía cuando fueron la indicación por la cual el enfermo se intervino: Endocarditis protésica precoz, endocarditis protésica tardía, microorganismo agresivo (*S. aureus* y hongos) o recidiva.

- Razones para no cirugía: No se llevó a cabo la cirugía a pesar de estar indicada en casos de complicaciones neurológicas severas, rechazo del paciente a la misma, situación clínica del paciente incompatible con cirugía extracorporea, enfermedad de base concomitante rápidamente fatal (neoplasia avanzada, etc...) o exitus en espera de la intervención.
- Retraso en la cirugía: Esta variable expresa la demora en la cirugía, los pacientes podían tener varias opciones:

1. No necesaria: Según las guías clínicas el paciente no precisaba cirugía cardíaca por lo cual no existía retraso.

2. Sin demora: Aquellos que se intervenían en las primeras 48 horas tras la decisión en sesión medico-quirúrgica de que el paciente precisaba intervención.
 3. Con demora: Cuando se intervenía 48 horas pasadas del evento por el cual se indicó la cirugía (insuficiencia cardiaca izquierda, absceso paravalvular...).
 4. Propuestos para cirugía pero rechazados: Aquellos pacientes que según el clínico precisaban cirugía, pero fueron rechazados para la misma. Se recogió el motivo por el que no se intervinieron (dificultad técnica, complicaciones importantes, comorbilidades severas, mala situación del enfermo por fallo multiorgánico o sepsis grave...).
 5. Propuestos de manera diferida pero realizada: Aquellos pacientes que en sesión medico-quirúrgica se decidió finalizar el tratamiento antimicrobiano y conseguir curación microbiológica e intervenirlos posteriormente en un segundo tiempo tras el alta.
 6. No planteada por las condiciones del paciente: No presentado a criterio del clínico que seguía al paciente en sesión médico-quirúrgica porque las comorbilidades (neoplasia terminal, deterioro neurológico severo...) o el riesgo quirúrgico era inasumible.
- Razones para no cirugía: se recogieron los motivos por los cuales el paciente a pesar de tener indicación quirúrgica no se intervino, entre estos motivos estaban: Complicación neurológica, presencia de hemorragia/coagulopatía, inestabilidad hemodinámica, complejidad técnica operatoria, mal pronóstico por enfermedad de base (cirrosis, demencia, neoplasia...), mal pronóstico quirúrgico por

EuroSCORE elevado (mayor del 50%), porque el paciente rehusara a la intervención y porque el cirujano rehusara a la intervención.

4.2.9 Complicaciones de la cirugía:

- Complicación en la cirugía: Esta variable recoge de manera general si el paciente presentó alguna complicación tras la cirugía independientemente de cual fuera ésta.
- Infarto cerebral isquémico: Si el paciente presentó en el postoperatorio hallazgo clínico acompañado de hallazgo radiológico (TC o RMN) compatible con infarto cerebral isquémico
- Infarto cerebral hemorrágico: Si el paciente presentó en el postoperatorio hallazgo clínico acompañado de hallazgo radiológico (TC o RMN) compatible con infarto cerebral hemorrágico.
- Fracaso renal: Se estableció cuando en el postoperatorio los pacientes presentaron un deterioro mayor de 1.5 mg/dl en pacientes con función renal normal previamente o un deterioro de más de un 25% del aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal crónica previa.
- Fracaso hemodinámico: Necesidad de drogas vasoactivas tras cirugía cardiaca o no posibilidad de retirada de la misma tras 12 horas del postoperatorio para mantener una presión arterial o exitus por no remontar presiones arteriales tras la cirugía.
- Bloqueo cardiaco: Nueva presencia tras la cirugía cardiaca de bloqueo auriculoventricular en cualquiera de sus tres grados.

- Polineuropatía: Cuando el paciente como motivo de la intubación, la sepsis y de una inmovilización prolongada desarrollaba una miopatía aguda, flácida, de predominio motor/axonal, generalizada a predominio distal acompañada de atrofia muscular y disminución de reflejos de estiramiento muscular (126).
- Sangrado del lecho quirúrgico: Cuando el paciente presenta un sangrado del lecho quirúrgico que obliga a la reintervención cardiaca.
- Infección del lecho quirúrgico: Cuando el paciente presentaba infección del lecho quirúrgico que precisaba antibioterapia o desbridamiento, generalmente en forma de mediastinitis u osteomielitis del esternón.
- Neumonía nosocomial: El paciente en el postoperatorio presentó una neumonía diagnosticada por la clínica y por la radiología.
- Sepsis por catéter: El paciente en el postoperatorio presentó una sepsis por catéter diagnosticada por síntomas compatibles y por cultivo positivo de punta de catéter o hemocultivo con crecimiento diferencial (extraído del catéter y de sangre periférica).
- Otras complicaciones: Se recogían otras complicaciones quirúrgicas mucho menos frecuentes que las anteriores en forma de texto libre.

4.2.10 Criterios diagnósticos:

- Criterios clínicos de Duke: Si el paciente presentaba una endocarditis posible o definida según la suma de criterios mayores y menores de Duke:
 1. Criterios mayores: Se recogió cuántos de los dos criterios mayores (Ecocardiografía y Hemocultivo o serología) presentaba el enfermo.

2. Criterios menores: Se recogió cuántos de los 5 criterios menores (Fiebre, cardiopatía predisponente, fenómeno vascular, fenómeno inmunológico o evidencia microbiológica que no alcanzan criterio mayor) presentaba el enfermo.

- Criterios Patológicos: Aquellas válvulas enviadas a anatomía patológica y que en su análisis cumplieran los criterios patológicos de Duke (microorganismo demostrado en cultivo o en examen histológico de una vegetación cardiaca, una vegetación que haya embolizado o un absceso intracardiaco o confirmación histológica de una vegetación o un absceso intracardiaco mostrando endocarditis activa).

4.2.11 Mortalidad y seguimiento:

En este apartado se recogieron las siguientes variables:

- Final intrahospitalario:
 1. Vivo: Aquellos pacientes que fueron dados de alta tras su estancia hospitalaria
 2. Exitus hospitalario: Fue considerado aquel que se produjo durante la hospitalización o dentro del mes siguiente al alta si tenía relación con la

endocarditis, si la causa de la mortalidad durante este periodo fue desconocida (como por ejemplo muerte repentina tras el alta sin autopsia o insuficiente información sobre la misma) también se consideró mortalidad relacionada con la endocarditis

- Final tras seguimiento: El seguimiento de los pacientes fue a un año con visitas programadas en los meses 1, 3, 6 y 12 generalmente. Se realizó al menos una ecocardiografía de control en este periodo y se reevaluó la necesidad de cirugía cardiaca durante el mismo. En el seguimiento también se realizaron hemocultivos al mes, a los dos meses y a criterio del investigador a los 4 meses para asegurar la cura microbiológica del proceso. Los casos con insuficiente seguimiento clínico (aquellos con menos de un mes tras el alta) fueron descartados. Durante el seguimiento se recogieron las siguientes variables:

1. Curación: Todos los casos sin signos de infección y con cultivo de control negativo al menos dos meses tras finalizar el tratamiento antibiótico se consideraron curados.

2. Mortalidad diferida relacionada: Aquella que se produjo tras un mes desde el alta como consecuencia de la endocarditis como por ejemplo fallo ventricular de presentación tardía (intervenido o no) o por complicación neurológica.

3. Mortalidad no relacionada: Aquella que se produjo por causa ajena a la endocarditis.

4. Recaída/recidiva: Episodio de endocarditis que acontece dentro de los seis meses siguientes a una endocarditis previa por el mismo patógeno.

En caso de recidiva sólo se registró como un episodio.

5. Recurrencia: Un nuevo episodio de endocarditis protésica en el mismo paciente por un microorganismo diferente al episodio anterior.

4.3 ANALISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo las variables continuas fueron expresadas como la media y la desviación estándar y en porcentaje para las cualitativas. En función del ajuste a la normalidad, el contraste entre medias se realizó mediante la *t* de Student o el test de Mann-Whitney. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante el test de *Chi* cuadrado o el test exacto de Fisher el tamaño muestral lo requirió. Todos los contrastes de hipótesis fueron de dos colas.

Tras el análisis binario, aquellas variables con un valor de $p \geq 01$ fueron introducidas en un modelo de regresión logística con el fin de conocer los factores independientemente relacionados con la mortalidad.

Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de *p* fue <0.05 .

Los datos fueron recogidos en el paquete estadístico SPSS versión 7.0, 10.0 y 15.0 a lo largo de los años y analizados en el SPSS versión 19.0 (Chicago, Illinois)



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESULTADOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Del total de la muestra de la Cohorte Andaluza de Endocarditis (GEICV-SAEI) que supone 1527 pacientes, la muestra analizada en la presente Memoria Doctoral está compuesta por 367 endocarditis protésicas, que representa el 24% de la cohorte total. Así pues, la cohorte sometida a análisis es similar a lo comunicado en la literatura que cifra la presencia de endocarditis protésica en un 25-30% del global de las endocarditis (48).

La distribución de casos de la cohorte GEICV-SAEI, grupo compuesto por 7 hospitales andaluces, se recoge en la tabla 21.

Tabla 21. Distribución de casos por hospitales

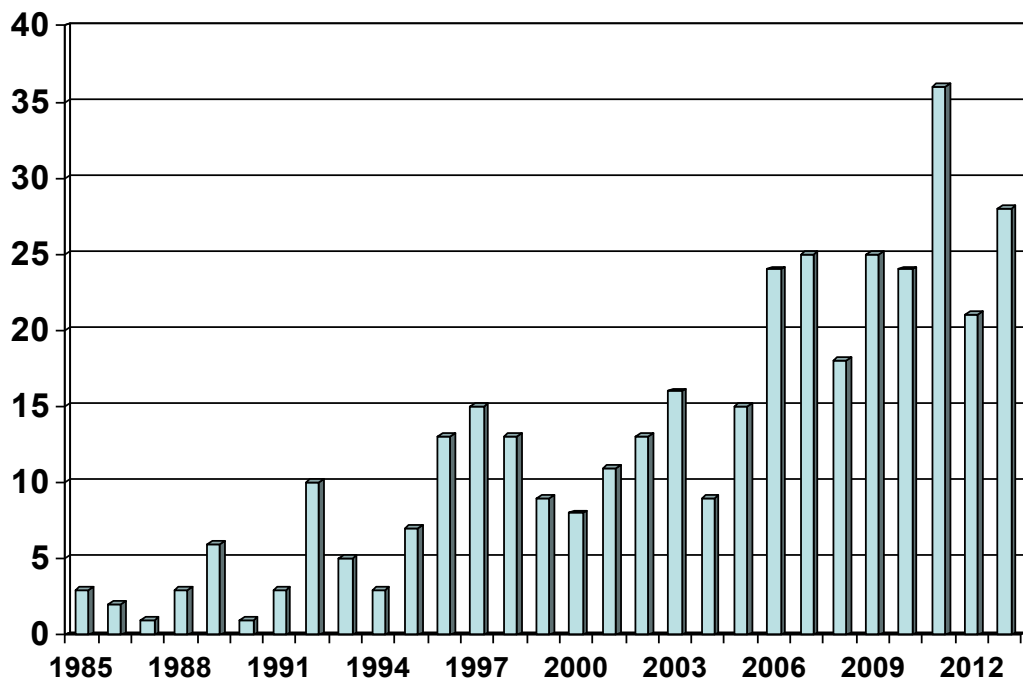
HOSPITAL	Nº CASOS	%
H.U. Virgen del Rocío	86	23%
H.U. Virgen de la Victoria	84	22.9%
H.R.U. de Málaga	71	19.3%
H.U. Virgen Macarena	68	18.5%
H.U. Virgen de las Nieves	34	9.2%
H. Costa del Sol	14	3.8%
H.U. Juan Ramón Jiménez	10	2.7%

Dada la complejidad de esta entidad que generalmente precisa centros con médicos especializados en su manejo y presencia de cirugía cardíaca, no era infrecuente que ciertos casos procedieran de hospitales de menor nivel y fueran trasladados a Hospitales de Referencia de la Cohorte. Así, de los 367 casos de endocarditis protésica, 71 (19.3%) fueron traslados interhospitalarios; 28 de ellos (39.4%) lo fueron entre hospitales pertenecientes al propio Grupo GEICV-SAEI y 43 (60.6%) de hospitales de

menor nivel asistencial pertenecientes al propio Servicio Andaluz de Salud y ocasionalmente de hospitales no pertenecientes al sistema público.

En cuanto a la distribución por años de endocarditis protésica en la serie fue variable (Figura 5). Es preciso considerar no obstante, que no todos los hospitales entraron a formar parte de la cohorte a la vez, ya que la Cohorte inició su singladura en 1985 con el H.U. Virgen del Rocío y el H.U. Regional de Málaga, posteriormente en 1996 se unieron el H.U. Virgen Macarena y H.U. Virgen de la Victoria, en 2000 el H.U. Juan Ramón Jiménez y H. Costa del Sol y finalmente en 2005 el H.U. Virgen de las Nieves

Figura 5. Número de casos de endocarditis protésica por año



La edad media de los pacientes de la muestra de endocarditis protésica fue de 61.8 ± 14.0 años, eran predominantes los varones (63.8%) y tuvieron una estancia media hospitalaria de 37.8 ± 31.4 días. Este último dato, influenciado claramente por la necesidad de largos tratamientos antimicrobianos parenterales y la alta tasa de

tratamientos quirúrgicos, es fiel reflejo del consumo de recursos sanitarios de la endocarditis protésica.

Esta cohorte recoge los casos desde 1985 hasta 2013, lo que implica 29 años de recorrido, por ello se dividió en dos periodos, uno de 15 años (1985-1999) y otro de 14 (2000-2013) con el fin de comparar si el manejo médico-quirúrgico y la evolución de esta enfermedad se veía influida por el paso de los años, las características de cada uno de los periodos y su comparación con el otro podemos verla en la tabla 22.

Tabla 22. Características comparativas entre dos periodos de tiempo

VARIABLE	1985-1999 (n=94)	2000-2013 (n=273)	p
Sexo; <i>Varón</i> <i>Mujer</i>	57.4% 42.6%	65.9% 34.1%	0.140
Edad	54.4±13.6	64.4±13.3	0.001
Índice de Charlson	0.82±1.3	1.9±1.8	0.0001
Estancia media (<i>días</i>)	40.9±26.9	36.7±32.8	0.438
EPP	36.2%	42.9%	0.256
EPT	63.8%	57.1%	0.266
Nosocomial	44.7%	50.9%	0.297
Afectación Aórtica	57.4%	63%	0.339
Afectación Mitral	52.1%	46.2%	0.317
Válvula metálica	63.8%	59.5%	0.465
Válvula biológica	36.2%	40.5%	0.539
Anticoagulado	76.2%	67.6%	0.137
<1 semana síntomas	26.6%	35.5%	0.113
1-2 semanas de síntomas	28.7%	31.1%	0.661
2-4 semanas de síntomas	5.3%	6.2%	0.488
>4 semanas de síntomas	30.9%	24.2%	0.203
ACV isquémico o hemorrágico	14.9%	20.5%	0.232
Hemorragia intracraneal	5.3%	6.2%	0.749
Fenómenos vasculares	29.8%	27.5%	0.667
Ins. renal aguda	23.4%	42.1%	0.001

Sepsis grave	10.6%	12.5%	0.640
Shock séptico	11.7%	13.9%	0.586
Insuficiencia cardiaca	35.1%	24.9%	0.056
Edema agudo de pulmón	24.5%	19.8%	0.336
Bloqueo cardiaco	7.4%	10.6%	0.372
Realización de hemocultivo	80.9%	85%	0.225
<i>S. aureus</i>	13.8%	12.1%	0.660
SCN	36.2%	31.5%	0.405
Resistencia meticilina	29.7%	40.6%	0.052
<i>S. viridans</i>	13.8%	10.6%	0.400
<i>Enterococcus spp</i>	8.5%	16.5%	0.058
BGN	0%	2.6%	0.117
<i>Coxiella burnetti</i>	6.4%	1.8%	0.026
Hongos	2.1%	2.9%	0.680
HACEK	2.1%	1.5%	0.662
ETT	91.5%	90.5%	0.770
ETE	47.9%	82.1%	0.0001
Hallazgos ecocardiográficos	81.9%	92.6%	0.003
Lesión perivalvular	69.1%	57.6%	0.049
Tratamiento antibiótico	98.9%	98.5%	0.787
Tratamiento según guías	37.2%	50.3%	0.067
EuroSCORElog	29.2±17.2	36.1±26.9	0.001
Cirugía	53.2%	42.5%	0.001
Cirugía propuesta no realizada	4.3%	11.7%	0.036
Cirugía no necesaria	23.4%	29.3%	0.271
Cirugía no planteada	10.6%	12.8%	0.578
Cirugía diferida	0%	2.2%	0.147
Recidiva	1.6%	5.1%	0.235
Exitus hospitalario	40.4%	38.8%	0.784
Exitus final seguimiento	44.7%	44.3%	0.952

La distribución atendiendo a las distintas formas de clasificación de las endocarditis protésica están recogidas en la tabla 23.

Tabla 23. Clasificación y distribución de la Endocarditis Protésica

VARIABLES	RESULTADOS
Endocarditis Izquierdas	359 (97.8%)
Endocarditis Derechas	2 (0.5%)
Endocarditis Mixtas (Izquierda y Derecha)	6 (1,7%)
Protésica Precoz	151 (41.1%)
Protésica Tardía	216 (58.9%)
Aórtica	226 (61.6%)
Mitral	175 (47.7%)
Tricúspide	6 (1.7%)
Pulmonar	2 (0.5%)
Metálica	213 (60.6%)
Biológica	137 (38.9 %)
Homoinjerto	2 (0.5%)

En 14 casos (3.8%) la endocarditis fue no sólo valvular protésica si no que afectó simultáneamente a válvula nativa: 2 casos de EPP y 12 casos de EPT.

En el presente estudio no podemos saber si se infectan más las prótesis cardiacas en posición aórtica o mitral o las prótesis metálicas que biológicas ya que desconocemos el número de válvulas implantadas a lo largo de estos 29 años en los 7 hospitales. En nuestra serie, en las 90 endocarditis que se produjeron en los tres primeros meses hubo predominio de infecciones en prótesis metálicas frente a biológicas (57% vs 43%) pero si las analizamos de manera separada en el caso de las prótesis metálicas se infectaron el 25.9% en los tres primeros meses y el 74.1% a lo largo del resto del tiempo (rango 3-960 meses), mientras que en las biológicas lo

hicieron el 29.4% en los tres primeros meses y el 70.6% en los meses sucesivos (rango 0-244 meses) siendo estas diferencias no significativas ($p=0.52$).

Del conjunto de la muestra, 345 endocarditis fueron definidas (94%) y 22 (6%) endocarditis posibles.

5.2 ETIOLOGÍA

Los diferentes microorganismos responsables de la endocarditis protésica, considerada en términos globales se muestra en la tabla 24.

Tabla 24. Etiología global

MICROORGANISMO	Nº CASOS	%
SCN	118	32.1 %
<i>Enterococcus</i>	53	14.4 %
<i>S. aureus</i>	47	12.9 %
<i>S. viridans</i>	45	12.3 %
Otros <i>Streptococcus</i>	15	4.0 %
BGN	7	1.9 %
<i>Coxiella burnetti</i>	11	3.0 %
HACEK	6	1.6 %
Otros	16	4.4 %
Hongos	10	2.7 %
Polimicrobiana	4	1.1 %
No filiada	35	9.6 %
	367	100%

El agente etiológico más frecuente fue con diferencia SCN (32.1%), seguido de *Enterococcus spp* (14.1%), *S. aureus* (12.9%) y *S. viridans* (12.4%) y ya a mayor distancia por una miscelánea de otros microorganismos. Destacar que en un 9.1% de las endocarditis la etiología no pudo ser filiada.

5.2.1 Etiología endocarditis protésica precoz: La etiología de la EPP de nuestra serie se recoge en la tabla 25.

Tabla 25. Etiología endocarditis protésica precoz

MICROORGANISMO	Nº CASOS	%	p
SCN	71	47.0 %	0.0001
<i>Enterococcus</i>	18	11.9 %	0.397
<i>S. aureus</i>	17	11.2 %	0.631
<i>S. viridans</i>	5	3.3 %	0.0001
Otros <i>Streptococcus</i>	2	1.4 %	0.013
BGN	2	1.4 %	0.495
<i>C. burnetti</i>	0	0	-
HACEK	0	0	-
Otros	6	3.9 %	-
Hongos	9	6.0 %	0.002
Polimicrobiana	2	1.4 %	-
No filiada	19	12.5 %	0.779
	151	100 %	

En la EPP el agente etiológico más frecuente fue SCN (47%) seguido por *Enterococcus spp* (11.9%) y *S. aureus* (11.2%) y ya de manera mucho menos frecuente los hongos (6%). Como cabía esperar dadas las características de esta entidad existe una baja presencia de *S. viridans* y ausencia de HACEK y *C. burnetti*. En un 12.5% de los casos de EPP la etiología quedó sin filiar.

5.2.2 Etiología endocarditis protésica tardía: El microorganismo más frecuente en este tipo de endocarditis, al igual que en la EPP, es SCN (Tabla 26),

aunque ya con una presencia mucho menor (21.7% vs 47%) dado que el mecanismo de producción es distinto. El segundo lugar, lo ocupa el *S. viridans* (18.5%), seguido por *Enterococcus spp* (16.5%) y *S. aureus* (14.3%), dos microorganismos también frecuentemente implicados en bacteriemias por manipulaciones y con capacidad para fijarse a material extraño.

Tabla 26. Etiología endocarditis protésica tardía

MICROORGANISMO	Nº CASOS	%	p
SCN	47	21.7 %	0.0001
<i>Enterococcus</i>	34	16.2 %	0.397
<i>S. aureus</i>	31	14.3 %	0.537
<i>S. viridans</i>	40	18.5 %	0.0001
Otros <i>Streptococcus</i>	13	6.0 %	0.013
BGN	5	2.3 %	0.495
<i>C. burnetti</i>	11	5.0 %	0.003
HACEK	6	2.7 %	0.039
Otros	10	4.6 %	-
Hongos	1	0.4 %	0.002
Polimicrobiana	2	0.9 %	-
No filiada	16	7.4 %	0.770
	216	100 %	

Otros microorganismos presentes en este tipo de endocarditis y que no lo estaban en la EPP fueron *C. burnetti* (5%) y el grupo HACEK (2.7%). Destacar que hasta en un 7.4% de las EPT no se conoce su etiología. Este dato, similar a lo que ocurre con la EPP, parece más relacionado con la toma previa de antimicrobianos que por la existencia de un “microorganismo fastidioso”.

5.2.3 Resistencia de los microorganismos según el tipo de endocarditis: SCN

en la EPP fue resistente a meticilina en el 90.4% de los casos y en la EPT el 55.5% ($p=0.001$). En cuanto a *S. aureus* fue resistente a meticilina en el 21.4% de los casos de EPP y sólo en el 9.5% en la EPT ($p=0.032$).

Con respecto a la endocarditis nosocomial existió mayor proporción de EPP que EPT (Tabla 27) y mayor frecuencia de *Staphylococcus spp* resistentes a meticilina que en las comunitarias (82.9% vs 17.1% $p=0.0001$).

Tabla 27. Frecuencia endocarditis nosocomial y comunidad

ORIGEN	Endocarditis protésica precoz	Endocarditis Protésica tardía	Suma de casos	p
Nosocomial	138 (92.0 %)	48 (21.3 %)	186 (50.6%)	$p=0.0001$
Comunidad	13 (8.4 %)	168 (78.7%)	181 (49.4%)	$p=0.0001$
	151 (100%)	216 (100%)	367 (100%)	

5.3 COMORBILIDADES

Con el fin de evaluar de manera global y objetiva la presencia de comorbilidades se calculó el índice de Charlson ajustado a la edad. Además se recogieron las distintas comorbilidades más frecuentes que presentaron cada uno de los casos.

5.3.1 Comorbilidades: La principales comorbilidades se recogen en la tabla 28.

Tabla 28. Principales comorbilidades

COMORBILIDADES	Nº CASOS	%
Hipertension arterial	99	73.0 %
Diabetes mellitus	71	19.3 %
Afectación órgano diana DM	12	16.9%*
Fibrilación auricular crónica	52	14.2 %
Hiperlipidemia	50	13.6 %
Insuficiencia renal crónica	48	13.1%
Neoplasia	32	8.7%
EPOC	38	10.4 %
ACV previo	27	7.4 %
Insuficiencia hepática	9	5.2%
Portador marcapasos	16	4.5 %
Enf. Vascular periférica	10	2.7 %
Demencia	10	1.1 %
Trasplante	1	0.3 %
VIH	1	0.3 %

*% referido al total de casos con DM

El índice de Charlson ajustado a la edad fue de 2.9 ± 2.1 (0-10). Los pacientes de la serie presentaban gran variedad de patologías previas y muchas de ellas debilitantes, y algunos de los casos presentaban más de una comorbilidad siendo por ello casos de manejo más complejo.

Un porcentaje no despreciable de casos (13.1%) presentaban insuficiencia renal previa en sus distintos grados (Tabla 29) dificultando el manejo del paciente (ajuste de antibioterapia a función renal, ciertos medicamentos restringidos, mayor riesgo quirúrgico, etc...).

Tabla 29. Grado de insuficiencia renal

VARIABLE	Nº CASOS	%
Insuficiencia Renal	48	13.1 %
Grado		
<i>Leve</i>	22	46.8 %*
<i>Moderada/grave</i>	25	53.1 %*
Hemodiálisis	4	1.1%

*% Referido al total de casos con insuficiencia renal

Hasta un 5% de los casos presentaban insuficiencia hepática en sus distintos grados (Tabla 30).

Tabla 30. Insuficiencia hepática y grados según clasificación Child-Pugh

VARIABLE	Nº CASOS	%
Insuficiencia Hepática	19	5.1 %
Grado	Grado A: 7	36.9 %*
Child-Pugh	Grado B: 9	47.4 %*
	Grado C: 3	15.7 %*

*% Referido al total de casos con insuficiencia hepática

De los 28 casos de neoplasia sólida sólo 2 presentaban metástasis, siendo estos los que tenían el pronóstico más comprometido y por ello rechazados para cirugía por su médico responsable o en sesión médico-quirúrgica al ser la supervivencia estimada muy baja por su patología de base (Tabla 31).

Tabla 31. Presencia de neoplasia y tipos

VARIABLE	Nº CASOS	%
Neoplasia	32	8.7%
Tipos neoplasia	Órgano solido 28	90.3 %
	Hematológica 3	9.7 %
Tipos	Prostata 5	
	Mama 2	
	Pulmón 3	
	Vejiga 8	
	Digestivo 4	
	Ginecológico 1	
	Melanoma 1	
	Linfoma 2	
	Leucemia 1	
	Otros 4	

5.3.2 Anticoagulación: En esta cohorte estaban anticoagulados 235 pacientes (64%) y no lo estaban 103 (28.1%). En 29 casos (7.9%) este dato no era conocido o no fue registrado y se consideraron por ello casos perdidos. Si calculamos el porcentaje sin los casos perdidos el 69.5% de los casos de la serie estaba anticoagulados. En la tabla 12 se recogen las distintas causas por las cuales se indicó la anticoagulación.

Tabla 32. Causas de prescripción de anticoagulación

CAUSAS	Nº CASOS	%
Prótesis metálica	186	78.2 %
Prótesis biológica	21	8.8 %
Fibrilación auricular	26	10.9 %
Otros motivos	5	2.1 %

Ocho pacientes presentaron un ACV embólico hemorrágico y los 8 estaban anticoagulados previamente ($p=0.001$), 14 pacientes presentaron una hemorragia cerebral no embólica, de ellos 1 (7,1%) no estaba anticoagulado y 13 (92.9%) si lo estaba ($p=0.042$). Si sumamos ambos eventos (ACV hemorrágico embólico y no embólico) encontramos que 22 pacientes tuvieron algún evento hemorrágico en el SNC y, que de ellos 21 (95.5%) estaban anticoagulados y sólo 1 (4.5%) no lo estaba ($p=0.007$).

5.3.3 Manipulación: Excluida la propia cirugía valvular en los seis meses previos, 58 casos (15.8%), existió algún tipo de manipulación instrumental en 92 casos (25.1%). Los tipos de manipulación que susceptibles de generar bacteriemia se recogen en la tabla 33.

Tabla 33. Foco de la manipulación excluyendo cirugía cardíaca

FOCO	Nº CASOS	%*
Vascular	21	6.7 %
<i>Cat. Periférico</i>	9	
<i>Cat. Central</i>	5	
<i>Drum</i>	2	
<i>Port-Cath</i>	1	
<i>Fístula arterio-venosa</i>	7	
Urinario	20	6.4 %
Digestivo	13	4.2 %
Dentario	26	7.7 %
Cutáneo	11	3.5 %
Locomotor	1	0.3 %

*% calculado sobre 309 endocarditis (no contabilizadas las 58 endocarditis producidas en los primeros 6 meses postimplantación valvular)

La manipulación urinaria generalmente fue debida a recambio o inserción de sonda vesical o a procedimiento urológico (cirugía, inserción de “doble J” y cistoscopia), la manipulación digestiva a los distintos procedimientos endoscópicos del

tubo digestivo (colonoscopia generalmente), la manipulación dentaria fue debida a extracciones dentarias, implantes dentales o cirugía maxilofacial, la cutánea la presencia de abscesos cutáneos, desbridamiento de úlceras o lesiones de rascado importantes y el locomotor fue un caso de artrocentesis para infiltración de esteroides con posterior infección de la articulación seguida de bacteriemia y endocarditis.

En cuanto a la profilaxis previa a la manipulación del foco se prescribió en todas las cirugías cardíacas pero sólo en 61 casos de los otros 92 casos donde existió manipulación (66.3%).

5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se analizaron de dos maneras distintas, en un principio de manera global, aunando las manifestaciones de la EPP y la EPT y posteriormente separadas analizando cada una independientemente.

5.4.1 Manifestaciones clínicas serie en conjunto: Las semanas transcurridas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico se recogen en la tabla 34, mientras que las características clínicas generales se recogen en la tabla 35.

Tabla 34. Semanas de síntomas hasta diagnóstico

SEMANAS	Nº CASOS	%
<1 semana	122	35%
1-2 semanas	112	31.7%
2-4 semanas	22	6.2%
> 4 semanas	96	27.1%
Perdidos	15	

Tabla 35. Características clínicas generales

MANIFESTACION CLINICA	Nº CASOS	%
Fiebre	342	93.1 %
Disnea	229	62.3%
Soplo nuevo o empeoramiento	219	59.8 %
Cuadro constitucional	141	38.5 %
Manifestaciones del SNC	99	27 %
Esplenomegalia	51	13.8 %
Manifestaciones cutáneas	36	9.8 %
Manifestaciones osteoarticulares	23	6.4 %
Manifestaciones oftálmicas	12	3.3 %

Dentro de las manifestaciones clínicas creímos conveniente desglosar algunas por su especial relevancia, así en la tabla 36 vemos los grados de disnea que presentaron los pacientes al ingreso hospitalario y en la tabla 37 las manifestaciones del SNC (los tipos de ACV se analizarán posteriormente en el apartado de complicaciones).

Tabla 36. Grados de disnea al ingreso hospitalario

GRADO DISNEA	Nº CASOS	%
Grado 1	66	17.9 %
Grado 2	138	37.6 %
Grado 3	87	23.8 %
Grado 4	76	20.7 %

Tabla 37. Tipos de manifestación en el SNC

MANIFESTACIÓN SNC	Nº CASOS	%
ACV	78	21.3 %
Encefalopatía	30	8.2 %
Meningitis	3	0.8 %
Absceso	1	0.3 %

Las manifestaciones osteoarticulares consistieron en artritis séptica en 10 casos (2.7%) y osteomielitis en 2 casos (0.5%).

Las manifestaciones cutáneas y oftálmicas se pueden observar en la tabla 38. Es posible que las alteraciones oftálmicas estén infradiagnosticadas debido al escaso número de fundoscopias realizadas (aproximadamente sólo al 50% de los pacientes):

Tabla 38. Tipos y frecuencia de las manifestaciones cutáneas y oftálmicas

MANIFESTACIÓN	nº CASOS, (%*)	% GLOBAL
Cutáneas		
<i>Petequias</i>	22, (39.2%)	6 %
<i>Nódulos Osler</i>	19, (33.9%)	5.2 %
<i>L. Janeway</i>	9, (16%)	2.5 %
<i>Hemorragia astilla</i>	6, (10.7%)	1.6 %
Oftálmicas		
<i>Manchas de Roth</i>	6, (54.5%)	1.6%
<i>Hemorragia conjuntival</i>	4, (36.3%)	1.1%
<i>Endoftalmitis</i>	1, (9%)	0.2%

* Porcentaje referido al total de las manifestaciones cutáneas u oftálmica

5.4.2 Manifestaciones clínicas según tipo de endocarditis (EPP o EPT):

Como se ha comentado previamente, la EPP y la EPT tienen distinta fisiopatología y distinta etiología por lo que la forma de manifestarse podía ser distinta en ambas entidades. Las semanas transcurridas desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico

se recogen en la tabla 39, mientras que las características clínicas generales de ambas entidades se recogen en la tabla 40.

Tabla 39. Relación entre semanas de síntomas hasta diagnóstico y tipo de endocarditis

SEMANAS	PRECOZ	TARDÍA	p
<1 semana	38.3%	32.2 %	0.28
1-2 semanas	37 %	28.4 %	0.108
2-4 semanas	5.5 %	6.8 %	0.58
> 4 semanas	19.2 %	32.6 %	0.004

Tabla 40. Relación entre características clínicas generales y tipo de endocarditis

MANIFESTACION CLINICA	PRECOZ	TARDÍA	p
Fiebre	92.2 %	93.9 %	0.52
Disnea	64.7 %	60.6 %	0.42
Soplo nuevo o empeoramiento	58 %	61.1 %	0.56
Cuadro constitucional	33.8 %	42 %	0.11
Manifestaciones del SNC	22.1 %	30.5 %	0.07
Esplenomegalia	4.7 %	20.3 %	0.001
Manifestaciones cutáneas	20.8 %	33.3 %	0.25
Manifestaciones osteoarticulares	6.6 %	6.3 %	0.90
Manifestaciones oftálmicas	1.9 %	4.2 %	0.22

5.4.3 Manifestaciones clínicas según microorganismo responsable: También se analizaron las manifestaciones clínicas en función del patógeno que producía la endocarditis

- Tiempo de síntomas previos al diagnóstico: En la tabla 41 vemos la frecuencia con la que los microorganismos se manifestaron clínicamente en un periodo de una semana previo al diagnóstico

Tabla 41. Relación entre etiología y síntomas menos de 1 semana

<1 SEMANA	%	p
<i>S. aureus</i>	69 %	0.0001
SCN	36.7%	0.332
<i>Staphylococcus spp</i>	43.4%	0.0001
<i>S. viridans</i>	14.3%	0.006
<i>Enterococcus spp</i>	34%	0.904

Vemos como en una endocarditis protésica que lleve menos de una semana de clínica pensaremos en *Staphylococcus spp* (especialmente *S. aureus*) mientras que es muy poco probable que sea por *S. viridans*.

Al relacionar la etiología con la duración del cuadro clínico de 1-2 semanas, ningún patógeno obtuvo significación estadística, igual que al analizar la duración del cuadro clínico de 2-4 semanas. En cambio sí hubo microorganismos concretos que se relacionaron de manera estadísticamente significativa con un cuadro clínico de duración mayor a cuatro semanas (Tabla 42)

Tabla 42. Relación entre etiología y síntomas más de 4 semanas

>4 SEMANAS	%	p
<i>S. aureus</i>	6.5 %	0.0001
SCN	19.2 %	0.41
<i>Staphylococcus spp</i>	15.7 %	0.0001
<i>S. viridans</i>	42.9 %	0.008
<i>Enterococcus spp</i>	20.8 %	0.357
HACEK	33.3 %	0.651
<i>Coxiella burnetti</i>	63.6 %	0.008

La presencia de *Staphylococcus spp* (especialmente *S. aureus*) en una endocarditis protésica con un cuadro clínico de más de 4 semanas va a ser muy poco frecuente, en cambio microorganismos como *S. viridans* y *Coxiella burnetti* se relacionan de manera estadísticamente significativa con los cuadros clínicos de larga duración.

- Disnea: En la tabla 43 encontramos la relación entre las etiologías más frecuentes y la presencia de disnea. Sólo la etiología estafilocócica se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de disnea, no haciéndolo el resto de las etiologías.

Tabla 43. Relación entre etiología y presencia de disnea

DISNEA	%	p
<i>S. aureus</i>	72.7 %	0.15
SCN	66.6 %	0.20
<i>Staphylococcus spp</i>	68 %	0.038
<i>S. viridans</i>	54.7 %	0.284
<i>Enterococcus spp</i>	54.8 %	0.218
Hongos	50 %	0.51
No filiado	76.4 %	0.307

- Nuevo soplo o cambio en preexistente: Tras verificar que la aparición de un nuevo soplo o el cambio de uno preexistente no dependía del tipo de endocarditis, se realizó un análisis para ver su posible relación con las etiologías más frecuentes de la endocarditis protésica (Tabla 44).

Tabla 44. Relación entre etiología y nuevo soplo o cambio preexistente

NUEVO SOPLO	%	p
<i>S. aureus</i>	59.1 %	0.921
SCN	59 %	0.829
<i>Staphylococcus spp</i>	59 %	0.778
<i>S. viridans</i>	59.5 %	0.972
<i>Enterococcus spp</i>	53.8 %	0.346
<i>Coxiella burnetti</i>	81.8 %	0.112
HACEK	60 %	0.629

- Manifestaciones del SNC: La presencia de manifestaciones del SNC en sus distintos tipos (encefalopatía, meningitis, absceso cerebral o ACV) se relacionó con las etiologías más frecuentes, el resultado se encuentra en la tabla 45.

Tabla 45. Relación entre etiología y manifestaciones en el SNC

MANIFEST. SNC	%	p
<i>S. aureus</i>	43.5 %	0.007
SCN	24.2 %	0.398
<i>Staphylococcus spp</i>	29.5%	0.319
<i>S. viridans</i>	19 %	0.219
<i>Enterococcus spp</i>	15.1 %	0.035
HACEK	33.3 %	0,663

El microorganismo que se relacionó de manera estadísticamente significativa con la presencia de manifestaciones en el SNC fue *S. aureus*. Así ante una endocarditis protésica con manifestaciones en SNC deberemos pensar en *S. aureus* como primera

posibilidad, en cambio con *Enterococcus spp* sucede lo contrario: es poco frecuente su presencia si existen manifestaciones clínicas en el SNC.

- Esplenomegalia: Se relacionaron también las etiologías más frecuentes con la presencia de esplenomegalia para ver si algún microorganismo en concreto se relacionaba con la aparición de ésta. Los resultados los podemos ver en la tabla 46

Tabla 46. Relación entre etiología y esplenomegalia

ESPLENOMEGALIA	%	p
<i>S. aureus</i>	15.2 %	0.767
SCN	8.5 %	0.041
<i>Staphylococcus spp</i>	10.4 %	0.084
<i>S. viridans</i>	19.5 %	0.261
<i>Enterococcus spp</i>	13.2 %	0.891
<i>Coxiella burnetti</i>	54.5 %	0.001
HACEK	26.7 %	0.593

Llama la atención la correlación negativa de la esplenomegalia con la etiología por SCN. No sorprende sin embargo, que la presencia de esplenomegalia se relacionara de significativamente con *Coxiella burnetti* ya que este microorganismo produce cuadros de curso más crónico.

5.5 COMPLICACIONES

Las complicaciones de la endocarditis protésica se analizaron de manera general en la serie, y posteriormente relacionándola tanto con el tipo de endocarditis (EPP y EPT) como con la etiología.

5.5.1 Complicaciones de la serie en general: Las complicaciones que afectaron a los distintos órganos están registradas en la tabla 47.

Tabla 47. Complicaciones de la serie

COMPLICACION	Nº CASOS	%
Insuficiencia cardiaca	178	48.5%
Fracaso renal agudo	123	33.5 %
Embolismos	103	28.1 %
Shock séptico	49	13.4 %
Sepsis Grave	44	12 %
Bloqueo conducción	36	9.8%

Casi el 50% de los casos presentaron insuficiencia cardiaca congestiva en sus distintos grados a causa de la endocarditis, pero además un porcentaje importante, el 21%, presentó la forma más grave de esta complicación: el edema agudo de pulmón (Tabla 48)

Tabla 48. Insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón

Tipo de ICC	Nº CASOS	%
Insuficiencia cardiaca	101	27.5 %
Edema agudo de pulmón	77	21 %
Insuficiencia cardiaca + edema agudo pulmón	178	48.5 %

El fracaso renal agudo, estuvo presente en más del 30% de los casos. Sus causas fueron diversas causas (Tabla 49). Hubo un considerable número de causas multifactoriales, situación entendible si tenemos en cuenta que en este tipo de patología a veces se mezclan varios factores en un mismo paciente: shock séptico, cirugía o uso

de fármacos nefrotóxicos entre otros, siendo difícil discernir si es sólo uno el responsable del fracaso renal o todos en alguna medida.

Tabla 49. Causas de nefrotoxicidad

CAUSA	Nº CASOS	%
Multifactorial	55	44.7 %
Toxicidad Farmacológica	25	20.3 %
Sepsis	17	13.9 %
Postquirúrgica	12	9.7 %
Prerenal	6	4.8 %
Fallo ventricular	4	3.3 %
Glomerulonefritis	4	3.3 %

En cuanto a la presencia de embolismos vemos en la tabla 50 su distribución por órganos. Si excluimos la afectación del SNC, a afectación de grandes vasos implicó mayoritariamente a las arterias femorales, poplíteas y coronarias.

Tabla 50. Tipos, número y % de embolismos

EMBOLISMOS; LOCALIZACIÓN	Nº CASOS y (%*)	% GLOBAL
Embolismos	112	28.1%
- Renal	3	0.8 %
- Grandes vasos no SNC	12	3.3 %
- Bazo	15	4.1 %
- Pulmonar	4	1.1 %
- SNC:	78	21.2 %
ACV embólico no hemorrágico	52 (66.6%)	14.2%
ACV embólico	8 (10.2%)	2.2%
ACV hemorrágico no embólico	18 (23%)	4.9%
Aneurisma micótico	16 (20.5%)	4.3%
Primario	2 (2.5%)	0.5%

*Porcentaje referido al total de embolismos en SNC

5.5.2 Complicaciones en relación a tipo de endocarditis y etiología: Para valorar la posible relación de las complicaciones según el tipo de endocarditis o la etiología realizamos inicialmente un análisis univariado. La relación de las complicaciones generales y el tipo de endocarditis se recogen en la tabla 51, mientras que la relación de las complicaciones con la etiología se recoge en la tabla 52.

Tabla 51. Relación entre complicaciones y tipo de endocarditis

COMPLICACION	PRECOZ	TARDÍA	p
Insuficiencia cardiaca	55.2 %	43.7 %	0.029
Fracaso renal agudo	45.5 %	33.3 %	0.006
Embolismos	20.8 %	33.2 %	0.008
Sepsis Grave	12.3 %	11.7 %	0.86
Shock séptico	21.4 %	7.6 %	0.001
Bloqueo conducción	13 %	7.5 %	0.082

Tabla 52. Relación entre complicaciones y etiología

ETIOLOGÍA	ICC + EAP	Fracaso Renal	Embolia	Sepsis grave	Shock Séptico	Bloqueo cardiaco
<i>S. aureus</i>	58 %	43.5 %	34.8 %	17.4 %	30.4 %	10.9 %
SCN	60.8 %	40 %	25 %	10.8 %	19.2 %	14.2 %
<i>S. viridans</i>	31 %	26.2 %	21.4 %	9.5 %	2.4 %	9.5 %
<i>Enterococcus spp</i>	45.3 %	45.3 %	20.8 %	7.5 %	3.8 %	3.8 %
Otros <i>Streptococcus</i>	30.7 %	15.3 %	46.1 %	0 %	7.6 %	15.3 %
BGN	28.6 %	57.1 %	42.9 %	42.9 %	0 %	0 %
<i>Coxiella burnetti</i>	45.5 %	18.2 %	9.1 %	0 %	0 %	0 %
Hongos	20 %	50 %	70 %	30 %	20 %	10 %
HACEK	0 %	0 %	50 %	0 %	0 %	16.7 %
<i>S. agalactiae</i>	60 %	60 %	20 %	20 %	20 %	0 %
No filiado	50 %	30.6 %	19.4 %	11.1 %	5,6 %	5.6 %

Dentro del fallo ventricular izquierdo se diferenci6, como hemos visto en apartados anteriores, en insuficiencia cardiaca congestiva y edema agudo de pulm6n. La relaci6n entre estas entidades y la suma de ambas con el tipo de endocarditis y la etiologfa se muestran en la tabla 53 y en la tabla 54 respectivamente.

Tabla 53. Relaci6n entre tipo de endocarditis e insuficiencia cardiaca

COMPLICACION	PRECOZ	TARDÍA	p
ICC (%)	26.5 %	28.2 %	0.74
EAP (%)	28.6 %	15.5 %	0.002
ICC + EAP (%)	55.2 %	43.7 %	0.029

Tabla 54. Relaci6n entre etiologfa e insuficiencia cardiaca.

ETIOLOGÍA	ICC (%)	EAP (%)	ICC + EAP (%)	p*
<i>S. aureus</i>	34.8 %	23.9 %	58.7 %	0.139
SCN	28.3 %	32.5 %	60.8 %	0.001
<i>S. viridans</i>	21.5 %	9.5 %	31 %	0.021
<i>Enterococcus spp</i>	30.2 %	15.1 %	45.3 %	0.612
Otros <i>Streptococcus</i>	23.1%	7.6 %	30.7 %	0.193
BGN	28.6 %	0 %	28.6 %	0.578
<i>Coxiella burnetti</i>	36.4 %	9.1 %	45.5 %	0.721
Hongos	0 %	20 %	20 %	0.09
HACEK	0 %	0 %	0 %	0.876
<i>S. agalactiae</i>	20 %	40 %	60 %	0.067
No filiado	30.6 %	19.4 %	50 %	0.896

*Valor de p referido a variable ICC+EAP

Vemos que aunque la presencia de insuficiencia cardiaca es similar en ambos tipos de endocarditis protésica: La presencia de edema agudo de pulm6n y de insuficiencia cardiaca en general es mayor en EPP, una endocarditis m6s destructiva y

con especial apetencia por la zona de inserción valvular. En cuanto a la etiología, los microorganismos que más frecuentemente la producen son *Staphylococcus spp* (SCN de manera significativa), llamando la atención la alta frecuencia de fallo ventricular izquierdo en *S. agalactiae* (60%) aunque eran pocos casos para extraer conclusiones.

- Fracaso renal: El fracaso renal presentó predominio en la EPP frente a la EPT (45.5% vs 33.3%, **p=0.006**). El análisis de los patógenos que produjeron la endocarditis y su relación con la insuficiencia renal se encuentra en la tabla 55. Ningún microorganismo se relacionó de manera significativamente estadística con el desarrollo de insuficiencia renal.

Tabla 55. Relación entre etiología e insuficiencia renal

ETIOLOGÍA	(%)	p
<i>S. aureus</i>	43.5 %	0.357
SCN	40 %	0.461
<i>S. viridans</i>	26.2 %	0.113
<i>Enterococcus spp</i>	45.3 %	0.196
Otros <i>Streptococcus</i>	15.3 %	0.09
BGN	57.1 %	0.238
<i>Coxiella burnetti</i>	18.2 %	0.15
Hongos	50%	0.30
HACEK	0 %	0.059
<i>S. agalactiae</i>	60 %	0.271
No filiado	30.6 %	0.390

- Embolismos: Los embolismos fueron más frecuentes en la EPT que en la EPP (33.2% vs 20.8%, **p=0.008**). Solo los casos de origen micótico se asociaron significativamente a la presencia de embolismos (70% vs 30%, **p=0.006**) (Tabla 56).

Tabla 56. Relación entre etiología y desarrollo de embolismos

ETIOLOGÍA	(%)	p
<i>S. aureus</i>	34.8 %	0.278
SCN	25 %	0.362
<i>S. viridans</i>	21.4 %	0.309
<i>Enterococcus spp</i>	20.8 %	0.20
Otros <i>Streptococcus</i>	46.1 %	0.124
BGN	42.9 %	0.309
<i>Coxiella burnetti</i>	9.1 %	0.155
Hongos	70 %	0.006
HACEK	50 %	0.219
<i>S. agalactiae</i>	20 %	0.568
No filiado	19.4 %	0.270

Si analizamos sólo los embolismos en el SNC con respecto a la etiología el resultado lo encontramos en la tabla 57.

Tabla 57. Relación entre etiología y embolismos en SNC

ETIOLOGÍA	(%)	p
<i>S. aureus</i>	17.3 %	0.756
SCN	20.8 %	0.550
<i>S. viridans</i>	16.6 %	0.673
<i>Enterococcus spp</i>	9.4 %	0.053
Otros <i>Streptococcus</i>	30.7 %	0.222
BGN	28.5 %	0.398
<i>Coxiella burnetti</i>	9 %	0.698
Hongos	40 %	0.08
HACEK	0%	0.278
<i>S. agalactiae</i>	40 %	0.230
No filiado	11.1%	0.540

Ningún microorganismo obtuvo significación estadística en la producción de embolismos a nivel del SNC, siendo los más frecuentes los hongos, el *S. agalactiae* y otros *Streptococcus*, aunque todos ellos eran patógenos muy poco frecuentes. Dentro de los más frecuentes destacar la producción de embolismos del SNC de *S. aureus* y SCN.

En cuanto a los embolismos hemorrágico en el SNC fueron más frecuentes si el paciente era portador de prótesis metálica que biológica (81.8% vs 18.2%, **p=0.036**) probablemente debido a la anticoagulación, ya que los embolismos en general no se relacionaron con el tipo de prótesis implantada: El 24.3% de las biológicas embolizaron frente al 30.1% de las metálicas (p=0.232).

La sepsis grave y el shock séptico tienen una importante presencia en esta serie ya que sumados se presentaron en 93 casos (25.3%), se analizaron por separado y posteriormente juntas (sepsis + shock séptico). La relación entre estas entidades y el tipo de endocarditis protésica la podemos ver en la tablas 58 y 59 respectivamente.

Tabla 58. Relación entre sepsis/shock séptico y tipo de endocarditis

COMPLICACION	PRECOZ	TARDÍA	p
Sepsis (%)	12.3 %	11.7 %	0.86
Shock Séptico (%)	21.4 %	7.5 %	0.0001
Sepsis + Shock (%)	33.7 %	19.2 %	0.002

Como se aprecia en la tabla 58, en lo que al desarrollo de sepsis se refiere, la EPP se comporta de una manera mucho más agresiva que la EPT. Por otra parte, *S. aureus*, hongos, BGN y *S. agalactiae* son los agentes etiológicos que con mayor frecuencia de manera porcentual producen sepsis severa o shock séptico (Tabla 59).

Tabla 59. Relación de la sepsis grave y shock séptico con la etiología

ETIOLOGÍA	Nº de casos	% Sepsis y shock séptico	p
<i>S. aureus</i>	47	47.8 %	0.0001
SCN	120	30 %	0.153
<i>S. viridans</i>	42	11.9 %	0.03
<i>Enterococcus spp</i>	53	11.3%	0.011
Otros <i>Streptococcus</i>	13	7.6 %	0.136
BGN	7	42.9 %	0.241
<i>Coxiella burnetti</i>	11	0 %	0.05
Hongos	10	50 %	0.092
HACEK	6	0 %	0.897
<i>S. agalactiae</i>	5	40 %	0.078
No filiado	36	16.7 %	0.87

Los bloqueos de la conducción cardiaca son la complicación menos frecuente (9.8%), siendo más numerosos en la EPP (13%) que en la EPT (7.5%) aunque esta diferencia resultó no significativa ($p=0.08$). Otra característica importante es que son más frecuentes cuando la afectación es en posición aórtica (83.3%) que cuando la afectación es mitral (16.6%).

La relación de los bloqueos de la conducción cardiaca y la etiología se presenta en la tabla 52. Existe una clara relación de *Staphylococcus spp* con el desarrollo de bloqueo. En el 13.2 % de los casos producidos por *Staphylococcus spp* provocaron bloqueo cardiaco, siendo los responsables del desarrollo del 61.1% de los bloqueos cardiacos del total de la muestra. El resto de los microorganismos no presentaron significación estadística aunque llama la atención el alto índice del grupo “otros

Streptococcus” con un 15.3% y el grupo HACEK con un 16.7%, aunque estas etiologías representan solo una proporción muy pequeña de la serie total.

5.6 DIAGNÓSTICO

5.6.1 Diagnóstico microbiológico: Se basó en el resultado de los hemocultivos, la serología y el cultivo y/o PCR del tejido valvular. Ocasionalmente también se consideró el cultivo de alguna otra muestra considerada representativa (líquido articular, trombos extraídos de arterias, etc...)

Hemocultivos: Se realizaron en 363 pacientes y no se realizaron en 4 (diagnosticados en autopsia o en cirugía por no presentar sospecha clínica previa de endocarditis). Fueron positivos en 308 casos (84.8%) y negativos en 55 (15.2%). 86 pacientes (23.6%) habían recibido tratamiento antibiótico previo.

La relación entre el resultado de los hemocultivos y la toma de antimicrobianos previa se muestra en la tabla 60.

Tabla 60. Relación entre resultado de hemocultivos y toma previa de antibióticos

HEMOCULTIVOS	Antibiótico previo	No antibiótico previo	
Positivos	63 (73.2%)	245 (88.4%)	308
Negativos	23 (26.7%)	32 (11.5%)	55
	86	277	363

Observamos como la negatividad de los hemocultivos es mayor cuando hay antibioterapia previa (26.7% vs 11.5%, $p=0.003$). En 14 casos (3.8%) la etiología fue filiada por métodos diferentes al hemocultivo. Los agentes etiológicos no filiados mediante hemocultivo fueron *Coxiella burnetti* 9, Hongos 3, SCN 3, *E. faecalis* 2 y

Mycoplasma hominis 1, microorganismos como vemos casi todos difícilmente cultivables.

Serología: Gracias a la serología se consiguió el diagnóstico etiológico en 5 casos (1.4%), en 4 casos de *C. burnetti* donde los hemocultivos habían resultado negativos y en un caso de *Bartonella henselae* donde no se habían extraído hemocultivos.

Cultivo valvular: Se realizó el cultivo valvular en los 165 casos que se intervinieron, resultó positivo en 99 casos (60 %) y negativo en 66 (40%), gracias al cultivo valvular se llegó al diagnóstico etiológico en 15 casos (9% de las válvulas cultivadas) ya que los restantes casos donde fue positivo también se había obtenido el diagnóstico por hemocultivo, serología o cultivo de alguna otra muestra representativa.

Tabla 61. Etiología de cultivos positivos valvulares

CULTIVO VALVULAR	Nº de casos	%
SCN	45	45.4 %
<i>Enterococcus spp</i>	12	12.1%
<i>S. viridans</i>	11	11.1 %
<i>S. aureus</i>	10	10.4 %
Hongos	8	8 %
<i>Coxiella burnetti</i>	4	4 %
BGN	1	1 %
HACEK	1	1 %
Otros <i>Streptococcus</i>	1	1 %
<i>S. agalactiae</i>	1	1 %
Otros*	4	4 %
Polimicrobiana	1	1 %

*Otros: *N. asteroides*, *Capnocytophaga haemolyticus*, *P. Acnés* y *M. hominis*

Los 15 casos diagnosticados exclusivamente por cultivo valvular fueron: *S. epidermidis* 4, *Aspergillus spp* 3, *C. burnetti* 3, *Enterococcus faecalis* 2, *S. mitis* 1, *Mycoplasma homininis* 1 y *Mucor* 1. Los microorganismos que crecieron en los cultivos valvulares los encontramos en la tabla 61.

PCR valvular: Se realizó PCR del tejido valvular en 16 casos (4.3%) resultando positiva en 14 (87.5%). El rendimiento de las técnicas moleculares en el tejido valvular se muestra en la tabla 62. Todos los pacientes a los que se le realizó PCR en la válvula habían recibido antibiótico previo la cirugía.

Tabla 62. Resultados microbiológicos de PCR valvular

PCR VALVULAR	Nº casos	%
SCN	10	62.5 %
<i>Coxiella burnetti</i>	2	12.5 %
<i>S. aureus</i>	1	6.3 %
<i>P. acnes</i>	1	6.3 %
Negativa	2	12.5 %
	16	100 %

Otros cultivos: Se realizaron además cultivos de otras muestras [un trombo en arteria poplítea (*C. albicans*), dos heridas quirúrgica en mediastino por mediastinitis (*S. epidermidis*), catéter (*S. aureus*), LCR (*S. aureus*) y orina (*Enterococcus faecalis*)], pero ninguno de ellos fue relevante para el diagnóstico etiológico porque en todos estos casos los hemocultivos también fueron positivos.

5.6.2. Diagnóstico ecocardiográfico: Se realizó ETT en la práctica totalidad de los pacientes, ya que los parámetros hemodinámicos están diseñados para ser medidos por ETT y no por ETE, especialmente aquellos que precisan doppler. En la tabla 63 observamos que todos los pacientes se realizaron uno u otro ecocardiograma o ambos,

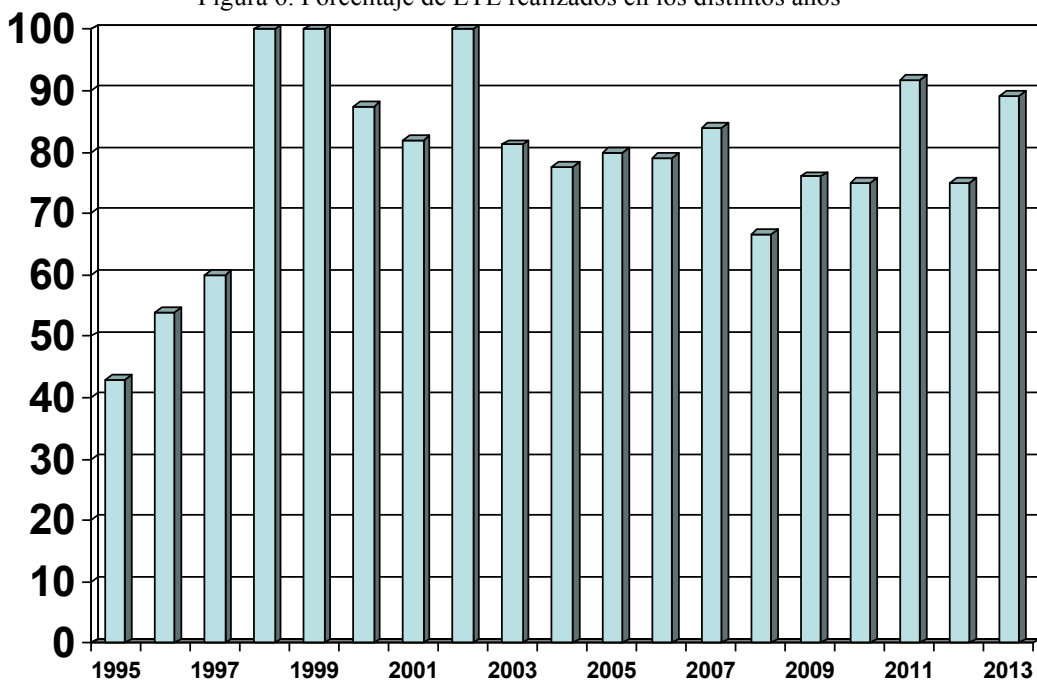
salvo en 4 que no se realizó (autopsia o hallazgo intraoperatorio al intervenir a los pacientes de una dehiscencia protésica sin sospecha previa de endocarditis)

Tabla 63. Número y tipos de ecocardiograma realizados

		ETE		
		SI	NO	
ETT	SI	241	94	335 (91.3%)
	NO	28	4	32 (8.7%)
		269 (73.3%)	98 (26.7%)	367

Las guías de manejo de la endocarditis protésica recomiendan realizar ETE a todos los pacientes con sospecha o confirmación de esta entidad por su mejor capacidad para el diagnóstico, vemos que en 98 casos no se realizaron, decir que 41 casos fueron previos a 1995 cuando la técnica aún no estaba disponible. La realización de ETE por años se muestra en la figura 6. Es importante resaltar que siempre hay pacientes a los que no se le puede realizar esta prueba (intolerancia, comorbilidades severas, etc...).

Figura 6. Porcentaje de ETE realizados en los distintos años



Para ver que ecocardiografía era más resolutive a la hora de diagnosticar la endocarditis protésica se tomaron los 241 casos a los que se le realizaron los dos tipos de ecocardiografía, los resultados se encuentran en la tabla 64.

Tabla 64. Hallazgos ecocardiográficos comparativos entre ETT y ETE

DIAGNÓSTICO	Nº casos	%
Ninguna información	9	3.7 %
Misma información	91	37.7 %
Más información ETE	135	56.2 %
Más información ETT	6	2.4 %
	241	100 %

Además de la superioridad del ETE en el diagnóstico de la endocarditis protésica como hemos visto en la tabla anterior (56.2% vs 2.4%, $p=0.001$) también quisimos saber si en caso de existir una complicación paravalvular (absceso, pseudoaneurisma, fistula o dehiscencia) la superioridad del ETE seguiría existiendo. Para ello se seleccionaron los 151 pacientes con complicaciones paravalvulares a los que se le habían realizado los dos tipos de ecocardiografía, los resultados se muestran en la tabla 65. Existe una clara, superioridad del ETE frente al ETT en la detección de complicaciones paravalvulares (60.3% vs 2.7%, $p=0.0001$).

Tabla 65. Hallazgos ecocardiográficos comparativos entre ETT y ETE en complicación paravalvular

DIAGNÓSTICO	Nº casos	%
Misma información	56	37 %
Más información ETE	91	60.3 %
Más información ETT	4	2.7 %
	151	100 %

Entre las 363 casos que a los que se les realizó algún tipo de ecocardiografía en 326 casos (88.8%) existían datos diagnósticos de endocarditis, en 223 casos (61.4%) fueron vegetaciones y en 220 (60.6%) fueron complicaciones paravalvulares, estos hallazgos se describen en la tabla 66.

Tabla 66. Hallazgos ecocardiográficos.

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS	Nº CASOS Y (%*)	% GLOBAL
Datos de endocarditis	326	88.8 %
Vegetaciones	223	61.4 %
Complicaciones paravalvulares	220	60.6 %
- Absceso	69 (31.3%)	19%
- Dehiscencia/disfunción	153 (69.5%)	42.4%
- Pseudoaneurisma	15 (6.8%)	4.1 %
- Fístula	19 (8.6%)	5.2%
- Rotura/perforación	11 (5%)	3%

*Porcentaje referido al total de complicaciones paravalvulares

También se estableció la relación entre si los hallazgos ecocardiográficos y el tipo de endocarditis (EPP vs EPT) (Tabla 67 y 68)

Tabla 67. Relación entre hallazgos ecocardiográficos y tipo de endocarditis

ECOCARDIOGRAMA	PRECOZ	TARDÍA	p
Hallazgos diagnósticos	143 (94.1%)	183 (86.7%)	0.022
Vegetaciones	88 (57.9%)	135 (64%)	0.240
Complicaciones. paravalvulares	111 (73%)	109 (51.7%)	0.0001

Tabla 68. Relación entre tipo de endocarditis y complicaciones paravalvulares.

COMPLICACIONES	PRECOZ	TARDÍA	p
Absceso	44 (28.9%)	25 (11.8%)	0.0001
Pseudoaneurisma	10 (6.6%)	5 (2.4%)	0.047
Fistula	10 (6.6%)	9 (4.3%)	0.32
Rotura/ perforacion	5 (3.3%)	6 (2.8%)	0.52
Dehiscencia/disfuncion	75 (49.3%)	78 (37%)	0.018

Con respecto al estudio ecocardiográfico también se relacionó el tipo de prótesis (metálica o biológica) con los hallazgos en la ecocardiografía (Tabla 69) y con las complicaciones ecocardiográficas (Tabla 70).

Tabla 69. Relación entre hallazgos ecocardiográficos y tipo de prótesis

ECOCARDIOGRAMA	METALICA	BIOLÓGICA	p
Hallazgos diagnósticos	186 (87.3%)	127 (92.7%)	0.10
Vegetaciones	127 (59.6%)	85 (62%)	0.57
Complic. paravalvulares	125 (58,7%)	90 (65.7%)	0.20

Tabla 70. Relación entre complicaciones y tipo de prótesis

COMPLICACIONES	METÁLICA	BIOLÓGICA	p
Absceso	30 (14.1%)	37 (26.6%)	0.003
Pseudoaneurisma	5 (2.3%)	10 (7.3%)	0.028
Fistula	13 (6.1%)	6 (4.4 %)	0.46
Rotura/ perforacion	3 (1.4%)	7 (5.1%)	0.045
Dehiscencia/disfuncion	91 (42.7%)	60 (43.8 %)	0.93

Cuando analizamos los hallazgos y complicaciones ecocardiográficas por tipo de endocarditis, vemos como, excepto las vegetaciones, todas las complicaciones valvulares son más frecuentes en la EPP que en la EPT.

En lo referente al análisis según el tipo de prótesis, como era de esperar, las vegetaciones fueron más frecuentes en las válvulas biológicas, también lo fueron las complicaciones paravalvulares, aunque estos datos no tuvieron significación estadística.

Para conocer el comportamiento de los microorganismos en la endocarditis protésica en cuanto a su capacidad para formar vegetaciones o para formar complicaciones paravalvulares (abscesos, fistulas, pseudoaneurismas o dehiscencias de prótesis) analizamos la relación entre las distintas etiologías y los hallazgos ecocardiográficos. En la tabla 71 encontramos la relación entre la presencia de vegetaciones y la etiología.

Tabla 71. Relación entre presencia de vegetaciones y etiología

VEGETACIÓN	Nº casos con vegetación (%)	p
<i>S. aureus</i>	33 (73.3%)	0.08
SCN	71 (59.7%)	0.629
<i>Staphylococcus spp</i>	104 (63.4%)	0.481
<i>S. viridans</i>	24 (58.5%)	0.686
<i>Enterococcus spp</i>	32 (61.5%)	0.986
Otros <i>Streptococcus spp</i>	7 (53.8%)	0.574
BGN	5 (71.4%)	0.711
<i>Coxiella burnetti</i>	4 (36.4%)	0.083
Hongos	10 (100%)	0.011
HACEK	3 (50%)	0.562

La única etiología que se relacionó de manera significativa con la presencia de vegetaciones fue la fúngica, el 100% de los hongos se presentaron con vegetaciones. En cuanto al desarrollo de complicaciones lo encontramos en la tabla 72.

Tabla 72. Relación entre complicaciones paravalvulares y etiología

COMPLICACION PARAVALVULAR	Nº casos con complicación (%)	p
<i>S. aureus</i>	27 (57.8%)	0.678
SCN	90 (75.6%)	0.0001
<i>Staphylococcus spp</i>	116 (70.7%)	0.0001
<i>S. viridans</i>	24 (58.5%)	0.773
<i>Enterococcus spp</i>	52 (40,4%)	0.001
Otros <i>Streptococcus spp</i>	6 (46.2%)	0.277
BGN	4 (57.1%)	0.850
<i>Coxiella burnetti</i>	6 (54.5%)	0.676
Hongos	5 (50%)	0.486
HACEK	0	0.002

5.7 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Recibieron tratamiento antimicrobiano 364 pacientes (99.2%) no recibéndolo sólo 3 (0.8%), uno por ser diagnosticado en autopsia, otro por ser diagnosticado intraoperatoriamente y fallecer en quirófano y el tercero por ingresar desde consulta externa y fallecer antes de iniciar tratamiento antibiótico.

Por razones diversas, sólo el 47.3% de los tratamientos se adaptaron a las guías de práctica clínica ya que hubo más de 46 combinaciones distintas de antimicrobianos y debido a que 68 pacientes precisaron un cambio de tratamiento (por toxicidad o por falta de efectividad).

Ante la imposibilidad de analizar todas las combinaciones y con el fin de extraer conclusiones en este terreno, nos decidimos a analizar sólo tres microorganismos

concretos: *S. aureus*, SCN y *Enterococcus faecalis*. Las razones de esta elección son principalmente dos: por un lado son los patógenos más frecuentes, por lo que el tamaño muestral nos puede permitir sacar conclusiones válidas y por otro porque son los microorganismos cuyo tratamiento difiere más en endocarditis protésica con respecto a endocarditis nativas.

5.7.1 Tratamiento antibiótico *Staphylococcus spp*: De los 165 casos de endocarditis protésicas estafilocócicas de la serie, se seleccionaron para el análisis 106 casos: Aquellos que realizaron monoterapia con Vancomicina o Cloxacilina, los que realizaron biterapia con Vancomicina o cloxacilina + gentamicina o rifampicina y los que realizaron triple terapia con Vancomicina o cloxacilina + gentamicina + rifampicina. También fueron descartados aquellos pacientes que no tuvieron el antibiótico el tiempo estipulado en las guías clínicas (2 semanas para el aminoglucósido o 4-6 semanas para la rifampicina) salvo que se interrumpiera por efectos secundarios.

Los tratamientos prescritos por los médicos responsables en sus distintas combinaciones podemos verlos en la tabla 73.

Tabla 73. Tipo de terapia antimicrobiana y combinaciones utilizadas

TIPO DE TRATAMIENTO	COMBINACIONES	TOTAL (%)
Monoterapia	Cloxacilina 4 casos Vancomicina 8 casos	12 (11.3%)
Biterapia	Cloxac+Gentam 14 Cloxac+Rifamp 1 Vancom+Gentam 27 Vancom + Rifamp 9	51 (48.1%)
Triple terapia	Vancom + Rifamp + Gentam 33 Cloxac+ Rifamp + Gentam 10	43 (40.6%)

El análisis entre las combinaciones de biterapia o triple terapia no demostró diferencias entre ellas, quizá como consecuencia del reducido número de casos en algún brazo de tratamiento.

La tasa de mortalidad en función del uso de monoterapia, biterapia o triple terapia se muestra en la Tabla 74.

Tabla 74. Relación entre tipo de terapia antimicrobiana y mortalidad

TIPO DE TERAPIA	TOTAL (%)*	p
Monoterapia	24 (85.7 %)	0.031
Biterapia	19 (50%)	0.318
Triple terapia	22 (55%)	0.685

*% referido a cada tipo de terapia

Los tres grupos eran homogéneos en las variables más relevantes como se demuestra en la tabla 75.

Tabla 75: Características generales de los tres grupos de terapia antimicrobiana

CARACTERÍSTICAS	Monoterapia	Biterapia	Triple terapia	p
Edad media	63.5 ± 11.35	59.0 ± 14.9	59 ± 11.9	0.530
Charlson por edad	3.85 ± 2.9	3.65 ± 2.7	4.11 ± 3.2	0.749
Embolismos	15.4%	17.3%	13.6%	0.885
Complicacion paravalvular	41.7%	42.6%	28.9%	0.409
Insuficiencia cardiaca y/o EAP	61.5%	61.5%	73.8	0.423
Sepsis grave y/o shock	30.8%	26.9%	29.5%	0.957
Tratamiento quirúrgico	53.8%	51.9%	63.6%	0.499

Dado que poseíamos un número considerable de casos llevamos a cabo un análisis univariante, que se expone en la tabla 76 donde apreciamos las variables que

alcanzaron significación estadística y posteriormente uno multivariante (Tabla 77) para ver la relación de los distintos factores con la mortalidad en esta serie de endocarditis protésicas estafilocócicas tratadas con monoterapia, biterapia o triple terapia.

Tabla 76. Variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariante.

VARIABLES	p
Sepsis grave/shock séptico	0.03
Monoterapia	0.046
Retraso en la Cirugía	0.03
Insuficiencia renal aguda	0.05
Charlson ajustado edad	0.05
EuroSCORE log	0.0001

Tabla 77. Factores relacionados con la mortalidad en el análisis multivariante

VARIABLES	p, OR e Intervalo de confianza
Monoterapia	p= 0.038, OR 6.8 (IC 95% 1.1-41.5)
EuroSCORE log	p= 0.0001, OR 1.07 (IC 95% 1.04-1.108)

5.7.2. Tratamiento antibiótico *Enterococcus faecalis*: De los 50 *Enterococcus faecalis* de la serie sólo 10 fueron tratados con la pauta recomendada en las guías y consensos de tratamiento (Ampicilina + gentamicina 4-6 semanas), 14 con la pauta alternativa de dos betalactámicos (Ampicilina + ceftriaxona 4-6 semanas) recomendada en caso de resistencia a aminoglucósidos y el resto con pautas distintas: bien con otros fármacos o bien con menor tiempo de aminoglucósidos (Tabla 78).

Tabla 78. Tratamiento antimicrobiano en endocarditis protésica por *E. faecalis*

TRATAMIENTO	Nº casos	%
Ampicilina + Gentamicina	10	20 %
Ampicilina + Ceftriaxona	14	28 %
Otras pautas	26	52 %

Se realizó un análisis para ver la homogeneidad de ambos grupos (tabla 79)

Tabla 79. Características basales de los grupos terapéuticos en endocarditis protésica por *E. faecalis*

CARACTERÍSTICAS	Ampicilina Gentamicina	Ampicilina Ceftriaxona	p
Edad media	68.4±10.1	72±8.2	0.347
Charlson por edad	2.1±1.9	2.8±2.3	0.453
Embolismos	30%	14.3%	0.332
Complicacion paravalvular	40%	42.9%	0.611
Insuficiencia cardiaca y/o EAP	30%	64.3%	0.107
Sepsis grave y/o shock	10%	14.3%	0.629
EuroSCORE log	21.4±14.7	49±25.1	0.012
Tratamiento quirúrgico	30%	28.6%	0.643

Al comparar el tratamiento de ampicilina + gentamicina con ampicilina + ceftriaxona observamos que el fallo renal por antibioterapia era más frecuente en el grupo de los aminoglucósidos: 6 casos frente a ninguno (60% vs 0%, **p=0.002**) siendo la mortalidad similar (20% vs 35.7%, p=0.357) a pesar del que los pacientes del grupo de los dos betalactámicos tenían una mayor edad mayor y un mayor EuroSCORE log.

5.8 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

5.8.1 EuroSCORE: Con el fin de calcular el riesgo quirúrgico, el EuroSCORE se realizó en 304 casos, independientemente de si finalmente eran intervenidos quirúrgicamente. En la tabla 80 podemos ver el EuroSCORE aditivo, el EuroSCORE logístico y el EuroSCORE II de los pacientes independientemente que se intervinieran o no. Decir que el EuroSCORE II sólo está realizado en 66 pacientes por ser de 2011 y

no poder realizarse de manera retrospectiva al resto de la serie, es un score similar al EuroSCORE log ya que también estima el riesgo de mortalidad quirúrgica en porcentaje.

Tabla 80. Tipos de EuroSCORE en el global de la serie y en pacientes intervenidos quirúrgicamente

EUROSCORE	RESULTADOS x±DS (rango)
EuroSCORE global n=304	12.4±6.24 (3-88)
EuroSCORE log global n=304	34.4±22.7 (0.17-96.3)
EuroSCORE en cirugía n=165	11.8±3.8 (5-37)
EuroSCORE log en cirugía n=165	32±20.2 (4-96.3)
Euroscore II n=66	16.1±15.6 (2.74)

Si nos basamos en el EuroSCORE log, vemos que la serie en global presentaba un gran riesgo quirúrgico: una media de riesgo de mortalidad de aproximadamente el 34%, pero es que los pacientes que finalmente se intervinieron quirúrgicamente también presentaban un riesgo alto (aproximadamente un 32%) no siendo eso obstáculo para la intervención.

5.8.2 Indicación de cirugía: Basándonos en las guías de práctica clínica 255 pacientes (70.4%) tenían indicación de cirugía. No todos los pacientes se presentaron en sesión médico quirúrgica (patologías de base muy avanzadas como demencias, neoplasias o grandes comorbilidades) ni todos los que se presentaron fueron intervenidos. En la tabla 81 se muestra un resumen de estas decisiones, Dado que esta variable sólo se recoge desde 2008, los datos en relación a las decisiones tomadas en sesión médico-quirúrgica están referidos a 114 pacientes.

Tabla 81. Sesión médico-quirúrgica y cirugía

		Se realizó cirugía		
		NO	SI	
Presentados en sesión médico-quirúrgica	NO	11	0	11 (9.7%)
	SI	38	65	104 (91.3%)
		49 (42.9%)	65 (57.1%)	114

De los 38 pacientes presentados en sesión médico-quirúrgica y que finalmente no se intervinieron, fallecieron 15 (39.5%) y sobrevivieron 23 (60.5%). De estos últimos 10 no tenían indicación quirúrgica. por tanto realmente 13 (34.2%) de los pacientes con indicación quirúrgica presentados y rechazados en sesión médico-quirúrgica sobrevivieron.

En cuanto a la demora quirúrgica desde que los pacientes se presentaban en sesión médico-quirúrgica y eran intervenidos fue de 3.9 ± 5.59 días. La realización o no de cirugía y el tiempo quirúrgico se encuentra en la tabla 82.

Tabla 82. Cirugía cardiaca en la serie

CIRUGÍA	Nº Casos	%
No cirugía	187	50.9 %
Cirugía en ingreso	166	45.3 %
Cirugía diferida tras el alta	14	3.8 %
	367	100%

Las distintas variables relacionadas con la adecuación de la cirugía están recogidas en la tabla 83.

Tabla 83. Variables relacionadas con la adecuación de la cirugía

CIRUGÍA	Nº Casos	%
No necesaria	102	27.8 %
Realizada sin demora	155	42.2 %
Realizada con demora	23	6.3 %
Propuesta pero no realizada	36	9.8 %
Propuestos de manera diferida	6	1.6 %
No planteada	45	12.3 %
	367	100%

5.8.3 Indicaciones por las que se realizó cirugía cardiaca: Las indicaciones por las cuales el paciente debía ser intervenido se recogieron en todos los casos de la serie independientemente de que se operara o no.

- Indicaciones en la serie general: La causas más frecuentes de indicación quirúrgica fueron la insuficiencia cardiaca (64.5%) y la invasión perivalvular (61%). El resto de indicaciones se muestra en la Tabla 84.

Tabla 84. Indicaciones de cirugía en la serie completa

INDICACIONES	Número	%
Insuficiencia Cardiaca	130	64.5 %
Invasión perivalvular	224	61 %
Características del agente etiológico	59	16.1 %
Regurgitación severa	87	23.7 %
Persistencia de sepsis	40	10.9 %
Embolia	16	4.4 %
Recidiva de endocarditis	4	1.1 %
Otras causas	23	6.3 %

- Indicaciones de los pacientes intervenidos: Ningún paciente se intervino por el simple hecho de ser una endocarditis protésica. De los intervenidos quirúrgicamente sólo un 25% tenía un único motivo para ser operado (además de ser una endocarditis protésica) y por lo tanto casi todos los pacientes intervenidos presentaban varios motivos por los que ser operados. La media de causas que justificaban la cirugía en los 180 pacientes intervenidos fue de 3.0 ± 0.8 . Las indicaciones por las que se intervinieron podemos encontrarlas en la tabla 85.

Tabla 85. Indicaciones de cirugía en los pacientes intervenidos

INDICACIONES	Número	%
Invasión perivalvular	151	83.9 %
Endocarditis protésica precoz	93	51.7 %
Endocarditis protésica tardía	88	48.9 %
Insuficiencia Cardíaca	87	48.3 %
Regurgitación severa	60	33.3 %
Microorganismo agresivo	31	17.2 %
Persistencia de sepsis	30	16.7 %
Otras causas	14	7.8 %
Embolia	8	4.4 %
Recidiva de endocarditis	4	2.2 %

Excepto en lo que respecta a la existencia embolismos de repetición y etiología por microorganismo de alta virulencia, en general hubo significativamente más pacientes intervenidos que no intervenidos para las distintas indicaciones actualmente internacionales aceptadas (Tabla 86).

Tabla 86. Relación entre indicación quirúrgica y porcentaje de intervenidos

INDICACIÓN	Cirugía Si	Cirugía No	p
Insuficiencia Cardíaca	64.5%	35.5%	0.0001
Invasión perivalvular	65.4%	34.6%	0.0001
Endocarditis protésica tardía	37.3%	62.7%	0.0001
Endocarditis protésica precoz	60.1%	39.9%	0.0001
Microorganismo agresivo	50.9%	49.1%	0.525
Regurgitación severa	67.9%	32.1%	0.0001
Persistencia de sepsis	75%	25%	0.0001
Embolia	50%	50%	0.807
Recidiva de endocarditis	100%	0%	0.033

5.8.4 Complicaciones de la cirugía: De los 180 casos que se intervinieron 85 (47.2%) desarrollaron una o más complicaciones, estas complicaciones pueden observarse en la tabla 87.

Tabla 87. Complicaciones secundarias a la cirugía

COMPLICACIONES	Número	%
Fracaso hemodinámico	49	27.3 %
Fracaso renal	33	18.4 %
Bloqueo cardíaco	16	8.9 %
Neumonía nosocomial	12	6.7 %
Sangrado lecho quirúrgico	10	5.5 %
Polineuropatía	7	3.9 %
Infección lecho quirúrgico	5	2.8 %
Sepsis por catéter	5	2.8 %
Shock cardiogénico	4	2.2 %
Ictus	4	2.2 %
Fracaso multiorgánico	4	2.2 %
Otras	5	2.7 %

La complicación más frecuente fue el fracaso hemodinámico producido por insuficiencia cardiaca tras la cirugía bien por fallo de bomba, por nueva dehiscencia de prótesis, por taponamiento cardiaco... La segunda complicación más frecuente fue la insuficiencia renal en parte debida a la hipoperfusión durante la cirugía y a la frecuente insuficiencia cardiaca posterior a la cirugía. En cuanto a las complicaciones denominadas como “Otras” destacar 2 casos de sepsis persistente a pesar de cirugía y un síndrome de distress respiratorio del adulto.

5.8.5 Motivos para no intervenir al paciente: Esta variable se introdujo a partir de 2008, motivo por el cual solo es analizable en 111 pacientes. En la tabla 88 se detallan los distintos motivos por lo que los pacientes no se operaron. Algunos pacientes presentaron más de una causa.

Tabla 88. Motivos para no intervenir a los pacientes (n=111)

CAUSAS NO CIRUGÍA	Número	%
Cirujano rehúsa	25	22.5 %
Mal pronóstico quirúrgico**	30	27 %
Mal pronóstico por enfermedad de base*	12	10.8 %
Embolismo cerebral	7	8.2 %
Paciente o familia rehúsa	4	3.6 %
Inestabilidad hemodinámica	3	2.7 %
Hemorragia	2	1.8 %
Otros motivos	7	8.2 %

*Demencia avanzada, cirrosis, neoplasia... ** Euroscore elevado

5.8.6 Cirugía y mortalidad: Se intervinieron un total de 180 pacientes de los cuales fallecieron 87 pacientes (48.2%) lo que nos da una idea de la alta mortalidad de esta entidad independientemente de que se aplique un tratamiento quirúrgico o no.

- Relación de la decisión quirúrgica con la mortalidad: Se llevó a cabo el análisis respecto a la decisión que se tomó en la sesión médico-quirúrgica o por parte del médico responsable con la mortalidad durante el ingreso (Tabla 89).

Tabla 89. Relación entre decisión quirúrgica y mortalidad intrahospitalaria

DECISIÓN QUIRURGICA	Vivo	Exitus	p
No necesaria (n=102)	88.2 %	11.8 %	0.0001
Intervenidos sin demora (n=155)	60 %	40 %	0.7
Intervenidos con demora (n=23)	34.7%	65.3 %	0.008
No planteada por circunstancias del paciente (n=45)	22.2 %	77.8%	0.0001
Cirugía diferida al alta (n=6)	100 %	0 %	0.047
Propuesta pero no realizada (n=36)	44.4 %	55.5 %	0.035

En la tabla 90 se relacionaron las distintas decisiones quirúrgicas con la mortalidad tardía.

Tabla 90. Relación entre decisión quirúrgica y mortalidad tardía (intrahospitalaria + seguimiento)

DECISIÓN QUIRURGICA	vivo	exitus	p
No necesaria (n=102)	84.3 %	15.7 %	0.0001
Intervenidos sin demora (n=155)	54.8 %	45.2%	0.8
Intervenidos con demora (n=23)	30.4 %	69.6 %	0.012
No planteada por circunstancias del paciente (n=45)	15.6 %	84.4 %	0.0001
Cirugía diferida al alta (n=6)	83.3 %	16.7 %	0.168
Propuesta pero no realizada (n=36)	38.9 %	61.1 %	0.034

No existen grandes cambios en los resultados en relación a la decisión quirúrgica y la mortalidad si analizamos la mortalidad intrahospitalaria o la mortalidad incluyendo el seguimiento al año.

5.8.7 Tratamiento médico-quirúrgico vs tratamiento médico y su relación con la mortalidad: De los 367 casos totales de la serie se intervinieron 180 (49%) siendo el resto tratados sólo con tratamiento médico. La mortalidad en el grupo médico-quirúrgico fue del 48.2% frente al 41.2% en el grupo médico. Aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0.151$) es necesario resaltar que ambos grupos no fueron homogéneos (Tabla 91).

Tabla 91. Comparación entre grupo con tratamiento médico y grupo con tratamiento médico-quirúrgico

CARACTERÍSTICAS	Médico	Quirúrgico	p
Edad	64.9±13.6	58.8±13.4	0.0001
Charlson	1.96±1.8	1.27±1.5	0.0001
EuroSCORE log	38.3±25	32.8±20.4	0.038
<i>S. aureus</i>	52.3 %	47.7 %	0.921
SCN	43.2 %	58.8 %	0.009
<i>Staphylococcus spp</i>	45.7 %	54.3 %	0.011
<i>S. viridans</i>	61.5 %	38.5 %	0.256
Complicaciones paravalvulares	33.8 %	66.2 %	0.0001
ICC	41.8 %	58.2 %	0.0001
Sepsis	45.1 %	54.9 %	0.079
Insuficiencia renal	50 %	50 %	0.381
Embolismos	62.2 %	37.8 %	0.031

Los pacientes que fueron tratados sólo con antimicrobianos presentaron mayor edad, mayor comorbilidad (índice de Charlson más elevado) y mayor riesgo quirúrgico (mayor EuroSCORE).

En cuanto a las complicaciones, la afectación paravalvular y la insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes en el grupo que recibió cirugía y los embolismos en el grupo de tratamiento médico (esta complicación fue un motivo de rechazo de cirugía en ocasiones). En lo referente a las complicaciones en los pacientes sometidos a tratamiento médico fallecieron más aquellos con complicaciones paravalvulares e ICC (Tabla 92).

Tabla 92. Relación entre tratamiento médico y supervivencia

TRATAMIENTO MEDICO	Vivos	Exitus	p
Complicaciones paravalvulares	35.7 %	64.3 %	0.028
ICC	27.1 %	72.9 %	0.030
Sepsis	25 %	75 %	0.467
Insuficiencia renal	43.1 %	56.9 %	0.881
Embolismos	25 %	75 %	0.467

5.8.8 Cirugía o tratamiento médico en endocarditis protésica por *S aureus*:

La mortalidad en la endocarditis protésica por *S. aureus* resultó elevada, fue del 58.7% frente al 42.2% del resto de etiologías (**p=0.037**). Dada la alta mortalidad de este microorganismo quisimos saber si existía un subgrupo dentro de las endocarditis protésicas por este microorganismo que no precisara cirugía o si por el contrario era necesaria recurrir a la cirugía cardiaca siempre. Realizamos una comparación entre el grupo que se intervino quirúrgicamente (n=24) y el que no se intervino (n=23) para ver si eran homogéneos (Tabla 93).

Tabla 93. Comparativa entre grupos con tratamiento médico y quirúrgico en endocarditis protésica por *S. aureus*.

CARACTERÍSTICAS	Médico	Quirúrgico	p
Edad	60.6±13.8	60.1±14	0.9
Charlson	2.35±1.6	0.87±1.1	0.001
EuroSCORE log	36.4±21.5	36.7±25.2	0.95
<i>S. aureus</i> RM	17.6 %	11.1 %	0.581
Complicaciones paravalvulares	36.8 %	78.3 %	0.004
ICC	52.2%	65.2 %	0.369
Sepsis	47.8 %	50 %	0.952
Insuficiencia renal	43.5 %	45.8 %	0.973
Embolismos	39.1 %	30.4 %	0.536
Mortalidad	52.2%	65.2 %	0.369

Ambos grupos fueron homogéneos salvo en la presencia de comorbilidades, más frecuentes en el grupo médico, y en la presencia de complicaciones paravalvulares, más frecuentes en el grupo del tratamiento médico-quirúrgico. Aunque sin alcanzar significación estadística, la mortalidad fue mayor en el tratamiento médico-quirúrgico (52.2% vs 65.2%, p=0.369)

Dentro del grupo de tratamiento médico existían dos grupos, aquellos que no se intervinieron porque no era necesaria la cirugía (n=5) y aquellos que no se intervinieron porque o bien fueron rechazados en sesión médico-quirúrgica (n=8) o bien porque el médico responsable no planteó la cirugía (n=10) por las comorbilidades o el alto riesgo quirúrgico. Si comparamos la mortalidad de aquellos que no se intervinieron porque no era preciso por ausencia de complicaciones (grupo “no precisa cirugía”) integrado por 5 pacientes, con los rechazados y los no presentados (“grupo rechazados”) con 18

pacientes observamos una mortalidad en el grupo “no precisa cirugía” del 0% frente a una mortalidad del 66.7% en el grupo “rechazados” (**p=0.014**).

La principal diferencia entre los pacientes tratados con tratamiento médico y los pacientes con tratamiento médico-quirúrgico fue el índice de Charlson y la presencia de complicaciones paravalvulares, se realizó un análisis con estas dos variables y el resto de complicaciones para conocer su relación con la mortalidad pero salvo la insuficiencia renal que se relacionó de manera significativa con mayor exitus, no existieron diferencias con respecto a otras complicaciones de la endocarditis protésica por *S. aureus* (Tabla 94).

Tabla 94. Charlson, complicaciones y relación con la mortalidad en *S. aureus*

	Vivos	Exitus	p
Charlson	1.84±1.9	1.44±1.5	0.230
Complicaciones paravalvulares	38.5 %	61.5 %	0.550
ICC	40.7 %	59.3 %	0.926
Sepsis	36.4 %	63.6 %	0.515
Insuficiencia renal	25 %	75 %	0.049
Embolismos	43.8 %	58.7 %	0.806

5.8.9 Cirugía o tratamiento médico en endocarditis protésica por SCN: La mortalidad por SCN también fue alta y estadísticamente significativa con respecto al resto de la serie (55% vs 45%, **p=0.0001**). Ante este hallazgo, el hecho de que este microorganismo como hemos visto a lo largo de este trabajo se asocia con complicaciones de manera significativamente estadística (Insuficiencia cardiaca, bloqueos de la conducción y complicaciones paravalvulares), que es el patógeno más frecuente en nuestra cohorte y la escasez de datos publicados en la literatura en relación

a la endocarditis protésica decidimos también analizar qué tratamiento podía ser el más recomendable en esta entidad, para ello y al igual que en el apartado anterior con el *S. aureus*, realizamos dos grupos con el fin de compararlos, aquellos que fueron tratados con tratamiento médico y aquellos que fueron tratados con tratamiento médico-quirúrgico (Tabla 95).

Tabla 95. Comparativa entre grupo médico y grupo médico-quirúrgico

CARACTERÍSTICAS	Médico	Quirúrgico	p
Edad	67.7±11.4	58.8±12.7	0.0001
Charlson	2.1±1.6	1.47±1.6	0.047
EuroSCORE log	48.4±26.2	34.5±20.1	0.003
<i>SCN RM</i>	72.7 %	27.3 %	0.001
Complicaciones paravalvulares	34.4 %	65.6 %	0.001
ICC	35.6%	64.4 %	0.05
Sepsis	44.4%	55.6 %	0.778
Insuficiencia renal	41.7 %	58.3 %	0.88
Embolismos	53.3 %	46.7 %	0.166
Mortalidad	44 %	56 %	0.668

Como puede apreciarse, el grupo que recibió tratamiento exclusivamente antibiótico tenía mayor edad, mayor comorbilidad asociada, un mayor riesgo quirúrgico y una tasa superior de resistencia a metilina.

Dado que existían diferencias importantes en ambos grupos analizamos si esas diferencias “per se” se relacionaban con la mortalidad y que el pronóstico del paciente estuviera más relación a como se distribuían las complicaciones entre ambos grupos que al tratamiento elegido (Tabla 96).

Tabla 96. Relación entre edad, Charlson, EuroSCORE y complicaciones con pronóstico en endocarditis protésica por SCN

CARACTERÍSTICAS	Vivos	Exitus	p
Edad	60.2±13.4	64.1±12.4	0.107
Charlson	1.5±1.6	1.9±1.8	0.214
EuroSCORE log	25.7±15.1	47.2±23.8	0.0001
<i>SCN RM</i>	31.8 %	68.2 %	0.694
Complicaciones paravalvulares	30 %	70 %	0.002
ICC	20.5 %	79.5 %	0.0001
Sepsis	5.6%	94.4 %	0.0001
Insuficiencia renal	29.2 %	70.8 %	0.124
Embolismos	33.3%	66.7 %	0.585

Las características de los pacientes que fallecieron fue un elevado EuroSCORE, la presencia de complicaciones paravalvulares, de insuficiencia cardiaca y de sepsis.

Dado que estas tres complicaciones están relacionadas con la mortalidad las analizamos independientemente en relación con el tratamiento médico o quirúrgico recibido.

1. Relación entre tipo de tratamiento y presencia de complicaciones paravalvulares: Los hallazgos encontrados se encuentran en la tabla 97. Aquellos pacientes que presentaron complicaciones paravalvulares y se optó por el tratamiento médico fallecieron más de manera estadísticamente significativa (**p=0.045**).

Tabla 97. Relación entre tipo de tratamiento y complicaciones paravalvulares en SCN

TIPO DE TRATAMIENTO	Vivo/exitus	p
Médico CON comp. paravalvulares	Vivo: 3 (9.7%) Exitus: 28 (90.3%)	0.0001
Quirúrgico CON comp. paravalvulares	Vivo: 24 (40.7 %) Exitus: 35 (59.3 %)	0.52
Médico SIN comp. paravalvulares	Vivo: 15 (75%) Exitus: 5 (25%)	0.045
Quirúrgico SIN comp. paravalvulares	Vivo: 3 (30%) Exitus: 7 (70%)	0.002

2. Relación entre tipo de tratamiento y presencia de insuficiencia cardiaca:

Podemos observarla en la tabla 98.

Tabla 98. Relación entre tipo de tratamiento en SCN

TIPO DE TRATAMIENTO	Vivo/exitus	p
Médico CON Insuf. cardiaca	Vivo: 1 (5.9%) Exitus: 16 (94.1%)	0.0001
Quirúrgico CON insuf. cardiaca	Vivo: 17 (50 %) Exitus: 17 (50 %)	0.722
Médico SIN insuf. cardiaca	Vivo: 20 (58.8%) Exitus: 14 (41.2%)	0.338
Quirúrgico SIN insuf. cardiacaca	Vivo: 16 (45.7%) Exitus: 19 (54.3%)	0.276

Vemos como en los pacientes con endocarditis protésica que realizan tratamiento médico y presentan insuficiencia cardiaca la mortalidad es muy alta. En los pacientes sin insuficiencia cardiaca la mortalidad en los que se optaba por tratamiento médico o quirúrgico fue similar.

3. Relación entre tipo de tratamiento y sepsis: Los hallazgos de esta relación se hallan en la tabla 99.

Tabla 99. Relación entre tipo de tratamiento y sepsis en SCN

TIPO DE TRATAMIENTO	Vivo/exitus	p
Médico CON sepsis	Vivo: 0 (0%) Exitus: 5 (100%)	0.148
Quirúrgico CON sepsis	Vivo: 0 (0%) Exitus: 10 (100%)	0.005
Médico SIN sepsis	Vivo: 18 (39.1%) Exitus: 28 (60.9%)	0.496
Quirúrgico SIN sepsis	Vivo: 32 (54.2%) Exitus: 27 (45.8%)	0.383

La presencia de sepsis grave condicionó de forma clara el pronóstico independientemente de que el paciente fuera o no intervenido quirúrgicamente.

5.9 SEGUIMIENTO

Doscientos veintitrés pacientes (60.7%) fueron dados de alta y 144 (39.3%) fallecieron durante el ingreso hospitalario. Durante el seguimiento, se produjeron 10 recidivas (2.7%). Los resultados tras completar el seguimiento se encuentran en la tabla 100.

Tabla 100. Resultado final tras el seguimiento

FINAL TRAS SEGUIMIENTO	Nº	%
Curados	192	52.4 %
Exitus relacionado con endocarditis	155	42.2 %
Exitus no relacionado con endocarditis	10	2.7 %
Pérdidas de seguimiento	10	2.7 %

5.9.1 Recidivas: A lo largo del seguimiento 10 pacientes (2.7%) sufrieron una recidiva. Las características generales de los pacientes con recidiva se muestran en la tabla 101.

Tabla 101. Características generales de las recidivas

CARACTERÍSTICAS	nº	% GLOBAL	p
Tipo de endocarditis			
<i>Precoz</i>	4	2.6%	0.74
<i>Tardía</i>	6	2.7 %	
Tipo válvula			
<i>Metálica</i>	6	2.8 %	0.60
<i>Biológica</i>	4	2.9 %	
Etiología			
<i>S. grupo viridans</i>	2	4.4 %	
<i>SCN</i>	3	2.5 %	
<i>S aureus</i>	1	2.1 %	
<i>Coxiella burnetti</i>	1	9 %	
<i>Lactococcus lactis</i>	1	50%	
<i>Candida albicans Polimicrobiana</i>	1	20 %	
	1	25 %	

Tratamiento según guías clínicas			
<i>Si</i>	5	2%	0.649
<i>No</i>	5	1.8%	
Cirugía en el primer episodio			
<i>Si</i>	5	3%	0.76
<i>No</i>	5	2.5%	
Cirugía en la recidiva			
<i>Si</i>	4		
<i>No</i>	6		
Final recidiva			
<i>Vivos</i>	3	1.5 %	0.09
<i>Exitus</i>	7	4.3 %	

No encontramos ninguna causa aparente de las recidivas, éstas parecen ser independientes del tipo de endocarditis, del tipo de prótesis, del tipo de microorganismo, si se ha tratado según las guías clínicas o si se intervino en el ingreso previo, lo que si es cierto es que una vez que se produce la mortalidad es muy alta (70%). Es importante destacar que 5 cultivos valvulares en las recidivas eran positivos en el primer episodio aunque esto no resulto estadísticamente significativo, ya que del total de la serie sólo el 6.7% de los cultivos positivos valvulares presentaron recidiva posterior ($p=0.233$).

5.10 FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD

Se analizaron los factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria (mortalidad precoz) y con la mortalidad hasta el final del seguimiento (mortalidad tardía). Aunque se analizaron como posibles factores 87 variables, solo expondremos aquellas más representativas.

5.10.1 Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria

(mortalidad precoz): Las variables más representativas y/o las que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante las encontramos en la tabla 102.

Tabla 102. Variables más representativas y/o con significación estadística en el análisis univariante de factores relacionados con la mortalidad precoz.

VARIABLE		Vivos n=223 (%)	Exitus n=144 (%)	p
Sexo	- Mujer	78 (35)	55 (38.2)	0.30
	- Varon	145 (65)	89 (61.8)	
Edad	- \geq 65 años	99 (44.4)	81 (56.2)	0.01
Periodo años	- 1985- 1999	56 (25.1)	38 (26.4)	0.43
	- 2000-2013	167 (74.9)	106 (73.6)	
Tipo endocarditis	- Protésica precoz	75 (33.6)	76 (50.3)	0.0001
	- Protésica tardía	148 (66.4)	68 (47.2)	0.0001
Válvula afectada	- V. Aórtica	132 (59.2)	94 (65.3)	0.14
	- V. mitral	107 (61.1)	68 (47.2)	0.48
Tipo prótesis	- Metálica	130 (59.6)	86 (62.3)	0.34
	- Biológica	88 (40.4)	52 (37.7)	
Adquisición endocarditis	- Comunitaria	132 (59.2)	54 (37.5)	0.0001
	- Nosocomial	91 (40.8)	90 (62.5)	
Tiempo de síntomas	- < 1 semana	60 (26.9)	62 (43.1)	0.001
	- 1-2 semanas	71 (31.8)	41 (28.5)	0.28
	- 2-4 semanas	14 (6.3)	8 (5.6)	0.48
	- > 1 mes	68 (30.59)	27 (18.8)	0.008
Clínica	- Fiebre	207 (93.2)	133 (93)	0.54
	- Disnea	129 (57.8)	99 (69.2)	0.01
	- Sd constitucional	87 (41)	47 (34.6)	0.13
	- Nuevo soplo	135 (62.2)	79 (56)	0.14
	- Esplenomegalia	34 (15.3)	16 (11.4)	0.18

Complicaciones SNC	- SNC	44 (19.7)	55 (38.2)	0.0001
	- Encefalopatía	12 (5.4)	18 (12.5)	0.01
	- Ictus no hemorrágico	24 (10.8)	29 (20.1)	0.01
	- Ictus hemorrágico	3 (1.3)	5 (3.5)	0.16
	- Ictus global (isquem. y hemorrágico)	31 (13.9)	39 (27.1)	0.001
	- Hemorragia (primaria o ictus hemorrágico)	9 (4.0)	13 (9.0)	0.04
Fenómenos de Duke	- F. Vasculares Duke	54 (24.2)	49 (34)	0.02
	- F. Inmunes Duke	26 (13)	16 (12.1)	0.47
Etiología	- <i>Staphylococcus spp.</i>	74 (33.2)	92 (63.9)	0.0001
	- <i>S. aureus</i>	20 (9.0)	26 (18.1)	0.009
	- SCN	54 (24.2)	66 (45.8)	0.0001
	- <i>S. viridans</i>	37 (16.6)	5 (3.5)	0.001
	- <i>Enterococcus spp.</i>	39 (17.5)	14 (9.7)	0.02
	- Bacilos gram neg.	3 (1.3)	4 (2.8)	0.27
	- <i>C. burnetti</i>	10 (4.5)	1 (0.7)	0.03
	- Hongos	4 (1.8)	6 (4.2)	0.15
	- HACEK	6 (2.7)	0 (0.0)	0.04
	- <i>S. agalactiae</i>	3 (1.3)	2 (1.4)	0.65
- No filiado	11 (4.9)	7 (4.9)	0.59	
Complicaciones	- Fracaso renal agudo	65 (29.1)	72 (50)	0.0001
	- Sepsis grave	21 (9.4)	23 (16)	0.04
	- Shock séptico	10 (4.5)	39 (27.1)	0.0001
	- Sepsis grave + shock séptico	31 (13.9)	62 (43.1)	0.0001
	- FVI Grado II y III	64 (28.7)	37 (25.7)	0.30
	- EAP refractario	15 (6.7)	62 (43.1)	0.0001
	- FVI +EAP	79 (35.4)	99 (68.8)	0.0001
Ecocardiografía	- Vegetación	131 (58.7)	92 (65.7)	0.11
	- Complic. perivalvular	119 (53.4)	101 (72.1)	0.0001
	- Absceso	30 (13.5)	39 (27.9)	0.001
	- Pseudoaneurisma	7 (3.1)	8 (5.7)	0.17

	- Fístula	7 (3.1)	12 (8.6)	0.02
	- Rotura o perforación	7 (3.1)	4 (2.9)	0.57
	- Dehiscencia o disfunc.	89 (39.9)	64 (45.7)	0.16
Tratamiento	- Médico	220 (99,1)	140 (97.9)	0.30
	- Antibiot. según guías	76 (55.9)	24 (32)	0.001
	- Quirúrgico	92 (41.3)	74 (51.4)	0.09
Cirugía cardiaca	- No necesaria	90 (40.4)	12 (8.3)	0.0001
	- Sin demora	93 (41.7)	62 (43.1)	0.44
	- Con demora	8 (3.6)	15 (10.4)	0.009
	- IQ en ingreso con o sin demora	101 (45.3)	77 (53.5)	0.07
	- Propuesta no realizada	16 (7.2)	20 (13.9)	0.02
	- Diferida alta	6 (2.7)	0 (0.0)	0.04
	- No planteada	10 (4.5)	35 (24.3)	0.0001

Los factores asociados de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria podemos observarlos en la tabla 103.

Tabla 103. Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariante

FACTOR DE RIESGO	Coef. B	OR (IC 95%)	p
Edad ≥ 65 años	0.59	1.80 (1.07-3.04)	0.02
<i>S. aureus</i>	0.81	2.25 (1.02-4.96)	0.04
SCN	0.98	2.68 (1.52-4.74)	0.001
FVI +FVI grave	1.21	3.77 (1.94 – 5.85)	0.0001
Sepsis grave/shock séptico	1.27	3.58 (1.98 – 6.46)	0.0001
Afectación SNC	1.16	3.19 (1.75-5.78)	0.0001
Cirugía no planteada	1.39	4.02 (1.70-19.50)	0.001
Afectación perivalvular	0.54	1.71 (0.96-3.08)	0.06

5.10.2 Factores relacionados con la mortalidad al final del seguimiento

(mortalidad tardía): Durante el seguimiento fallecieron 19 pacientes por causa relacionada con la endocarditis. Las variables más representativas y/o las que alcanzaron significación estadística en relación a la mortalidad tardía en el análisis univariante las encontramos en la tabla 104.

Tabla 104. Factores relacionadas con la mortalidad al final del seguimiento

VARIABLE		Vivos n=204 (%)	Exitos n=163 (%)	p
Sexo	- Mujer	74 (36.3)	59 (36.2)	0.53
	- Varon	130 (63.7)	104 (63.8)	
Edad	- ≥ 65 años	87 (42.6)	93 (57.1)	0.004
Periodo años	- 1985- 1999	52 (55.3)	42 (44.7)	0.52
	- 2000-2013	152 (55.7)	121 (44.3)	
Tipo endocarditis	- Protésica precoz	66 (32.4)	85 (52.1)	0.0001
	- Protésica tardía	138 (67.6)	78 (47.9)	0.0001
Válvula afectada	- V. Aórtica	117 (57.4)	109 (66.9)	0.03
	- V. mitral	103 (50.5)	72 (44.2)	0.13
Tipo prótesis	- Metálica	121 (60.8)	95 (60.5)	0.52
	- Biológica	78 (39.2)	62 (39.5)	
Adquisición endocarditis	- Comunitaria	123 (60.3)	63 (38.7)	0.0001
	- Nosocomial	81 (39.7)	100 (61.3)	
Tiempo de síntomas	- < 1 semana	52 (25.5)	70 (42.9)	0.001
	- 1-2 semanas	67 (32.8)	45 (27.6)	0.16
	- 2-4 semanas	13 (6.4)	9 (5.5)	0.45
	- > 1 mes	62 (30.4)	33 (20.2)	0.01

Clínica	- Fiebre	188 (92.6)	152 (93.8)	0.40
	- Disnea	114 (55.9)	114 (70.4)	0.003
	- S constitucional	82 (42.5)	52 (33.5)	0.06
	- Nuevo soplo	122 (61.3)	92 (57.9)	0.29
	- Esplenomegalia	28 (13.8)	22 (13.8)	0.55
Complicaciones SNC	- SNC	40 (19.6)	59 (36.2)	0.001
	- Encefalopatía	10 (4.9)	20 (12.3)	0.01
	- Ictus no hemorrágico	24 (11.7)	29 (17.8)	0.06
	- Ictus hemorrágico	3 (1.4)	5 (3.0)	0.24
	- Ictus global	27 (13.2)	34 (20.8)	0.006
	- Hemorragia (primaria o ictus hemorrágico)	7 (3.4)	15 (9.2)	0.01
Fenómenos de Duke	- F. Vasculares Duke	53 (26)	50 (30.7)	0.19
	- F. Inmunes Duke	25 (13.6)	17 (11.5)	0.34
Etiología	- <i>Staphylococcus spp.</i>	64 (31.4)	102 (62.6)	0.0001
	- <i>S. aureus</i>	19 (9.3)	27 (16.6)	0.02
	- SCN	45 (22.1)	75 (46.0)	0.0001
	- <i>S. viridans</i>	35 (17.2)	7 (4.3)	0.001
	- <i>Enterococcus spp.</i>	38 (18.6)	15 (9.2)	0.007
	- Bacilos gram neg.	3 (1.5)	4 (2.5)	0.37
	- <i>C. burnetti</i>	9 (4.4)	2 (1.2)	0.06
	- Hongos	4 (2.0)	6 (3.7)	0.24
	- HACEK	6 (2.9)	0 (0.0)	0.02
	- <i>S. agalactiae</i>	2 (1.0)	3 (1.8)	0.39
- No filiado	11 (5.4)	7 (4.3)	0.40	
Complicaciones	- Fracaso renal agudo	59 (28.9)	78 (47.9)	0.0001
	- Sepsis grave	17 (8.3)	27 (16.6)	0.01
	- Shock séptico	10 (4.9)	39 (23.9)	0.0001
	- Sepsis grave + shock séptico	27 (13.2)	66 (40.5)	0.0001
	- FVI Grado II y III	55 (27.0)	46 (28.2)	0.43
	- EAP refractario	12 (5.9)	65 (39.9)	0.0001
	- FVI +EAP	67 (32.8)	111 (68.1)	0.0001

Ecocardiografía	- Vegetación	123 (60.3)	100 (62.9)	0.34
	- Complic. perivalvular	105 (51.5)	115 (72.3)	0.0001
	- Absceso	24 (11.8)	45 (28.3)	0.0001
	- Pseudoaneurisma	6 (2.9)	9 (5.7)	0.15
	- Fístula	3 (1.5)	16 (10.1)	0.0001
	- Rotura o perforación	6 (2.9)	5 (3.1)	0.57
	- Dehiscencia o disfunc.	82 (40.2)	71 (44.7)	0.22
Tratamiento	- Médico	202 (99.5)	158 (97.5)	0.12
	- Antibiot. según guías	73 (58.4)	27 (31.4)	0.001
	- Quirúrgico	85 (41.7)	81 (49.7)	0.28
Cirugía cardiaca	- No necesaria	86 (42.2)	16 (9.8)	0.0001
	- Sin demora	85 (41.7)	70 (42.9)	0.44
	- Con demora	7 (3.4)	16 (9.8)	0.01
	- IQ en ingreso con o sin demora	92 (45.1)	86 (52.8)	0.08
	- Propuesta no realizada	14 (6.9)	22 (13.5)	0.02
	- Diferida alta	5 (2.5)	1 (0.6)	0.16
	- No planteada	7 (3.4)	38 (23.3)	0.0001

Salvo excepciones, (infección de la válvula aórtica, presencia de fenómenos vasculares y etiología por *Coxiella burnetti*), los factores que se relacionaron con la mortalidad tras el seguimiento a un año fueron los mismos que los que se relacionaron con la mortalidad durante el ingreso.

El análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad tras finalizar el seguimiento lo encontramos en la tabla 105.

Tabla 105. Factores relacionados con la mortalidad tras el seguimiento en el análisis multivariante.

FACTOR DE RIESGO	Coef. B	OR (IC 95%)	p
Edad ≥ 65	0.75	2.12 (1.26 – 3.58)	0.004
<i>S. aureus</i>	0.67	1.96 (0.88 – 4.33)	0.09
SCN	1.11	3.05 (1.72 – 5.39)	0.0001
FVI +FVI grave	1.29	3.64 (2.11- 6.29)	0.0001
sepsis grave/shock séptico	1.24	3.45 (1.87 – 6.36)	0.0001
Afectación SNC	1.12	3.08 (1.68 - 5.65)	0.0001
Cirugía no planteada	1.65	5.24 (2.00 – 13.72)	0.001
Afectación perivalvular	0.63	1.89 (1.06 – 3.36)	0.03

Los factores relacionados con la mortalidad tras el seguimiento también son superponibles a los relacionados con la mortalidad intrahospitalaria, salvo que el *S. aureus* deja de estar presente ($p=0.09$) y que la afectación perivalvular que no formaba parte de los factores de mortalidad del análisis multivariante de la mortalidad precoz ($p=0.06$) sí se asocia de forma independiente a la mortalidad tardía ($p=0.03$).



DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6. DISCUSIÓN

En el momento actual, nuestra cohorte de endocarditis protésica, compuesta por 367 pacientes, es la más numerosa de España. Ni siquiera la serie del grupo GAMES (Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España), una serie multicéntrica nacional en la que participan 26 hospitales españoles y que recoge esta infección desde 2008, es superior a nuestra serie. Su publicación más reciente incluye una muestra de 1000 endocarditis, 261 de las cuales eran protésicas (127). Otros grupos con cohortes importantes en España son el del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) cuya serie sobre endocarditis protésica presentaba un total de 101 endocarditis recogidas entre 2000 y 2011 (128) o las 257 de un grupo multicéntrico que incluía 3 hospitales: el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y el Hospital de La Princesa (Madrid) (129).

En términos globales, el tamaño de nuestra cohorte solo es superado por la del grupo ICE (International Collaboration on Endocarditis), cohorte multinacional que recoge las endocarditis de 61 centros procedentes de 28 países de prácticamente todos los continentes con un total de 556 endocarditis protésicas (36).

Nuestro estudio por tanto recoge, la segunda cohorte de endocarditis protésica a nivel mundial, lo que nos ha permitido conocer datos importantes de esta entidad y analizar subgrupos, que en otras cohortes con menor número de casos no ha sido posible.

El rigor y visibilidad de esta cohorte además está avalada por numerosas publicaciones nacionales e internacionales y comunicaciones a congresos regionales, nacionales e internacionales (Anexo 1).

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES, ETIOLOGÍA Y RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS.

6.1.1 Características generales: La cohorte general presentaba 1527 endocarditis de las cuales un 24% (367 casos) eran protésicas, esta proporción entre endocarditis nativa y protésica es similar a la de otras: *P. Tornos* (21) recoge una cohorte europea de 92 centros en 25 países formada por 259 endocarditis en tres meses (Abril-Junio de 2001) de las cuales el 26% son endocarditis protésicas, en la de *D. Murdoch* del grupo ICE es del 21% (112) y la serie de Vall d'Hebron es de un 23% (128).

La distribución de casos por año fue aumentando con el paso de estos (Fig 5) aunque hay que destacar que no todos los hospitales entraron en la cohorte a la vez. Si consideramos sólo los casos a partir de 2000 cuando ya están incorporados seis hospitales y establecemos un corte temporal arbitrario de dos periodos de siete años, uno entre 2000-2006 y otro entre 2007-2013, vemos que en el primer período se registran un total de 96 endocarditis protésicas mientras que en el segundo periodo, también a lo largo de siete años, se registran 177 casos, un aumento del 84,3%, esto va en consonancia a la cada vez más frecuente cirugía de reposición valvular, la mayor longevidad de la población y las instrumentaciones las cada vez más frecuentes en pacientes portadores de prótesis cardiaca, que favorecen el desarrollo de bacteriemia y aumentan por tanto la posibilidad de padecer una endocarditis. Por otra parte, el mejor conocimiento de esta patología permite un mayor índice de sospecha y detección (22).

Dado el largo periodo que incluye la cohorte: 29 años, quisimos conocer si tanto el manejo como el comportamiento a lo largo del tiempo fue similar, realizando un análisis donde se compararon dos períodos de tiempo (1985-1999 vs 2000-2013). Si exceptuamos que en el primero hubo menor número de endocarditis (94 vs 273), que eran pacientes más jóvenes (54.4 ± 13.6 años vs 64.4 ± 13.3 años, $p=0.001$), con menor índice de Charlson ajustado a la edad (0.82 ± 1.3 vs 1.9 ± 1.8 , $p=0.0001$) y mayor afectación por *C. burnetti*, y en el segundo una mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca (23.4 vs 43.1, $p=0.001$), no existieron diferencias importantes entre ambos periodos, lo que demuestra la homogeneidad y estabilidad de los criterios usados en nuestro grupo de estudio.

Lógicamente la realización de ETE fue más frecuente en el segundo periodo (47.9% vs 82.1%, $p=0.0001$) ya que esta técnica se inició en 1997, así como la calidad de los hallazgos ecocardiográficos por la introducción de esta técnica y las mejoras tecnológicas (81.9% vs 92.6%, $p=0.003$). Llama la atención que se detectaron más complicaciones paravalvulares en el primer tramo de tiempo (69.1% vs 57.6%, $p=0.049$) a pesar de presentar peores técnicas diagnósticas.

En cuanto a la cirugía reseñar que los pacientes del primer periodo presentaban menor riesgo quirúrgico (29.2 ± 17.2 vs 36.1 ± 26.9 , $p=0.001$), que se sometieron más a cirugía (53.2% vs 42.5%, $p=0.001$) y que las decisiones en la sesión médico-quirúrgica fueron similares salvo en el caso de “cirugía propuesta pero no realizada”, que predominaron en el segundo periodo (4.3% vs 11.7%, $p=0.036$). Estas diferencias en cuanto a la cirugía entre ambos grupos podrían venir determinadas porque en el primer periodo al ser pacientes más jóvenes, con menor índice de Charlson, menor EuroSCORE y con más complicaciones paravalvulares se intervendrían más, en cambio en el segundo periodo al ser pacientes más mayores, con mayor Charlson, mayor

insuficiencia renal y mayor EuroSCORE no sólo no se intervinieron menos, sino que además fueron más rechazados para cirugía (“cirugía propuesta pero no realizada”).

La mortalidad tanto la hospitalaria (40.4% vs 38.8%) como la que se produjo en el seguimiento tras el alta hospitalaria (44.7% vs 44.3%) fue similar en ambos periodos temporales no existiendo por tanto diferencias significativas a este respecto.

Datos que nuevamente demuestran que el manejo de esta patología en nuestra cohorte fue similar independientemente al paso del tiempo, con parecido cumplimiento de las guías clínicas

La proporción entre EPP y EPT y la afectación valvular según la localización también fue similar a otras series de la literatura (Tabla 106).

Tabla 106. Tipo de endocarditis protésica y localización en distintas series

	SAEI n= 367	Vall d’Hebron (128) n=101	<i>S. Calderwood</i> (51) n=116	<i>G. Habib</i> (110) n=104
Protésica Precoz	151 (41.1%)	66 (34.6%)	72 (62%)	20 (19.2 %)
Protésica Tardía	216 (58.9%)	35 (65.4%)	44 (37.9%)	84 (80.7%)
Aórtica	226 (61.6%)	60 (59.4 %)	69 (59.4%)	68 (65%)
Mitral	175 (47.7%)	41 (40.6 %)	59 (50.8%)	36 (35%)

No es posible comparar nuestra serie con la de la cohorte ICE porque en esta serie mundial se considera EPP aquellas que acontecen antes de los 60 días desde la

implantación, lo que hace que la proporción sea mucho mayor a favor de las EPT, además no tenían esta información (tiempo desde que se implantó la prótesis) en todos los pacientes de su cohorte, así en su serie de 556 casos sólo conocían si se trataba de una EPP o EPT en 384 (36).

En cuanto a la edad media de nuestra serie fue de 61.8 años, similar a otras cohortes como la de *N. Fernández-Hidalgo* (128) con 68.7 años, o del ICE con 65 años (36) y la de *G Habib* con 60 años (110). Las comorbilidades medidas a través del índice de Charlson en nuestra serie fue de 2.9 ± 2.1 mientras que en la cohorte de Vall d'Hebron fue de 2.0, no estando presente este dato en otras cohortes pero siendo las comorbilidades similares (Tabla 107).

Tabla 107. Comorbilidades en las distintas cohortes

COMORBILIDADES	SAEI n= 367	Vall d'Hebron (128) n= 101	ICE (36) n= 556
Diabetes mellitus	71 (19.3%)	29 (29%)	100 (18%)
Neoplasia	32 (8.7%)	8 (8%)	32 (5.8%)
Diálisis	4 (1.1%)	3 (3%)	-
Trasplante	1 (0.3 %)	2 (2%)	24 (4.3%)
VIH	1 (0.3%)	1 (1%)	-

6.1.2 Etiología:

La etiología global de la serie coincide en general con los datos de la literatura. En casi todas las cohortes *Staphylococcus spp*, figura en primer y segundo lugar en frecuencia y posteriormente *Enterococcus spp.* o *S. viridans*. Nuestra cohorte presenta la particularidad de que *Enterococcus spp* ocupan el segundo lugar aunque bien es cierto que en una proporción similar a *S. aureus* o *S. viridans*. En la tabla 107 vemos los agentes etiológicos comunicados en las distintas cohortes.

Tabla 107. Principales etiologías globales según distintas series

MICROORGANISMO	SAEI n=367	ICE (36) n=556	Vall d'Hebron (128) n=101	<i>G. Habib</i> (110) n=104
SCN	118 (32.1%)	94 (16.9%)	24 (7%)	4 (4%)
<i>Enterococcus spp</i>	53 (14.4 %)	71 (12.8%)	42 (13%)	12 (12%)
<i>S. aureus</i>	47 (12.9 %)	128 (23%)	85 (25%)	21 (20%)
<i>S. viridans</i>	45 (12.3 %)	67 (12.1)	-	12 (12%)
Otros <i>Streptococcus</i>	15 (4.0 %)	48 (8.6%)	10 (10%)	-
Bacilos gram negativos	7 (1.9 %)	9 (1.6%)	6 (2%)	-
<i>Coxiella burnetti</i>	11 (3.0 %)	-	-	2 (2%)
HACEK	6 (1.6 %)	8 (4.1%)	5 (2%)	2 (2%)
Hongos	10 (2.7 %)	-	23 (4.1%)	-
No filiada	35 (9.6 %)	62 (11.2%)	17 (5%)	-

En las series más actuales el microorganismo más frecuente es *S. aureus*, en cambio en la nuestra es SCN, esto es debido al largo período que contempla la cohorte que se inició en 1985. La etiología de la endocarditis protésica ha ido cambiando a lo largo de los años y mientras que en las series de hace 20 o 30 años el patógeno más frecuente era SCN (19, 23, 27) con el paso del tiempo *S. aureus* ha ido ganando importancia siendo el más frecuente en las series más recientes (21, 36, 110, 128).

En lo referente a *Enterococcus spp*, aunque podría llamar la atención que sea el segundo microorganismo más frecuente, esto podría deberse a la baja proporción de *S. aureus* existente en nuestra cohorte con respecto a las demás por la razón explicada previamente. En realidad el porcentaje de *Enterococcus spp* es similar al que encontramos en las series y también fue en segundo en importancia en la cohorte de Vall d'Hebron.

En cuanto a la etiología en la EPP, al igual que en la mayoría de las series publicadas en la nuestra hay predominio de SCN (*S. epidermidis* el más presente con

diferencia pero también *S. capitis*, *S. hominis*, etc...) ya que es un microorganismo con gran avidez por material protésico y formador de biofilm. Algo similar pasa con *S. aureus* de ahí también su elevada presencia, generalmente en segundo lugar en frecuencia aunque en algunas series ya ocupa el primero (110). La frecuencia de los diferentes agentes etiológicos de la EPP en distintas series se muestra en la tabla 108.

Tabla 108. Principales etiologías en endocarditis protésica precoz según diversas series

MICROORGANISMO	SAEI n=151	Cleveland Clinic (34) n=77	<i>J. Castillo</i> (130) n=35	<i>J. López</i> (129) n=71
SCN	47%	52%	30%	37%
<i>Enterococcus spp</i>	11.9 %	8%	11%	7%
<i>S. aureus</i>	11.2 %	10%	17%	24%
<i>S. viridans</i>	3.3 %	5%	6%	1%
Otros <i>Streptococcus</i>	1.4 %	-	-	1%
Bacilos gram negativos	1.4 %	3.9%	-	6%
Hongos	6.0%	13 %	-	4%
No filiada	12.5 %	2.5%	14%	16%

Merece también destacarse la presencia de la endocarditis fúngica con un porcentaje nada despreciable (6%), especialmente por el mal pronóstico que tiene esta entidad, la cual parece guardar relación con mas con fungemias por catéteres venosos o sondas durante el postoperatorio que con infección intraoperatoria.

Finalmente, nuestra tasa de EPP con etiología desconocida es similar a la comunicada por otros autores.

Es un hecho bien conocido que la etiología de la EPT se asemeja bastante a la de la endocarditis nativas, salvo por la presencia más elevada de SCN. La distribución de las principales etiologías en la EPT se encuentra en la tabla 109.

Tabla 109. Principales etiologías en endocarditis protésica tardía según diversas series

MICROORGANISMO	SAEI n=216	<i>C. Piper</i> (29) n=132	<i>J. Castillo</i> (130) n=35	<i>B. Almirante</i> (37) n=59
SCN	21.7%	21%	7%	5%
<i>Enterococcus spp</i>	16.2 %	8%	12%	13%
<i>S. aureus</i>	14.3 %	19%	19%	24%
<i>S. viridans</i>	18.5 %	15%	33%	41%
Otros <i>Streptococcus</i>	6 %	-	-	-
Bacilos gram negativos	2.3 %	-	-	8%
<i>C. burnetti</i>	5 %	-	-	-
HACEK	2.7 %	8%	-	6%
Hongos	0.4 %	5 %		2%
No filiada	7.4 %	4%	28%	7%

En general podemos decir que nuestra serie es similar en cuanto a la etiología a la que existen en la literatura aunque con las particularidades propias de cada cohorte.

6.1.3 Resistencias antimicrobianas y endocarditis nosocomial y de la comunidad: La diferenciación entre EPP y EPT a partir de los 12 meses se la debemos a los estudios de *S. Calderwood* (19) y *A. Karschmer* (24), el primero observó que SCN no sólo eran más frecuentes en los primeros doce meses desde la implantación de la válvula sino que además eran más resistentes: el 84% de SCN en su serie eran resistentes a la metilicina sin embargo sólo el 30% lo fue a partir de ese periodo. El

segundo halló algo similar con un 87% de S coagulasa negativo resistentes a meticilina en el primer año del implante valvular y un 22% una vez superado este periodo.

En nuestra serie se repite también este hecho con mayor porcentaje de resistencia a meticilina en la EPP tanto para SCN (90.4% vs 55.5%, **p=0.001**) como para *S. aureus* (21.4% vs 9.5%, **p=0.032**), datos fundamentales a la hora de enfrentarnos a una endocarditis protésica y tener que diseñar un tratamiento empírico en espera del resultado de los cultivos o ante la negatividad de los mismos.

En cuanto a la presencia de endocarditis nosocomial fue del 50.6% con un predominio lógico de la EPP (92%) ya que la endocarditis nosocomial es aquella producida en los 6 meses tras ingreso hospitalario por lo que toda EPP que se produce en los primeros seis meses entraría en esta definición. Destacar que también estuvieron más presentes los microorganismos resistentes, concretamente *Staphylococcus spp.* resistentes a la meticilina, que en las endocarditis protésicas adquiridas en la comunidad (82.9 vs 17.1%, **p=0.0001**). Estos hallazgos son similares a los comunicados por *R. Ben-Ami* (116).

6.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIFERENCIAS ENTRE ENDOCARDITIS PROTÉSICA PRECOZ Y TARDÍA E INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas de la cohorte en general en comparación con otras, sin desglosarlas en endocarditis protésica precoz (EPP) y endocarditis protésica tardía, (EPT) se recogen en la tabla 110.

Tabla 110. Manifestaciones clínicas en endocarditis protésica según diversas series

MANIFESTACION CLINICA	SAEI n= 367	G. Habib (110) n= 104	Masur/Wilson (47,48) n=93	H. Alonso-Valle (67) n=133
Fiebre	93.1 %	95%	94%	79.7%
Disnea	62.3%	31%	25%	65.4%
Soplo nuevo o empeoramiento	59.8 %	44%	48%	63.9%
Cuadro constitucional	38.5 %	-	-	-
Manif.del SNC	27 %	33%	-	13.5%
Esplenomegalia	13.8 %		15%	11.3%
Manif. cutáneas	9.8 %	3%	-	4.3%
Manif. osteoarticulares	6.4 %	-	-	-
Manif. oftálmicas	3.3 %	-	-	-

El análisis de la presentación clínica de la endocarditis de manera global (incluyendo la suma de EPP y EPT) está poco recogido en la literatura, probablemente porque al ser la EPP y la EPT dos entidades bien diferenciadas sea más interesante el análisis por separado con el fin de dilucidar si clínicamente se presentan de manera distinta habida cuenta de su diferente mecanismo de producción. Vemos en la tabla 110 como nuestra serie es similar a otras salvo por la presencia de disnea. Esto es debido a que las dos series presentadas en esta tabla sólo recogían la disnea grado III y IV. En nuestra cohorte, como en otras, también se considera en esta variable el grado II de disnea, por lo que si comparamos nuestros datos con cohortes que recogen la presencia de disnea incluyendo también el grado II, como en la de *P. Tornos* con una presencia de disnea del 65%. nos encontramos cifras parecidas (21).

6.2.1 Diferencias clínicas entre EPP y EPT: Uno de los objetivos de este trabajo es conocer si la endocarditis protésica se manifiesta clínicamente de manera distinta por el hecho de ser precoz o tardía.

- Período de síntomas previo al diagnóstico: Ambos tipos de endocarditis se presentaron con pequeñas diferencias en cuanto a la duración de síntomas, pero sin significación estadística. Sólo en aquellos casos cuyos síntomas superaron las 4 semanas fueron más frecuentes en la EPT (19.2% vs 32.6% **p=0.04**). Podemos decir por tanto que esa idea de que la EPP tiene un curso clínico más agudo que la EPT no se manifiesta en nuestra cohorte, aunque sí el hecho de que cuando una endocarditis tiene un curso clínico de más de cuatro semanas es más frecuente que sea una EPT (22,37).

- Fiebre: Tanto en la EPP como en la EPT la presencia de fiebre fue elevada (92.2 % vs 93.9 %, p= 0.52) sin ser más frecuente de manera significativa en ninguno de los dos grupos, estos hallazgos son similares a los descritos en otros trabajos (49,50).

-Disnea: Al igual que casi en el resto de las manifestaciones clínicas tampoco existen diferencias significativas en la presencia de disnea en los pacientes que presenten una u otra endocarditis, así en el caso de la EPP presentaron disnea el 64.7% de los pacientes y en el caso de la EPT el 60.6% con una p=0.42. Otros autores, al igual que nosotros, tampoco encuentran diferencia entre ambas entidades como *G. Habib* (35% vs 30% p=0.65), mientras que otros como *J. Castillo* si la encuentran (54% vs 37% p<0.05) (110,130).

- Nuevo soplo o empeoramiento: Dado que el soplo cardiaco se produce generalmente por dehiscencia parcial o total de la prótesis que provoca una insuficiencia valvular es de esperar que sea más frecuente en la EPP. No es así en nuestra cohorte donde es levemente más elevado en la EPT (61.1% vs 50%) aunque sin significación estadística (p=0.6). Estos datos no están en contra de lo publicado previamente pues

aunque hay series donde el soplo es más frecuente en EPP (48) hay otras donde lo es por igual en ambos tipos de endocarditis protésicas (37,53,110).

- Manifestaciones del SNC: Tampoco en las manifestaciones del SNC encontramos diferencias significativas entre ambos tipos de endocarditis (22.1% en EPP vs 30.5% en EPT para una $p=0.07$) datos superponibles a los hallados en otras series (67,110,130).

- Esplenomegalia: Es la única de las manifestación clínica que en nuestra cohorte que fue más frecuente en la EPT (20.3% vs 4.7% $p= 0.001$). Se relaciona con la formación de inmunocomplejos que atrapa el sistema mononuclear-fagocítico, en una infección de un curso insidioso. Datos de otras series también apoyan este hallazgo de mayor presencia de esplenomegalia en EPT (67, 131, 132).

- Resto de manifestaciones: En lo referente a las manifestaciones cutáneas, las oftálmicas y las manifestaciones osteoarticulares, generalmente no están recogidas en la literatura en series donde se describa su frecuencia diferenciando entre EPP y EPT, por lo que es complicado comparar nuestros datos con los de otros autores. En nuestra cohorte no se encontró que ninguna de estas manifestaciones predominara en un tipo de endocarditis respecto al otro. Algún trabajo que recoge este dato clínico, encuentra hallazgos superponibles (67,110).

Dado que los hallazgos clínicos son muy similares, nos preguntamos si las diferencias clínicas observadas en otras cohortes, lo eran más por cómo se distribuían los diferentes agentes etiológicos que por el tiempo de implantación de la válvula. Es por ello por lo que realizamos un análisis de las manifestaciones clínicas en función de la etiología.

6.2.2 Diferencias clínicas según microorganismo responsable:

- Duración del cuadro clínico: Si el cuadro clínico era menor de una semana, independientemente de que se tratara de una EPP o de una EPT, se relacionaba significativamente con que fuera de etiología estafilocócica: Un 43.4% de *Staphylococcus spp* (**p=0.0001**) y más concretamente *S. aureus* (69%, **p=0.0001**) debutaron con el cuadro de manera tan aguda. En cambio fue muy poco frecuente de manera significativa que la endocarditis con esta duración fuera provocada por *S. viridans*: sólo el 14.3% (**p=0.006**) de *S. viridans* se manifestaron de esta manera. Estos datos concuerdan con la literatura donde clásicamente *S. aureus* provoca endocarditis agudas (menos de 2 semanas) de curso más fulminante y mayor mortalidad y *S. viridans* subaguda (más de dos semanas) de curso más larvado y con menos afectación del estado general (22).

Aunque generalmente se considera que los SCNs se manifiestan con clínica subaguda hay casos donde también lo hacen de manera aguda, de hecho en nuestra cohorte hasta un 36.7% se presentaron de esta manera. Esto tiene especial relevancia porque si el cuadro es agudo a veces es necesario iniciar la antibioterapia empírica previa al resultado de los hemocultivos y hemos de conocer qué patógenos pueden estar implicados para adecuar el espectro antimicrobiano (133).

Cuando el cuadro era mayor de 4 semanas era poco frecuente que los implicados fueran *Staphylococcus spp*, sólo un 15% (**p=0.0001**), y dentro de este género menos frecuente aun *S. aureus*: sólo un 6.5% de ellos (**p=0.0001**) presentaron un cuadro clínico mayor de 4 semanas. En cambio dos microorganismos clásicamente representativos de estas endocarditis más larvadas fueron frecuentes: *S. viridans* (42.9%, **p=0.008**), paradigma de la endocarditis subaguda y *C. burnetti*: el 63.6% de *C. burnetti* (**p=0.008**)

se presentó con clínica mayor de 4 semanas, microorganismo clásicamente descrito en las endocarditis crónicas (cuadro clínico de meses a años de duración) (22).

- Disnea: Sólo *Staphylococcus spp* se relacionó significativamente con este síntoma clínico, el 68% de *Staphylococcus spp* (**p=0.038**) presentó disnea de nueva aparición o aumento de su disnea basal. Es difícil encontrar trabajos que relacionen la clínica con el microorganismo, pero *S. aureus* es uno de los microorganismos que más se ha relacionado con complicaciones paravalvulares e insuficiencia cardíaca y por tanto con la presencia de disnea (52, 115).

- Manifestaciones del SNC: Sólo *S. aureus* presentó afectación del SNC en sus distintas modalidades de manera significativa. Un 43.5% de ellos (**p=0.007**) produjeron encefalitis, meningitis, encefalitis o ACV. En el extremo opuesto nos encontramos a *Enterococcus spp* que sólo produjo patología en el SNC en el 15.1% de los casos (**p=0.035**).

La relación de *S. aureus* con el SNC está bien reconocida en la literatura. Así, *B. Almirante* encuentra en su serie un 40% de afectación cerebral por este patógeno y *M. John* el 33.3% (76,115).

- Esplenomegalia: Precisa para su aparición de un curso clínico prolongado en el tiempo para que la bacteriemia persistente y la formación de inmunocomplejos active el sistema retículo-endotelial. El único microorganismo que se relacionó de manera significativa con la presencia de esplenomegalia fue *Coxiella burnetti*: 54.5% de ellas la presentaron (**p=0.001**).

Estos hallazgos clínicos son importantes dado que clásicamente la EPP se ha diferenciado clínicamente de la EPT (Tabla 11), esto ha sido así porque la mayor parte de los trabajos eran descriptivos y lógicamente había predominio de *Staphylococcus spp*

en la EPP y predominio de *S. viridans* en EPT lo que hacía que la mayor parte de las manifestaciones clínicas de esta endocarditis fuera la estafilocócica en el caso de la EPP y la estreptocócica en el caso de la EPT (37, 67). Como conclusión, de nuestros datos parece deducirse que la diferencia de manifestaciones clínicas viene determinada, no tanto porque la endocarditis sea precoz o tardía (sólo hubo diferencias significativas en si la duración del cuadro era mayor de 4 semanas o la existencia de esplenomegalia, ambas a favor de la EPT), sino más bien por los agentes etiológicos que la producen.

6.3 COMPLICACIONES: DIFERENCIAS ENTRE ENDOCARDITIS PROTÉSICA PRECOZ Y TARDÍA E INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA.

6.3.1 Complicaciones de la serie general: Las distintas complicaciones que acontecieron en nuestra cohorte se comparan con otras series de la literatura en la tabla 111.

Tabla 111. Complicaciones de la endocarditis protésicas en distintas series

COMPLICACION	SAEI n=367	N. Fdez- Hidalgo (128) n=101	M. Nonaka (66) n=47	H. Habib (110) n=104	G. Romano (63) n=95	H. Alonso (67) n=133
Insuficiencia cardiaca	48.5%	39%	38.2%	31%	40%	31.6%
Fracaso renal agudo	33.5 %	40%	25.5%	32 %	7.4%	35.3
Embolismos	28.1 %	38.6%	10.6 %	33%	11.6%	18%
Sepsis Grave o shock séptico	25.4 %	57.4%	29.7%	-	9.5% (sólo shock)	24%
Bloqueo conducción	9.8%	19%	8.5%	6%	-	9.8%

Vemos como las complicaciones en general son similares entre todas las series expuestas en la tabla 111, con las escasas pero lógicas excepciones o particularidades propias de cada una. Así por ejemplo hay un menor índice de fracaso renal agudo en la serie de *G. Romano* que podría deberse a una definición distinta para considerar insuficiencia renal, aunque esto no se puede confirmar porque no aparece dicha definición en la metodología de su estudio.

6.3.2 Complicaciones en relación al tipo de endocarditis: En el nuestro análisis observamos que existen complicaciones más frecuentes en un tipo de endocarditis que en el otro, lo que podría relacionarse con el tiempo que lleva implantada la válvula.

- Insuficiencia cardiaca y tipo de endocarditis: En nuestra cohorte la insuficiencia cardiaca fue más frecuente en la EPP que en la EPT (55.2% vs 43.7%, **p=0.029**), también otras cohortes han encontrado cifras similares y ese predominio en la EPT como podemos ver en la tabla 112.

Tabla 112. ICC en relación con tipo de endocarditis en varias series

ICC	PRECOZ	TARDÍA	p
H. Alonso-Valle (67) n=133	75%	63.3 %	0.74
H. Habib (110) n=101	35 %	30 %	0.65
M. Nonaka (66) n=47	50 %	23.8 %	0.03

La insuficiencia cardiaca en la endocarditis protésica generalmente va a estar producida por la dehiscencia valvular, reflejo de la invasión de tejidos perivavulares y aunque hay otros mecanismos (formación de fistulas, bloqueos cardiacos, pericarditis

purulenta...) generalmente también van a ser secundarios a esa invasión perianular. Por lo que dado que la EPP clásicamente es más invasiva que la EPT los hallazgos encontrados por nosotros y por otros autores parecen ser acordes con la fisiopatología de esta entidad (59, 60-62).

Otro dato de la mayor presencia y gravedad del fallo cardiaco en la EPP es que si sólo analizamos los episodios de EAP la diferencia con la EPT también es estadísticamente significativa (28.6% vs 15.5%, **p=0.002**)

- Fracaso renal agudo y tipo de endocarditis: Más frecuente en la EPP que en la EPT de manera significativa (45.5% vs 33.3%, **p=0.008**). Esta complicación también está presente en otras series, en algunas predomina en la EPP y en otras en la EPT, *M. Nonaka* encuentra datos similares (38.4% vs 9.5%, p=0.011) en cambio otros autores como *H. Habib* no encuentran diferencias significativas en la frecuencia de insuficiencia renal: 30% EPP vs 32% EPT, p=0.86 (66, 110).

Generalmente las causas que van a producir fallo renal van a ser multifactoriales pero la existencia de mayor proporción de *Staphylococcus spp* en la serie de *M. Nonaka* podría explicar que presenten de manera significativa mayor afectación renal las EPP de su cohorte por precisar fármacos más nefrotóxicos (aminoglucósidos y vancomicina) y por relacionarse *S. aureus* con una mayor frecuencia de daño renal (21).

- Embolismos y tipo de endocarditis: La presencia de embolismos fue más frecuente en la EPT que en la EPP (33.2% vs 20.8%, **p=0.008**), esta mayor frecuencia de la embolismos en EPP se recoge en la literatura aunque generalmente sin alcanzar la significación estadística (67,110,66). Se sabe que los embolismos se relacionan con el tamaño de la vegetación (clásicamente la EPT presenta más vegetaciones que la EPP),

con la afectación mitral y con la presencia de *S. aureus*. En nuestra serie hubo mayor afectación mitral en la EPT que en la EPP (64.6 vs 35.4%, **p=0.015**) y más vegetaciones y más presencia de *S. aureus* (aunque ambas sin significación estadística), todo ello explicaría la mayor frecuencia de embolismos en esta entidad frente a la EPP (76, 104).

- Sepsis grave y shock séptico y tipo de endocarditis: La presencia de sepsis grave y shock séptico en nuestra serie no fue despreciable, sumando ambas complicaciones alcanzaron el 33.7% en la EPP y el 19.2% en la EPT (**p=0.002**). La sepsis grave por si sola estuvo prácticamente representada por igual en ambos tipos de endocarditis (12.3% vs 11.7%, p=0.86) y el shock séptico de manera aislada estuvo más presente en la EPP de manera estadísticamente significativa (21.4% vs 7.5%, **p=0.0001**).

Si comparamos nuestros hallazgos con los de otras cohortes vemos que generalmente se comportan de manera similar, así *H. Alonso-Valle* encuentra esta complicación en el 28.5% de las EPP y en el 22% de las EPT, mientras que *M. Nonaka* en un 38.5% de las EPP y un 19% de las EPT (66,67).

Generalmente en la literatura se recogen los factores que se relacionan con la mortalidad y la sepsis y/o el shock séptico se comportan como uno de esos factores, pero es difícil encontrar un trabajo que analice los factores que provocan esta complicación. *C. Olmos* en una serie general de 894 episodios de endocarditis donde 261 eran protésicas (89), encontró los siguientes factores relacionados con el shock séptico: la presencia de diabetes mellitus (OR 2.06; IC 1.16-3.68), infección por *S. aureus* (OR 2.97; IC 1.72-5.15), insuficiencia renal aguda (OR 3.22; IC 1.28-8.07), taquicardia supraventricular (OR 3.29; IC 1.14-9.44), tamaño de la vegetación >15 mm

(OR: 1.21; IC 0.65-2.25) y signos de infección persistente (OR 9.8; CI 5.48-17.52). No se analizaron las endocarditis protésicas por separado, ni se dividieron en EPP y EPT.

En nuestro estudio, la EPP se relaciona de manera significativa con la presencia de sepsis grave + shock y con la presencia de shock séptico aislado. Comparando con los factores de *C. Olmos* sólo la insuficiencia renal alcanzó significación estadística en nuestra cohorte en relación con el shock séptico (Tabla 113). Hay que reseñar la dificultad de extrapolar los datos de *C. Olmos* (el trabajo incluía nativas y protésicas) a nuestra cohorte. Por ejemplo al ser muy escasas en nuestra cohorte las endocarditis con vegetaciones mayor de 15 mm, (dado que las endocarditis protésicas presentan menos vegetaciones que las nativas), analizamos la presencia o no de vegetaciones sin tener en cuenta las medidas de las mismas y en nuestra cohorte no se recogía la variable taquicardia supraventricular (Tabla 113).

Tabla 113. Relación entre factores relacionados con el shock y el tipo de endocarditis.

Factores Shock	PRECOZ	TARDÍA	p
Diabetes mellitus	22%	17.3 %	0.26
<i>S. aureus</i>	11.2 %	14.3 %	0.291
Ins. renal aguda	45.5%	33.3 %	0.006
Taquicardia supravent.*	n.a.	n.a.	
Tamaño de la vegetación**	57.9%	64%	0.240
Infección persistente	14.2%	8.4%	0.077

n.a.: No analizado *Sólo 5 casos de taquicardia ventricular en nuestra serie.

**Sólo 7 casos de vegetaciones mayores de 15 mm en nuestra serie por lo que se analizó presencia o no de vegetaciones independientemente del tamaño

- Bloqueo en la conducción y tipo de endocarditis: En nuestra serie fueron más frecuentes en la EPP (13%) que en la EPT (7.5%) aunque esta diferencia resultó no

significativa ($p=0.08$). A priori podríamos pensar que es una complicación propia de la EPP porque es más invasiva y generalmente el bloqueo cardiaco se produce por extensión de la infección del tejido de conducción cardiaca (37,40), efectivamente encontramos series donde el más frecuente en la EPP como la de *M. Nonaka* o la de *I. Anguera* (16% vs 6%, $p=0.05$), pero hay otras como la de *H. Alonso* o la de *Ben Ismail* que son más frecuentes en las EPT. Por lo que quizás no esté tan claro que, aunque fisiopatológicamente sea lógico que la EPP tenga mayor tasa de bloqueos cardiacos, la realidad sea esa (64, 66, 67,134).

Otra característica importante descrita es que son más frecuentes cuando la afectación es en posición aórtica, en nuestra serie también sucede así: 30 casos (83.3%) eran por afectación valvular aórtica y sólo 6 casos (16.6%) tuvieron afectación mitral ($p=0.003$).

6.3.3 Complicaciones en relación al tipo de etiología: Como hemos visto en el apartado anterior las complicaciones se presentan de manera distinta según el tipo de endocarditis: Tanto la insuficiencia renal, como la insuficiencia cardiaca, como la sepsis/shock séptico son más frecuentes de manera estadísticamente significativas a favor de la EPP. La única complicación que era más habitual en la EPP de manera significativamente estadística fue la presencia de embolismos y sólo el bloqueo cardiaco no era propio ni de un tipo de endocarditis ni del otro (aunque era más frecuente en la EPP pero no de manera significativa). Nos planteamos si esto era así realmente por el tipo de endocarditis o por la forma en la que los microorganismos que se distribuían en cada una de ellas. Por ello nos pareció relevante realizar un análisis de las complicaciones en relación a las etiologías más frecuentes

Generalmente en la literatura no se analizan qué microorganismos en concreto se relacionan con las diferentes complicaciones de la endocarditis protésica. Nuestros datos y los de otros autores confirman la alta invasividad de *Staphylococcus spp* y su relación directa con el desarrollo de prácticamente todas las complicaciones independientemente del tipo de endocarditis que produzca (19,36,110,114).

Quizá merezca la pena destacar que en nuestra cohorte los hongos fueron los microorganismos más relacionados con el desarrollo de embolismos. Este hallazgo, escasamente recogido en la literatura, guarda relación con que es una etiología poco frecuente y es difícil encontrar una serie de endocarditis protésicas con 10 casos de etiología fúngica como ocurre en la nuestra.

A modo de conclusión, de nuestros datos parece deducirse que las complicaciones no dependen de si una endocarditis es precoz o tardía, sino del agente etiológico que la produce.

6.4 ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA VS TRANSESOFÁGICA, HALLAZGOS DIAGNÓSTICOS Y COMPLICACIONES.

En la endocarditis protésica la utilidad del ETE es indiscutible, ello no quiere decir que el ETE siempre sea superior al ETT ya que a veces aportan los dos la misma información y en muy pocas ocasiones el ETT es superior al ETE. Casi todos los trabajos que comparan ambas pruebas diagnósticas lo hacen con series que incluyen sólo casos de endocarditis nativas o casos de endocarditis nativas y protésicas (68,71, 83-88) y son escasos los trabajos realizados exclusivamente en endocarditis protésicas (92, 94, 95).

Los datos de nuestra serie fueron similares a los de la literatura presentando una mayor rentabilidad diagnóstica en la endocarditis protésica del ETE: En el 56.2% de los casos el ETE dio más información que ETT, que sólo fue superior en el 2.4% de los casos ($p=0.0001$), existiendo un 37,7% de casos donde ambas modalidades de ecocardiografía fueron concordantes respecto al diagnóstico. También a nivel de detección de complicaciones el ETE fue superior al ETT (60.3% vs 2.7%, $p=0.0001$), esta mayor rentabilidad tanto para el diagnóstico como para la detección de complicaciones del ETE en nuestra serie concuerda con los hallazgos de otros autores (92, 94, 95).

Dado que es un hecho muy descrito previamente que ETE es superior al ETT en la endocarditis protésicas quisimos dirigir nuestros esfuerzos en conocer cómo se comportaban los hallazgos diagnósticos y las complicaciones detectadas en ecocardiografía en función del tipo de endocarditis protésica (precoz o tardía) y según la naturaleza de la válvula implantada (metálica o biológica).

6.4.1 Hallazgos ecocardiográficos y complicaciones según tipo de endocarditis: La presencia de vegetaciones aunque mayor en la EPT que en la EPP (64% vs 57.9%, $p=0.240$) no alcanzó significación estadística, por lo que en nuestras cohorte, al igual que en otras como en la de *G. Habib* (70% vs 60% $p=0.42$) o en la de *J. San Martín* (43.3% vs 38%, $p=0.67$) no se produce esa descripción clásica que recoge que en la EPT son más frecuentes las vegetaciones por el mecanismo de producción de la misma (110,135).

Por el contrario, las complicaciones paravalvulares en nuestra cohorte, fueron significativamente más frecuentes en la EPP que en la EPT (73% vs 51.7%, $p=0.0001$). Este dato evidencia la mayor morbilidad de esta entidad al ser producida en el momento

intraoperatorio o perioperatorio, donde los microorganismos (habitualmente *Staphylococcus spp*) anidan más fácilmente en la unión del anillo y la prótesis aún sin epitelizar. Si las complicaciones las desglosamos también fueron de manera estadísticamente significativas más frecuentes en la EPP. En la tabla 114 se muestran nuestros hallazgos en comparación con los comunicados por otros autores.

Tabla 114. Relación entre complicaciones en ecocardiografía y tipo de endocarditis

COMPLICACIONES (EPP vs EPT)	SAEI n=367	<i>G. Habib</i> (107) n=104	<i>J. San Martin</i> (138) n=100
Absceso	28.9% vs 11.8% p=0.0001	65% vs 48%, p=0.17	30.1% vs 29% p=0.14
Pseudoaneurisma	6.6% vs 2.4% p=0.0407	-	15% vs 20% p=0.43
Fístula	6.6% vs 4.3% p=0.32	-	9.4% vs 5% p=0.27
Dehiscencia/disfunción	49.3% vs 37% p=0.018	30% vs 30%, p=0.99	33.9 %vs 38% p=0.73

6.4.2 Hallazgos ecocardiográficos y complicaciones según tipo de válvula:

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de endocarditis ya fuera la válvula metálica o biológica, ni tampoco en la presencia de vegetaciones ni en la de complicaciones paravalvulares. Por lo que en general, los dos tipos de prótesis se comportaron de manera similar en cuanto al diagnóstico ecocardiográfico. Sin embargo al desglosar las distintas complicaciones sí aparecieron diferencias en algunas de ellas, así en el caso de los abscesos, los pseudoaneurismas y la perforación valvular predominaron en las prótesis biológicas. Era de esperar que en el caso de la perforación o rotura valvular fuera más frecuente en las válvulas biológicas

(1.4% vs 5.1, $p=0.045$). En cambio no era esperable la mayor presencia de abscesos en las prótesis biológicas (14.1% vs 26.2%, $p=0.003$) o la mayor formación de pseudoaneurismas también a favor de las biológicas (2.3% vs 7.3%, $p=0.028$) ya que generalmente en los trabajos existentes se habla de igual capacidad para presentar complicaciones. Analizamos si podía deberse a que existieran más prótesis biológicas en el grupo de EPP que justificara así la mayor presencia de abscesos pero no fue así: en las EPP el 52% eran válvulas metálicas y el 47.3% eran biológicas ($p=0.009$). También se pensó en la posibilidad de que existieran más *Staphylococcus spp.* en el grupo de las prótesis biológicas pero tampoco era así: las prótesis metálicas presentaron un 46.8% de presencia de *Staphylococcus spp.* y las biológicas el 42.1% ($p=0.342$). Finalmente analizamos la posición de las válvulas y se implantaron más prótesis biológicas en posición aórtica que metálicas: el 41% de las prótesis metálicas se implantaron en posición aórtica mientras que las biológicas lo fueron en el 84.4% ($p=0.0001$).

Quizás por tanto en nuestra cohorte no dependa tanto de si la prótesis es biológica o metálica, si no de la posición valvular, pues en la literatura se describe la presencia de abscesos y complicaciones paravalvulares por igual en ambos tipos de prótesis pero mayor presencia de complicaciones paravalvulares a nivel aórtico (54,55,70-73).

Como conclusión, el ecocardiograma es una pieza fundamental en el manejo de la endocarditis protésica, y aunque nuestra cohorte no fue diseñada para saber si el ETE era mejor o igual que el ETT porque esa pregunta ya está contestada en la literatura, también nosotros percibimos la superioridad del ETE frente al ETT, por lo que ante una endocarditis protésica, siempre que sea posible por las características del paciente es necesario realizar un ETE. Si no fuera posible disponer de esta técnica, el paciente debería ser trasladado a un centro especializado para su realización, ya que esta prueba

es capaz de diagnosticar no sólo mejor la endocarditis en general sino también la presencia de complicaciones, lo que va a repercutir en la actuación con el paciente y el pronóstico del mismo.

6.5 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN LA ENDOCARDITIS PROTÉSICA ESTAFILOCÓCICA Y EN LA ENDOCARDITIS PROTÉSICA ENTEROCÓCICA.

Dada la imposibilidad de analizar todos los tratamientos antimicrobianos, ya que hubo más de 46 combinaciones distintas para las diversas etiologías de la cohorte, nos centramos en el tratamiento de la endocarditis protésica estafilocócica y la endocarditis protésica enterocócica por ser las dos etiologías en las que su tratamiento médico más difiere con respecto a la endocarditis nativa.

6.5.1 Tratamiento antimicrobiano en endocarditis protésica estafilocócica:

Tras el trabajo de *Karschmer* en 1983 (52), todas las guías clínicas y consensos de tratamiento recomiendan triple terapia antibiótica en caso de endocarditis protésica estafilocócica ya se trate de *S. aureus* o SCN: Vancomicina o Cloxacilina (según resistencia a meticilina) ≥ 6 semanas + Rifampicina ≥ 6 semanas + Gentamicina las dos primeras semanas (49, 100, 110, 136, 137).

El uso de la triple terapia se basa en los resultados de estudios “in vitro” y en animales donde se observa que la rifampicina, la vancomicina y la gentamicina son efectivas frente a *Staphylococcus epidermidis* tanto en triple terapia como en doble terapia. El hecho de asociar rifampicina en esta entidad deriva de su éxito en estudios experimentales de infecciones de cuerpo extraño donde se demuestra una excelente

penetrabilidad tisular y en vegetaciones y penetración intracelular. Por otra parte, gentamicina ha demostrado sinergia “in vitro” tanto con b-lactámicos como con vancomicina (138,139).

Llama la atención que a pesar de los más de treinta años que han pasado, no existen nuevos estudios de calidad que refuercen o rebatan la necesidad de triple terapia en las endocarditis protésicas estafilocócicas. Por tanto, el grado de evidencia y la fortaleza de las recomendaciones contenidas en las guías actuales permanecen casi sin modificar, es heterogéneo y más débil de lo deseable (7,49,99,101).

Sorprende que el soporte de las guías sea tan débil. Solo existen tres estudios sobre la necesidad de triple terapia en la endocarditis estafilocócica, dos los cuales además no están específicamente diseñados para ello (52,136) y un tercero que hace referencia a esta entidad pero que es meramente descriptivo (137).

El primer trabajo *Karschmer* aboga por la biterapia con rifampicina y desecha la triple terapia rutinaria con gentamicina por el elevado potencial de efectos adversos. Por su diseño, de este trabajo podemos inferir que el tratamiento combinado es útil en *S. epidermidis* resistente a meticilina, pero no tenemos evidencia de qué sucedería con *S. aureus* pues no formaba parte de este estudio (52). En el segundo *Drinkovick* analiza los cultivos valvulares de 61 endocarditis protésicas estafilocócicas (29 por *S. aureus* y 32 por SCN) para conocer si la esterilización de la válvula era más frecuente con monoterapia o terapia combinada. Existió una tendencia de las válvulas tratadas con terapia combinada a presentar cultivo negativo con respecto a aquellas tratadas con un solo agente (70% vs 43%; $p=0.06$). Sin embargo, sólo seis pacientes recibieron triple terapia frente a los 20 que recibieron biterapia, por lo que tampoco de este trabajo se puede extraer la conclusión de que el uso concomitante de los tres fármacos sea imprescindible (144). El tercer estudio perteneciente a la cohorte ICE (137) se recogen

86 casos de endocarditis protésica por SCN, de los cuales se trataron con monoterapia (vancomicina o betalactámico) 20, con doble terapia (añadiendo a lo anterior rifampicina o aminoglucósido) 31, con triple terapia 24 y con otros regímenes 9 casos. Los resultados en términos de mortalidad fueron superponibles; 25% de los casos de monoterapia, 22% de los casos de biterapia y el 25% de los casos de triple terapia.

Destacar que aunque siempre se recomienda que el tratamiento de elección en esta entidad sea el uso de los tres fármacos, la adherencia a estas guías clínicas es baja siendo sólo en torno al 30%. Esto probablemente sea debido a que la endocarditis protésica estafilocócica es frecuente en pacientes pluripatológicos y frágiles en los que hay que vigilar con mayor cuidado la toxicidad renal del aminoglucósido (especialmente en combinación con la vancomicina) y el problema de toxicidad hepática e interacciones de la rifampicina, que al ser un inductor enzimático actúa sobre el metabolismo de fármacos que estos pacientes tienen prescritos frecuentemente (anticoagulantes orales, digital, corticosteroides, hipoglucemiantes orales, etc...).

Ante esta situación, analizamos si en nuestra cohorte si realmente los pacientes se beneficiaban de la prescripción de la triple terapia. Para este análisis se incluyeron los 106 casos de endocarditis protésicas estafilocócica que fueron tratados con monoterapia (vancomicina o cloxacilina), biterapia (combinaciones de vancomicina/cloxacilina con rifampicina o con gentamicina) o triple terapia (vancomicina/cloxacilina + rifampicina + gentamicina). Nuestros resultados parecen indicar que la monoterapia es un factor de riesgo independiente de mortalidad ($p=0.038$, OR 6.8 [IC 95% 1.1-41.5]).

Con estos datos, se podría concluir que en el momento actual el uso de monoterapia no es aconsejable, por lo que parece lógico usar la biterapia, que a igualdad de eficacia que la triple terapia permitiría evitar toxicidad renal, otros efectos adversos y potenciales interacciones medicamentosas.

6.5.2 Tratamiento antimicrobiano en endocarditis protésica por

Enterococcus faecalis: Al igual que en otras etiologías, no existen estudios específicos acerca del tratamiento antibiótico de la endocarditis protésica por *Enterococcus faecalis* y las pautas habituales recomendadas son extrapoladas de trabajos con endocarditis exclusivamente nativas o con cohortes que unen endocarditis nativas y protésicas (140-142).

Las principales guías clínicas recomiendan como opciones para el tratamiento antibiótico de la endocarditis nativa enterocócica: Amoxicilina 200 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día ó Ampicilina 200 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día ó Vancomicina 30 mg/kg/día + Gentamicina 3 mg/kg/día, durante 4 ó 6 semanas, en cambio para la endocarditis protésica el betalactámico o la vancomicina es obligatorio 6 semanas y la gentamicina 4-6 semanas (99-101). En reciente Guía Europea (acceso en Agosto de 2015) se recomienda como opción preferente el uso de ceftriaxona + ampicilina para el tratamiento de endocarditis nativa por *Enterococcus faecalis*, aunque no se incluye en la endocarditis protésicas (143-145).

Ante este estado del tema decidimos realizar un análisis de nuestros pacientes con el fin de ver si era igual de efectivo y seguro el tratar la endocarditis protésica por *Enterococcus faecalis* con ampicilina + gentamicina que con ampicilina + ceftriaxona.

En nuestra cohorte, las características basales de los pacientes del grupo tratado con ampicilina + ceftriaxona (n=14) fueron bastante similares a las del grupo de ampicilina + gentamicina (n=10), excepto en lo que se refería al EuroSCORE que fue peor en el grupo ampicilina + ceftriaxona (49 ± 25.1 vs 21.4 ± 14.7 , $p=0.012$).

A pesar de que la muestra estudiada es pequeña, nuestros resultados indican que

la mortalidad fue superior en el grupo de ceftriaxona (20% vs 35.7%, $p=0.357$) pero sin diferencias estadísticamente significativas, y sin embargo, la toxicidad renal fue significativamente mayor en el grupo de aminoglucósido: (60% vs 0%, $p=0.002$). Por tanto en lo que se refiere a la endocarditis protésica por *Enterococcus faecalis*, se puede decir que la pauta ampicilina + ceftriaxona es igual de efectiva y más segura a pesar de haberse empleado en pacientes algo más complejos y con peor pronóstico.

6.6 ANÁLISIS DEL EUROSCORE Y DE LAS DECISIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

6.6.1 EuroSCORE: Es una escala para conocer el riesgo quirúrgico de mortalidad potencial de un paciente que va a ser sometido a cirugía cardíaca. Se publicó en 1999 tras el análisis de los factores de riesgo que determinaban la mortalidad de una población de 19.030 intervenidos de cirugía cardíaca, aunque la endocarditis es uno de los ítems a tener en cuenta a la hora de realizar la escala sólo 306 (3.6%) de los pacientes que formaban la cohorte tenían endocarditis pero sin distinción entre endocarditis nativas o protésicas.

Nos podemos preguntar por tanto si el EuroSCORE es una buena escala para valorar el riesgo de la mortalidad operatoria de un paciente con esta infección. Dos estudios en la literatura han intentado responder a esta cuestión y en ambos el EuroSCORE ha mostrado ser un buen predictor de la mortalidad real (146,147).

Nuestro estudio se centra exclusivamente en el análisis de endocarditis protésicas, por lo que podemos ver si el EuroSCORE es una buena herramienta para el

cálculo de riesgo operatorio en caso de un paciente con endocarditis protésica, algo que hasta el momento no se ha realizado en nuestro conocimiento. Si comparamos nuestros datos con otras series para ver el riesgo quirúrgico observamos que en nuestra serie los pacientes intervenidos tenían un EuroSCORE de 11.8 ± 3.8 y en la serie de *N. Fernández-Hidalgo* el EuroSCORE de las endocarditis protésicas fue similar: 12.5 ± 2.5 (128).

La mortalidad global de la cohorte fue de un 39.2% y el cálculo global del EuroSCORE log (independientemente que se intervinieran o no) fue del $34.4 \pm 22.7\%$, en cuanto a los pacientes sometidos a cirugía cardiaca la mortalidad fue del 48.8% y el EuroSCORElog de 32 ± 20.2 , por lo que podríamos concluir que el EuroSCORE es una buena herramienta para determinar preoperatoriamente el pronóstico del paciente que va a ser intervenido incluso en las endocarditis de alto riesgo como son las endocarditis protésicas

6.6.2 Decisión médico-quirúrgica: La indicación de cirugía no está absolutamente clara en determinados pacientes ni aun basándonos en las guías de práctica clínica. La razón de que esto suceda es la falta de ensayos clínicos aleatorizados con respecto a la cirugía en los pacientes con endocarditis protésica, lo que hace que los conocimientos adquiridos muchas veces sean a través de estudios observacionales, retrospectivos, con escaso número de pacientes o pertenecientes a un solo centro, existiendo por ello sesgos importantes que nos pueden llevar a error en la interpretación de los resultados y en las conclusiones de los mismos. Por ello es importante que la decisión de intervenir o no al paciente sea de manera individualizada para cada paciente y por un grupo de especialistas, lo que se conoce en la literatura como el “heart valve team”, grupo de profesionales formados en el conocimiento de esta infección. En nuestro caso la decisión quirúrgica se tomó de forma consensuada en una sesión

multidisciplinar donde cada paciente con endocarditis protésica era presentado por su médico responsable (generalmente el perteneciente a la unidad o servicio de enfermedades infecciosas) (98,99).

En nuestra cohorte no todos los pacientes con indicación quirúrgica según las guías de práctica clínica fueron intervenidos, ya que hubo un grupo de pacientes no presentados a cirugía por comorbilidades, mal pronóstico quirúrgico o de enfermedad de base, negativa por parte del paciente, etc... y otro grupo que aunque su médico responsable entendía que tenía indicación quirúrgica ésta no fue refrendada por el resto de especialistas en sesión médico-quirúrgica (generalmente por alto riesgo quirúrgico).

Las decisiones tomadas fueron fundamentales ya que en muchas ocasiones determinó el pronóstico de los enfermos, así en el grupo donde se acordó que la cirugía no era necesaria porque se podía hacer frente a la situación sólo con tratamiento médico el pronóstico fue excelente (88.2% vivos vs 11.8% exitus, **p=0.0001**), en aquellos en los que se acordó intervención quirúrgica y se hizo sin demora no hubo diferencias estadísticamente significativas pero sobrevivieron más (60% vs 40%, p=0.7), en cambio en aquellos que se acordó cirugía pero se realizó con demora si presentaron más mortalidad (37.4% vivos vs 65.3% exitus, **p=0.008**) por lo que es recomendable que una vez sentada la indicación quirúrgica se realice dentro de las 48 horas siguientes.

El último grupo y donde quizás se debería trabajar más optimizar las decisiones quirúrgicas fueron aquellos pacientes en los que su médico responsable proponía para cirugía pero en la sesión se acordaba que no se intervenían. Este grupo presentó un incremento significativo de la mortalidad, aunque ni su edad (67 ± 11.8 años), ni su índice de Charlson (2 ± 1.5) eran muy elevados, pero explicable por la alta tasa de complicaciones neurológicas, inestabilidad hemodinámica (11.1%), y elevado EuroSCORE log lo que motivó que se rechazara su intervención.

Esta información no recogida generalmente en los trabajos es muy relevante, dado que hay publicaciones que comparan el tratamiento médico con el tratamiento quirúrgico (con mayor supervivencia en el tratamiento quirúrgico) estando incluidos generalmente en el brazo de pacientes médicos estos pacientes “propuestos para cirugía pero rechazados” y aquellos “no presentados” por el mal pronóstico quirúrgico o el mal pronóstico vital, “penalizando” así el grupo médico frente al quirúrgico.

Nuestros resultados son similares a los recientemente comunicados por el grupo del Hospital Vall d’Hebron usando idéntica metodología, lo que parece conferirles validez externa (128).

6.6.3. Indicaciones de cirugía y tratamiento quirúrgico: Excepto por lo que se refiere a la presencia de microorganismo muy virulento y EPP que algunos autores recomiendan intervenirlas siempre que estén presentes y la presencia de EPT que solo unos pocos autores recomiendan la intervención en ausencia de complicaciones, la indicación de cirugía en nuestro estudio fue la internacionalmente aceptadas en las guías de práctica clínica.

Si nos ceñimos sólo a las indicaciones de cirugía recogidas en las últimas guías clínicas las razones por las que se intervinieron nuestros pacientes comparados con otras series se encuentran en la tabla 115.

En nuestra serie la causa más frecuente por la que se intervinieron los pacientes fue la existencia de una complicación paravalvular, la segunda la presencia de insuficiencia cardíaca y a la tercera presentar insuficiencia valvular, estos datos quirúrgicos coinciden con los de la cohorte de *G. Habib*. Llama la atención la variabilidad entre series donde según las características de cada una de ellas unas indicaciones predominaron sobre otras.

Tabla 115. Comparativa entre distintas series de las indicaciones por las que se realizó la cirugía

INDICACIONES DE CIRUGÍA	SAEI n=180	P. Tornos (21) n=22	G. Romano (63) n=95	D. Akowah (108) n=38	G. Habib (110) n=51
Invasión perivalvular	83.9%	-	6.3%	28.9%	57%
Insuf. cardiaca	48.3%	65%	87.4%	26.3%	33%
Insuf. valvular	33.3%	-	-	-	22%
Persistencia sepsis	16.7%	45%	6.3%	39.5%	0%
Embolismos	4.4%	20%	0%	5.2%	0%

Salvo excepciones, embolismos de repetición y etiologías concretas, en nuestra cohorte prácticamente en todas las indicaciones de cirugía se respetaron de forma uniforme, es decir, en todas las indicaciones hubo más pacientes que se intervinieron que no se intervinieron, lo cual muestra la homogeneidad de los criterios y su aplicación en la práctica clínica habitual.

Las causas de porqué los pacientes a pesar de tener indicación quirúrgica no se intervienen es un tema poco recogido en la literatura y al que pocos autores hacen referencia en sus trabajos, pensamos que es algo importante ya que nos va a indicar qué condiciones hacen que un paciente no se intervenga y también comparar cohortes viendo si se sigue el mismo criterio a la hora de rechazar un paciente para cirugía en todos los centros. En nuestra serie la causa más frecuente por la que los pacientes no se intervinieron fue el alto riesgo quirúrgico (27%), seguido de la renuncia del cirujano a intervenir (negativa a intervenir en sesión médico-quirúrgica) con el 22.5%, en tercer lugar por mal pronóstico de enfermedad de base (10.8%) y en cuarto la presencia de embolismo/s cerebral/es (8.2%). Entre los pocos trabajos que recogen esta variable destacar el de *N. Fernandez-Hidalgo* donde el primer lugar para no intervenir a un

paciente a pesar de indicación lo ocupa la inestabilidad hemodinámica (32%), seguido del alto riesgo quirúrgico (23%), la enfermedades de base del paciente (11%) y la negativa del cirujano a la intervención (5%) (128).

6.6.4 Endocarditis protésica: ¿Tratamiento quirúrgico para todas? Aunque las guías clínicas actuales no recomiendan la intervención de las endocarditis protésicas por el simple hecho de serlo, salvo en el caso de recidiva tras un tratamiento antibiótico adecuado, que si procedería tratamiento quirúrgico aunque no existieran complicaciones asociadas, es un tema muy discutido en la literatura existiendo trabajos que indican la superioridad de la cirugía frente al tratamiento médico. Los resultados de estos estudios, todos observacionales, han creado una corriente de opinión de que la cirugía valvular es la piedra angular en el tratamiento de la endocarditis protésica complicada. Sin embargo en la endocarditis protésica no complicada no está tan definida esta opinión y aunque existen estudios al respecto muchas veces son contradictorios entre ellos. En ausencia de ensayos randomizados y controlados, difíciles de hacer en esta patología no solo por incidencia, sino también por razones éticas, sólo nos queda extraer conclusiones de los estudios observacionales examinando el efecto del tratamiento quirúrgico en el pronóstico de esta enfermedad.

Varios estudios que comparan los pacientes que se sometieron a cirugía con aquellos que sólo tuvieron terapia antimicrobiana, concluyen que la cirugía se asocia a un mejor pronóstico que la antibioterapia sola, pero estos estudios son retrospectivos y no randomizados, tienen escaso número de pacientes, a veces pertenecen a un solo centro y el sesgo más importante: los pacientes más graves no eran considerados candidatos a la cirugía y por tanto pasaban a formar parte del grupo de tratamiento

médico lo que lastraba de manera importante la opción del tratamiento médico (34, 38, 51, 148).

En nuestra serie la mortalidad entre ambos grupos (médico n=187 vs quirúrgico n=166) fue similar (41.2% vs 48.2%, p=0.151), los grupos no fueron homogéneos ya que el grupo médico presentó mayor edad, mayor comorbilidad y mayor riesgo quirúrgico y el grupo quirúrgico presentó mayor presencia de *Staphylococcus spp*, de complicaciones paravalvulares y de insuficiencia cardiaca lo cual es lógico ya que eran las razones por las que se intervenían. Probablemente la mortalidad no sea significativa a favor de ningún grupo porque mientras que el grupo de antibioterapia presenta el perjuicio de tener más comorbilidades y mayor riesgo quirúrgico, está en parte compensado por las endocarditis protésicas en pacientes sin comorbilidad que no precisan intervención y que presentan buen pronóstico, en cuanto al grupo quirúrgico está lastrado por las complicaciones que son indicaciones de cirugía (invasión perivalvular e insuficiencia cardiaca).

Si realizamos un análisis excluyendo los casos del grupo médico que fueron rechazados para cirugía o que su médico responsable no presentó en sesión por enfermedad de base importante o riesgo quirúrgico inasumible y enfrentamos a los pacientes intervenidos por consenso en sesión médico-quirúrgica (n=166), frente a aquellos que se decidió no intervenirlos por el buen pronóstico (n=101), la mortalidad de los intervenidos fue del 48.5% frente al 16.8% de los no intervenidos (**p=0.0001**). La conclusión a extraer de estos datos no es la mayor mortalidad de los sometidos a cirugía, sino la menor mortalidad de los tratados medicamente cuando son correctamente seleccionados y no existe indicación de cirugía.

Nuestros resultados respecto a la actitud quirúrgica en la endocarditis protésica concuerdan con los descritos por otros autores, que proponen la intervención quirúrgica

pero limitada a aquellas endocarditis protésicas producidas por *S. aureus* o que presentan complicaciones: *Akawah* (108), *Truninger* (149), *Alonso-Valle* (67) y *Ben Ismail* (64).

En conclusión, aunque ya existían evidencias de que el conjunto de endocarditis protésicas no precisan tratamiento quirúrgico, nuestro estudio refuerza esta evidencia de una forma más rigurosa al analizar de forma comparativa ambos grupos de tratamiento y determinar las causas de mal pronóstico en el grupo del tratamiento médico, eliminando parte de los sesgos al no incluir los pacientes rechazados para cirugía o no presentados por sus médicos responsable como sucede en otros trabajos.

6.6.5 ¿Es necesario intervenir a todas las endocarditis por *S. aureus*? La endocarditis protésica por *S. aureus* presenta una alta mortalidad debido a la capacidad que presenta este patógeno de presentar complicaciones, ésta se encuentra alrededor del 40% siendo superior a las de otras etiologías en esta entidad. Las recomendaciones actuales ante una endocarditis protésica por *S. aureus* en las guías clínicas es la de tratamiento quirúrgico (grado de evidencia IIC) antes de finalizar la antibioterapia por la capacidad que presenta de producir complicaciones (abscesos paravalvulares, insuficiencia cardíaca, embolismos...) aunque los estudios al respecto no son concluyentes por escasos pacientes, presencia de sesgos, algunos son de un solo centro o retrospectivos, o están realizados sólo en UCI... existiendo trabajos que recomiendan intervenir quirúrgicamente a todas las endocarditis protésicas por *S. aureus* y otros sólo en algunas circunstancias como cuando van acompañadas de complicaciones (100,101,110,114,115,150).

Nuestra serie cuenta con 47 endocarditis protésicas por *S. aureus* siendo la segunda más frecuente en la literatura después de la de *C. Chirouze* en representación

de la cohorte ICE (150). La presencia de *S. aureus* en nuestra cohorte se asoció significativamente con la mortalidad: La mortalidad por *S. aureus* frente a la mortalidad por otra causa fue de 58.7% vs 42.2% (**p=0.037**) lo que nos muestra lo agresivo que es este microorganismo.

Con el fin de tratar de conocer si la endocarditis protésica por *S. aureus* precisa cirugía en todas las ocasiones comparamos las endocarditis tratadas exclusivamente con tratamiento médico con las que se intervinieron quirúrgicamente, los grupos fueron similares salvo en el índice de Charlson (más elevado en el grupo con tratamiento médico) y en las complicaciones paravalvulares donde el grupo quirúrgico presentaba un mayor número de las mismas (36.8% vs 78.3%, **p=0.004**) ya que es una de las indicaciones para cirugía. La mortalidad entre ambos grupos fue mayor en el grupo de tratamiento quirúrgico (65.2% vs 52.2%) pero sin alcanzar la significación estadística no existiendo por tanto ventaja en intervenir o no todos los pacientes, datos similares a los que obtiene la cohorte ICE (150) en contraposición a la opinión de otros trabajos que indican que todas las endocarditis protésicas por *S. aureus* deben someterse a cirugía pero presentan importantes sesgos como el trabajo de *W. Wolff* donde todos los pacientes estaban ingresados en UCI (114) o el de *M. John* que no realiza comparación entre grupo médico y médico-quirúrgico, ni realiza subgrupos dentro del tratamiento médico (115).

En la tabla 116 mostramos los dos subgrupos dentro del tratamiento médico y como es seguro no intervenir a aquellos que no presentan complicaciones asociadas ni inestabilidad hemodinámica.

Tabla 116. Grupos de “tratamiento médico”, decisión quirúrgica y mortalidad

GRUPO	Decision quirúrgica	Exitus	p	
No precisa cirugía	No precisa cirugía n=5	0%	0.014	
Rechazado para cirugía	<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">No presentado n=10</td> </tr> <tr> <td>Presentado y rechazado n=8</td> </tr> </table>	No presentado n=10		Presentado y rechazado n=8
No presentado n=10				
Presentado y rechazado n=8				

Rechazado para cirugía: “no presentados” + “rechazados en sesión medico quirúrgica”

Un elemento fundamental dentro del pronóstico de esta enfermedad es el desarrollo de complicaciones paravalvulares, complicaciones muy frecuentes en este patógeno, por lo que podría ser que la mortalidad en el grupo médico o en el médico-quirúrgico viniera dada por la presencia de abscesos, fistulas o aneurismas que recordemos estaban más presentes en el grupo quirúrgico u otras complicaciones. Se analizaron las complicaciones y su relación con la mortalidad y ni el índice de Charlson, ni la presencia de complicaciones paravalvulares, ni la presencia de insuficiencia cardiaca, ni la de sepsis, ni la de embolismos fueron determinantes, sólo la insuficiencia renal (75% mortalidad, **p=0.049**) estaba de manera estadísticamente significativa relacionada con la mortalidad aunque esta complicación se repartió por igual en ambos grupos por lo que no influyó como elemento distorsionador a la hora de saber si la cirugía o el tratamiento médico era mejor en estos pacientes.

Como conclusiones parece evidente que los pacientes con endocarditis protésicas por *S. aureus* sin complicaciones asociadas y estables hemodinámicamente pueden ser tratados con tratamiento médico sin precisar cirugía para su curación. Estos hallazgos coinciden con los de *C. Chirouze* y aunque van en contra de lo publicado previamente (“todas las endocarditis protésicas por *S. aureus* deben ser intervenidas”) ambas series cuentan con el respaldo de ser las mas numerosas de todas, lo que nos

permitió tener mayor potencia estadística y realizar subgrupos para evitar sesgos de otros trabajos y obtener mejores conclusiones.

6.6.6 ¿Tratamiento médico o médico-quirúrgico en endocarditis protésica por SCN?: SCN tradicionalmente se ha considerado como un patógeno de baja virulencia y curso indolente, en cambio en las endocarditis protésica no se comportan de esa manera ya que son difíciles de erradicar del material protésico y suelen ser resistentes a fármacos como la meticilina, lo que favorece el desarrollo de complicaciones. A pesar de ser la primera o segunda causa de endocarditis protésica según la serie analizada, no existen muchos trabajos centrados exclusivamente en este microorganismo limitándose el conocimiento de sus complicaciones generalmente al análisis de los factores relacionados con la mortalidad de la serie en global donde SCN a veces aparece implicado (36, 110,112).

En nuestra cohorte donde se analizan 118 casos de SCN se demuestra el comportamiento agresivo de este microorganismo con una alta mortalidad con respecto al resto de los patógenos (55% vs 45%, **p=0.0001**), con mayor presencia de insuficiencia cardiaca (60.8%, **p=0.001**), mayor presencia de bloqueos cardiacos (14.2%, **p=0.04**) y de complicaciones paravalvulares (75.5%, **p=0.0001**), este comportamiento virulento coinciden con los datos de los escasos artículos publicados a este respecto por autores como *A. Karschmer* (n=55) o *L. Lalani* de la cohorte ICE (n=54) (24,151).

A pesar de la importante prevalencia de este microorganismo en la endocarditis protésica tampoco existen trabajos exclusivos que relacionen qué actitud médica o quirúrgica tomar cuando nos encontramos ante un paciente con esta etiología ya que los datos existentes son referidos a endocarditis protésicas en general o a *S. aureus* pero no

a SCN, por lo que nos mantenemos en la incógnita de cómo actuar ante estos pacientes (64, 65, 107, 110, 112, 149).

Ante este estado de la cuestión realizamos un análisis de nuestra serie, la más extensa en nuestro conocimiento con el fin de conocer cual es la mejor actitud terapéutica frente a esta entidad. Los grupos de tratamiento médico y médico-quirúrgico no fueron homogéneos (mayor edad, Charlson, EuroSCORE y resistencia a meticilina en el grupo médico y mayores complicaciones paravalvulares e insuficiencia cardiaca en el grupo quirúrgico) y la mortalidad fue mayor en el grupo quirúrgico que en el médico (56% vs 44%, $p=0.668$), datos similares a los de *V. Chu* (152).

Si tenemos en cuenta la actitud según la decisión tomada en sesión médico quirúrgica, entre aquellos en los que se optó por tratamiento médico y separándolos en pacientes “rechazados” (no presentados o presentados y rechazados para cirugía) y “no necesaria” (no se realizó cirugía por ausencia de complicaciones) la mortalidad fue del 91,4% vs 6.3% ($p=0.0001$) siendo por tanto razonable no intervenir a los pacientes sin complicaciones asociadas aunque presenten una endocarditis protésica por SCN ya que la mortalidad en caso de intervenirlos es mayor, recordemos que cualquier paciente con una endocarditis protésica activa parte con un EuroSCORE log del 11.13% si es hombre y de 14.8% si es mujer por la suma obligada de los ítems “intervención cardiaca previa”, “endocarditis activa” y “cirugía distinta a coronaria aislada” (y “sexo” si es mujer).

Las complicaciones paravalvulares, la insuficiencia cardiaca congestiva y la sepsis se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la mortalidad en este patógeno por lo que analizamos cada una de ellas en relación al tratamiento médico y al médico-quirúrgico recibido para ver cual de las dos opciones daba mejores resultados

en cada una de ellas:

- Complicaciones paravalvulares: En caso de presencia de complicaciones paravalvulares se desaconseja el tratamiento médico ya que el 90.3% ($p=0.0001$) fallecen. Además en este grupo también destacar que los pacientes con tratamiento médico sin complicaciones paravalvulares fallecieron menos (25%, $p=0.045$). Muchos estudios han puesto de manifiesto el hecho de que en caso de complicaciones paravalvulares la intervención quirúrgica es necesaria para mejorar el pronóstico aunque son trabajos no exclusivos de SCN (64, 67, 108, 149, 150).

- Insuficiencia cardíaca congestiva: Fallecieron más aquellos en los que se llevó a cabo tratamiento médico (94.1%, $p=0.0001$), por lo que ante un paciente con una endocarditis protésica por SCN con insuficiencia cardíaca se recomienda cirugía aunque aún así presentará alta mortalidad (50%). Datos similares encuentra *J. López* aunque en una cohorte general de endocarditis protésicas no exclusiva de SCN (129).

- Sepsis: Existió una altísima mortalidad tanto en los intervenidos como en los no intervenidos. La alta mortalidad de los pacientes con sepsis grave y shock séptico es conocida por trabajos previos (89, 91), aunque los datos expuestos en este apartado por nuestra parte sólo son de válvulas protésicas por SCN. Dada la alta mortalidad es fundamental el diagnóstico precoz para evitar llegar a esta situación e intervenir al paciente en mejores condiciones.

Por lo tanto como conclusiones en la endocarditis protésica por SCN en nuestra serie vemos que aquellos pacientes sin complicaciones asociadas se benefician de tratamiento médico, que en el caso de existir complicaciones paravalvulares e insuficiencia cardíaca congestiva el tratamiento médico-quirúrgico tiene menor mortalidad que el médico y en el caso de sepsis grave/shock séptico la mortalidad es tan

alta que debemos hacer esfuerzos en el diagnóstico precoz antes de que se desarrolle.

6.7 SEGUIMIENTO: RECIDIVAS Y MORTALIDAD TRAS EL ALTA.

En esta entidad generalmente las complicaciones relacionadas tienen lugar sobre todo durante el primer año tras el alta, es por ello por lo que el seguimiento exigido en nuestra cohorte fue de al menos 12 meses (153).

6.7.1 Recidivas: Nuestra cohorte sólo presentó 10 casos (2.7%) de recidivas, datos similares a la cohorte de *H. Alonso-Valle* (1.5%) o *N. Fernández Hidalgo* (3.9%) (67,128).

No encontramos factores predisponentes a la aparición de recidivas, datos que concuerdan con los de otros autores, sólo algunos trabajos como el de *M. Nonaka* observa que son más frecuentes en la EPP (66).

Es una complicación con una alta mortalidad existiendo una gran controversia en qué tratamiento es el más adecuado cuando sucede, pues los datos existentes son contradictorios al ser una complicación poco frecuente y precisar cohortes muy extensas para el análisis, por ejemplo nuestra serie que es la más numerosa exceptuando la del ICE presenta sólo 10 casos de recidiva. Por todo ello es difícil extraer conclusiones sobre qué tratamiento es mejor en la recidiva. En nuestra serie se intervinieron el 60% (6 casos) y no lo hicieron el 40% (4 casos), la mortalidad global fue alta (70%) y la mortalidad por subgrupos de tratamiento fue del 75% (1 vivo, 3 fallecidos) en el caso del tratamiento médico y del 66.6% (2 vivos y 4 exitus) en el caso del tratamiento quirúrgico. Otros autores que han publicado sobre este tema tampoco han llegado a una clara conclusión sobre qué tratamiento es el más adecuado (51, 128, 154).

Aunque la guía clínica americana de la AHA/ACC recomienda la intervención de todas las recidivas (Grado de evidencia C), la europea de la ESC no se pronuncia al respecto, nosotros a la vista de nuestros datos y lo publicado previamente nos inclinamos por actuar en la recidiva como si nos encontráramos ante un primer episodio decidiendo si precisa tratamiento médico o médico-quirúrgico por las características del episodio actual independientemente de que sea una recidiva (100, 101).

6.7.2 Seguimiento: La mortalidad durante el ingreso hospitalario fue del 39.3% y tras el seguimiento al año fue del 42.2% si nos referimos a mortalidad relacionada con la endocarditis y del 44.9% si nos referimos a la mortalidad global de la serie. La mortalidad de otras series también es alta, así la cohorte ICE presenta una mortalidad del 24.4% intrahospitalaria y del 32% tras el seguimiento, mientras que la de Vall d'Hebron es del 39% durante el ingreso y del 49% al año o de *G. Habib* que es del 26% y del 42% respectivamente (36, 110, 128).

Durante el seguimiento fallecieron 31 pacientes (13.9% de los que fueron alta tras el ingreso), 10 de ellos por causas ajenas a la endocarditis (pacientes con enfermedades terminales u otras causas claramente no relacionadas), por lo que sólo 21 pacientes (9.4%) fueron exitus en el seguimiento en relación a las secuelas o a recidiva de la endocarditis protésica que motivó el ingreso.. Otras series presentan una mortalidad en el seguimiento discretamente mayores: del 11.3%, del 17% y del 26% (110, 128,155).

Vemos por tanto como la endocarditis protésica es una entidad con una mortalidad intrahospitalaria muy elevada (25-40%) pero que una vez se produce el alta hospitalaria no es frecuente la mortalidad asociada (10-15%).

6.8 FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y DURANTE EL SEGUIMIENTO.

6.8.1 Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria (mortalidad precoz): Muchos autores han analizado estos factores llamando la atención la gran variabilidad de resultados, si bien hay algunas variables que prácticamente se repiten como constantes (insuficiencia cardiaca, sepsis, etc...), hay un gran número de ellas que o bien aparecen en escasas publicaciones o incluso sólo en una. Esta falta de homogeneidad probablemente sea debida a las distintas variables recogidas en las cohortes, distintos niveles de complejidad de hospitales participantes, series que sólo pertenecen a un centro, variabilidad entre cohortes, pericia de médicos y cirujanos cardiovasculares en el manejo, existencia de un grupo específico para el manejo de la endocarditis (“heart valve team”), etc...

- **Análisis univariante:** En la tabla 117 se muestran los factores que alcanzaron significación estadística y las referencias de los trabajos que también describieron esos factores.

Tabla 117. Factores significativos en análisis univariante y referencias

VARIABLE	REFERENCIAS
>65 años	36, 156, 157
EPP	67,130,158
Endocarditis nosocomial	36
Síntomas <1 semana	159
Complicaciones SNC	92, 100
Etiología estafilocócica	64, 65, 110, 112, 149, 156
Insuficiencia renal aguda	67,110, 156
Sepsis grave/shock séptico	67, 114, 156
ICC/EAP	67, 110, 129, 156
Complicaciones paravalvulares	67, 129, 110, 160

Además destacar algunas otras variables o aspectos de las ya mencionadas en la tabla 117:

- Períodos de tiempo: A pesar del paso del tiempo y de las mejoras técnicas no existieron diferencias en la mortalidad entre el primer período (1985-1999) y el segundo (2000-2013) ($p=0.43$).

- Etiología: Como en muchas publicaciones el genero *Staphylococcus* fue un factor relacionado con la mortalidad ($p=0.0001$), en nuestra cohorte además lo fueron ambos microorganismos por separado, tanto *S. aureus* ($p=0.009$) como SCN ($p=0.0001$) (64, 65, 110, 112, 149, 156).

Además dentro de la etiología hubo patogenos que en el análisis univariante su presencia se relacionó con mayor supervivencia: *S. viridans* ($p=0.001$), *Enterococcus spp* ($p=0.02$), *C. burnetti* ($p=0.03$) y HACEK ($p=0.04$). Esta relación con *S. viridans* además de en válvulas nativas también está descrita en endocarditis protésicas (158). Los otros microorganismos no están tan descritos y quizás sea porque no están suficiente numero para alcanzar la significación estadística en otras cohortes mientras que en la nuestra, que es de las más numerosas, si la alcanzan.

- Tratamiento: Ni el tratamiento médico ($p=0.30$) ni el médico-quirúrgico ($p=0.09$) se relacionaron con mal pronóstico, sí se relacionó en cambio el hecho de seguir las recomendaciones terapéuticas de las guías clínicas en cuanto a antibioterapia con una mayor supervivencia ($p=0.001$), aunque en el análisis multivariante no se mantuvo este resultado. Esta variable ha sido escasamente analizada en otras series, en la nuestra el cumplimiento de las guías fue del 55.9% de los casos, superior a la serie de *V. Chu* de la cohorte ICE donde de 86 endocarditis protésicas por SCN sólo el 37.2% se adhirieron al tratamiento recomendado en las guías (137).

- **Análisis multivariante**: Encontramos 7 variables que se relacionaron con la mortalidad, variables casi todas ellas reconocidas previamente en la literatura. En nuestra cohorte los factores relacionados con la mortalidad en el análisis multivariante fueron:

- **Edad ≥ 65 años**: Presentaron una mortalidad con una OR 1.80 (IC 95% 1.07-3.04, **p=0.02**). Otras series han descrito también esta asociación como la del ICE (OR 1.71 [1.01-2.90]) o la de *F. Chirillo* (OR 2.4 [IC 95% 1.4-5.2, p=0.01]) (36,160).

- **S. aureus**: En nuestra serie se presentó con un OR 2.25 (IC 95% 1.02-4.96, **p=0.04**) y tanto *A. Wang*, como *H Habib* o *T. Ohara* encuentran también la relación de este patógeno y la mortalidad en sus series en sus respectivos análisis multivariantes, reflejo de la agresividad de este microorganismo (36, 110, 158).

- **SCN**: Aunque es un microorganismo agresivo en la endocarditis protésica por importante formación de complicaciones paravalvulares (24,151) no es frecuente su aparición como factor relacionado con la mortalidad en el análisis multivariante de otros trabajos soliendo hacerlo en asociación con *S. aureus* dentro del género *Staphylococcus* (156). En nuestra cohorte la presencia de SCN se relacionó con la mortalidad con un OR 2.68 (IC 95% 1.52-4.74, **p=0.001**).

- **Insuficiencia cardiaca (ICC grado II-III + EAP)**: La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva o edema agudo de pulmón se relacionó con la mortalidad con un OR 3.77 (IC 95% 1.94-5.85, **p=0.0001**). Muchas publicaciones han relacionado esta variable con la presencia de mal pronóstico (36, 67, 110, 129, 158).

- **Afectación del SNC**: En nuestra cohorte presentó un OR 3.19 (IC 95% 1.75-5.78, **p=0.0001**), aunque se ha relacionado la presencia de afectación del SNC con mal pronóstico generalmente ha sido en análisis univariantes, la serie de *A. Wang* de la

cohorte ICE encuentra que la presencia de ictus se relaciona con la mortalidad intrahospitalaria (OR 2.25 IC95% 1.25-4.03, $p < 0.05$). Quizás el hecho de que este hallazgo sea poco frecuente pero que esté presente en las dos cohortes más numerosas (la del ICE y la nuestra) puede estar determinado porque en otras series no haya suficiente número de afectación del SNC para obtener potencia estadística.

- Cirugía no planteada: Generalmente esta variable no se analiza en los trabajos existentes y se incluye dentro del grupo de “tratamiento médico”, pero se trata de pacientes con una comorbilidad tan importante o con un riesgo quirúrgico tan alto que su médico responsable ni siquiera se planteó presentarlo en sesión (enfermedad terminal, demencia avanzada, comorbilidades muy severas...), estos pacientes lógicamente se relacionaron con la mortalidad, de hecho de todas las variables del análisis multivariante fue la que mayor OR obtuvo: OR 4.02 (IC 1.70-19.5, $p = 0.0001$)

- Afectación paravalvular: Es una variable presente en los análisis de regresión logística de muchos de los trabajos de endocarditis protésica que lo incluyen como en la publicación de *A. Wang* (OR 1.86 IC 95% 1.10-3.15, $p < 0.05$), la de *H. Alonso-Valle* (OR 3.9 IC 95% 1.2-9.4, $p = 0.01$), en la de *J. Lopez* (OR 2.6 IC 95% 1.4-4.9, $p = 0.003$), en la de *J. San Martin* (OR 3.4 IC 95% 1.3-8.8, $p = 0.011$) o la de *F. Chirillo* (2.1 (1.3-2.9, $p < 0.001$) (36, 67, 129, 135, 160).

En nuestra serie se vio una tendencia a la significación estadística pero sin llegar a alcanzarla: OR 1.71 (IC 95% 0.96-3.08, $p = 0.06$). También existen otras series donde las complicaciones paravalvulares no entraban a formar parte de las variables que componían los factores relacionados con la mortalidad en el análisis multivariante como en la de *H. Habib*, *M. Musci* o *T. Ohara* (110, 156, 158).

Como conclusión los pacientes presentan mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria ante una endocarditis protésica son aquellos mayores ≥ 65 años,

producida por *S. aureus* o SCN, que desarrollan insuficiencia cardiaca/EAP, que presentan sepsis grave/shock séptico, afectación del SNC y aquellos pacientes que no se presentan en sesión por las importantes comorbilidades que presentan.

6.8.2 Factores relacionados con la mortalidad al final del seguimiento

(mortalidad tardía): Los factores relacionados con la mortalidad tardía fueron muy similares a los obtenidos en la mortalidad precoz ya que sólo fallecieron 19 pacientes entre el mes posterior al alta hospitalaria y al final del seguimiento al año, por lo que sólo comentaremos en este apartado aquellos factores que resultaron distintos.

- **Análisis univariante:** Tres factores se diferenciaron de la mortalidad precoz:

- **Afectación valvular aórtica:** Al final del seguimiento fallecieron más pacientes con afectación aórtica (57.4% vivos vs 66.9% exitus, **p=0.03**), aunque este dato no está muy recogido en trabajos previos probablemente se deba al alto número de complicaciones paravalvulares que presentaban estos pacientes, de los 19 pacientes que fallecieron tras el alta hospitalaria 15 (78.9%) presentaron afectación aórtica y todos ellos salvo uno (93.3%) presentaban complicación paravalvular aunque sólo se intervinieron 10 (66.6%). La razón por la que la endocarditis protésica aórtica se asocie con mayor mortalidad durante el seguimiento y no durante la hospitalización se debe a las secuelas que producen esas complicaciones paravalvulares, que son más frecuentes en la posición aórtica.

- **Ictus no hemorrágico:** en la mortalidad precoz el ictus no hemorrágico era un factor relacionado con la mortalidad de manera significativa (10.8% vivos vs 20.1% exitus, **p=0.01**), en cambio en la mortalidad tardía se pierde esa significación (11.7% vivos vs 17.8% exitus, p=0.06). Ninguno de los pacientes tras el alta murieron por esta

causa, por tanto al haber más pacientes (19 más que en la mortalidad precoz) y ninguno de estos fallecer esta causa se pierde la significación.

- Fenómenos vasculares: Al igual que sucede con el ictus no hemorrágico es una entidad que o bien el paciente fallece en el momento agudo o ya no lo hace, así la mortalidad precoz vino dada por embolismos en SNC, en arteria mesentérica o en arteria coronaria falleciendo estos pacientes en el momento agudo pero no en el seguimiento, así aunque en la mortalidad precoz sí fue un determinante de mortalidad la presencia de fenómenos vasculares (24.2% vivos vs 34% exitus, $p=0.02$) en la mortalidad tardía en la cual ningún paciente falleció por esta causa ya no lo fue: 26% vivos vs 30.7% exitus ($p=0.19$).

- Análisis multivariante: Dos diferencias encontramos en el análisis multivariante de factores relacionados con la mortalidad precoz y con la tardía, la salida de *S. aureus* del modelo y la entrada de las complicaciones paravalvulares:

- *S. aureus*: En el modelo de mortalidad tardía no está presente aunque presenta tendencia a entrar con una “p” cercana al límite (1.96 [0.88 – 4.3, $p=0.09$]). La razón de esto es porque el *S. aureus* al ser un microorganismo agresivo presenta la mortalidad al inicio del cuadro, una vez superado éste y dado el paciente de alta es poco frecuente la muerte, de hecho de los 19 casos que fallecieron en el seguimiento sólo uno presentaba endocarditis por *S. aureus* y de los 20 pacientes que fueron dados de alta tras una endocarditis por *S. aureus* sólo falleció uno. Datos similares donde el *S. aureus* no es un factor de mortalidad durante el seguimiento los encontramos también en los trabajos de *H. Habib, F. Chirillo o F. Delahaye* (110, 160,161).

- Complicación paravalvular: Esta variable no se encontraba en el modelo de mortalidad precoz pero sí aparece en el modelo de mortalidad tardía: OR 1.89 (IC 95% 1.06 – 3.36, $p=0.03$). Otras cohortes también han encontrado en las complicaciones

paravalvulares un factor determinante de mortalidad tardía (160, 161, 162). Este hecho es debido probablemente a que las secuelas que dejan no son suficientes para que el paciente fallezca en el ingreso pero sí posteriormente, de hecho de los 19 pacientes que fallecieron en el seguimiento 14 (73.7%) presentaban complicaciones paravalvulares. Esto implica que pacientes que han presentado o presentan una complicación paravalvular porque no se hallan podido intervenir probablemente deban ser seguidos más estrechamente que el resto para anticiparnos a las complicaciones que puedan aparecer que pueden desembocar en la muerte.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

7. CONCLUSIONES

1ª Los datos de nuestra cohorte permiten constatar el incremento progresivo *S. aureus* resistente a meticilina como agente etiológico de la EPP, lo cual condiciona la decisión de tratamiento empírico o el de aquellos casos de EPP cuyos hemocultivos son negativos.

2ª Excepto por lo que se refiere a un curso más subagudo y la presencia de esplenomegalia en la EPT, no existen diferencias clínicas relevantes entre ambos tipos de endocarditis protésica.

3ª Existen datos que permiten afirmar que las complicaciones de la endocarditis protésica guardan mayor relación con el agente etiológico que con el hecho de ser precoz o tardía.

4ª Aunque en nuestra cohorte las complicaciones paravalvulares estuvieron más presentes en las válvulas biológicas, probablemente esto se deba más a la mayor frecuencia de posición aórtica de este tipo de válvulas.

5ª La eficacia terapéutica de la monoterapia en la endocarditis protésica estafilocócica es subóptima, por lo que estos pacientes deberían ser tratados con biterapia, la cual disminuye los potenciales efectos adversos e interacciones de la triple terapia.

6ª A igualdad de eficacia terapéutica, en la endocarditis protésica por *Enterococcus faecalis*, la pauta ampicilina + ceftriaxona es mas segura que ampicilina + aminoglucósidos.

7ª En ausencia de complicaciones paravalvulares o inestabilidad hemodinámica, la cirugía puede evitarse en una proporción importante de pacientes, por lo que el tratamiento inicial de estos casos debería de ser exclusivamente medico.

8ª En los pacientes con indicación quirúrgica y aceptación de la misma en sesión médico-quirúrgica, la demora del acto operatorio empeora significativamente el pronóstico.

9ª La etiología estafilocócica, el desarrollo de ICC, la aparición de sepsis grave/shock séptico y las complicaciones del SNC son factores asociados de forma independiente con la mortalidad.

10º Una vez completado adecuadamente el tratamiento antimicrobiano, las recidivas de la endocarditis protésica son poco frecuentes pero deparan una alta mortalidad.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8. BIBLIOGRAFÍA GLOBAL

1. Fye WB, Jean Francois Fernel. *Clin Cardiol.* 1997; 20:1037-38.
2. Millar BC, Moore JE. Emerging Issues in infective endocarditis. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10:1110-16.
3. Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57:228-233.
4. Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist.* 1996;40:35-54.
5. Pruitt RD. Williams Osler and his Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *May Clin Proc.* 1982; 57:4-9.
6. Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J.* 1885; 1: 467-470; 522-526; 577-579.
7. Wallace AG, Hunter TH, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and valve replacement. *JAMA.* 1965; 127:129-37.
8. Starr A, Edwards LM. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg.* 1961; 154:726-40.
9. Edmunds LH. Evolution of prosthetic heart valves. *Am Heart J.* 2001; 141:849-55
10. Tamames S. Evolución histórica de las prótesis valvulares cardiacas. *Anales de la Real Academia Nacional de la Medicina.* 2006; 3:495-524
11. Lord JW, Imperato A, Hackel AM, et al. Endocarditis complicating open heart surgery. *Circulation.* 1961; 23:489-497
12. Amoury RA, Bowman FO and Malm JR. Endocarditis associated with intracardiac prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51:36-48

13. Kittle CF and Reed WA. Antibiotics and extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961; 41: 34-48.
14. Hook EW and Kaye D. Prophylaxis of bacterial endocarditis. *J Chron Dis.* 1962; 15:635-46.
15. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery.* 1961; 50:161-8.
16. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:S2230-9.
17. Clark RE, Edmunds LH Jr, Cohn LH, et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1988; 2:293-5.
18. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25:267-76.
19. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72:31-7.
20. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57:155-61.
21. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91:571-5.
22. Alarcon A, Gálvez J, Reguera JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento y profilaxis de la endocarditis infecciosa. www.saei.org
23. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984; 69:223-32.

24. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med.* 1983; 98:447-55.
25. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med.* 1993; 119:560-7.
26. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1988; 2:340-6.
27. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, et al. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108:207-14.
28. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J.* 1995 ;16 Suppl B:32-8.
29. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85:590-3.
30. Hyde JA1, Darouiche RO, Costerton JW. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis: a review article. *J Heart Valve Dis.* 1998 May;7(3):316-26.
31. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, et al. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Dec; 11:869-83.
32. Bortolotti U, Thiene G, Milano A, et al. Pathological study of infective endocarditis on Hancock porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 81:934-42.

33. Zimmerli W. Experimental models in the investigation of device-related infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31 Suppl D:97-102.
34. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69:1388-92
35. Karchmer AW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, coordinadores. *Principles and practice of infectious diseases.* Vol 1. 5ª ed., Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 1092-1111.
36. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007; 297:1354-61.
37. Almirante B, Tornos MP, Soler-Soler J. Endocarditis protésica. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51 Suppl 2:58-63.
38. Horstkotte D, Körfer R, Loogen F, et al. Prosthetic valve endocarditis: clinical findings and management. *Eur Heart J.* 1984; 5 Suppl C:117-22
39. Rossiter SJ, Stinson EB, Oyer PE, et al. Prosthetic valve endocarditis. Comparison of heterograft tissue valves and mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978; 76:795-803
40. Vlessis AA1, Khaki A, Grunkemeier GL, et al. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. *Heart Valve Dis.* 1997; 6:443-65.
41. Horstkotte D, Piper C, Niehues R, et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl B:39-47.
42. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, et al. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med.* 1991; 324:573-9.

43. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, et al. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med.* 1993; 328:1289-96
44. Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg.* 1985; 120:469-72.
45. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med.* 1992; 152:1869-73.
46. de Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl B:7-14.
47. Masur H, Johnson WD Jr. Prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 80:31-7.
48. Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Intern Med.* 1975; 82:751-6.
49. Block PC, DeSanctis RW, Weinberg AN, et al. Prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970; 60:540-8.
50. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med.* 1987; 83:626-34.
51. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, et al. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 92(4):776-83.

52. Saccente M, Cobbs CG. Clinical approach to infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 1996; 14:351-62.
53. Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, et al. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of 38 cases. *Circulation.* 1973; 48:365-77.
54. Baumgartner WA, Miller DC, Reitz BA, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1983; 35:87-104.
55. Fericola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol.* 1993; 72:314-23.
56. Douglas JL, Cobbs CG. Prosthetic valve endocarditis. En: Kaye D. (Ed.). *Infective endocarditis.* Raven Press, New York 1992.
57. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, et al. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med.* 1976; 85:471-3.
58. Michaelson ED, Walsh RE. Osler's node--a complication of prolonged arterial cannulation. *N Engl J Med.* 1970; 283:472-3.
59. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 2003; 21:273-82.
60. Anderson DJ, Bulkley BH and Hutchins GM. A clinicopathologic study of prosthetic valve endocarditis in 22 patients: morphologic basis for diagnosis and therapy. *Am Heart J.* 1977; 94:325-32.
61. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *Am J Cardiol.* 1976; 38:281-92.

62. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, et al. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation*. 1978; 58:589-97.
63. Romano G, Carozza A, Della Corte A, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis*. 2004; 13:200-8.
64. Ben Ismail M, Hannachi N, Abid F, et al. Prosthetic valve endocarditis. A survey. *Br Heart J*. 1987; 58:72-7.
65. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, et al. Infective endocarditis--a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80:298-307.
66. Nonaka M, Kusuhara T, An K, et al. Comparison between early and late prosthetic valve endocarditis: clinical characteristics and outcomes. *J Heart Valve Dis*. 2013; 22:567-74.
67. Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139:887-93.
68. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991; 324:795-800.
69. San Román JA, Vilacosta I, Sarriá C, et al. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol*. 1999; 83:1075-9.
70. Harris PS, Cobbs CG. Cardiac, cerebral, and vascular complications of infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 1996; 14:437-50.

71. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005; 26:288-97.
72. Anguera I, Quaglio G, Miró JM, et al. Aortocardiac fistulas complicating infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2001; 87:652-4.
73. Archer TP, Mabee SW, Baker PB, et al. Aorto-left atrial fistula. A reversible cause of acute refractory heart failure. *Chest.* 1997; 111:828-31.
74. Anguera I, del Río A, Moreno A, et al. Complications of native and prosthetic valve infective endocarditis: update in 2006. *Curr Infect Dis Rep.* 2006; 8:280-8.
75. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology.* 1991; 41:1015-20.
76. Almirante B, Tornos MP, Pigrau C, et al. Complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa. *Med Clin (Barc).* 1994; 102:652-6.
77. Gransden WR, Eykyn SJ, Leach RM. Neurological presentations of native valve endocarditis. *Q J Med.* 1989 Dec;73(272):1135-42.
78. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology.* 1989; 39:173-8.
79. Molavi A. Endocarditis: recognition, management, and prophylaxis. *Cardiovasc Clin.* 1993; 23:139-74.
80. 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.
81. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 1981; 94:505-18.

82. 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.
83. Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, et al. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J.* 1973; 86:698-704.
84. Davis RS, Strom JA, Frishman W, et al. The demonstration of vegetations by echocardiography in bacterial endocarditis. An indication for early surgical intervention. *Am J Med.* 1980; 69:57-63.
85. Scanlan JG, Seward JB, Tajik AJ. Valve ring abscess in infective endocarditis: visualization with wide angle two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1982; 49:1794-800.
86. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest.* 1991; 100:351-6.
87. Taams MA, Gussenhoven EJ, Bos E, et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transoesophageal echocardiography. *Br Heart J.* 1990; 63:109-13.
88. Job FP, Franke S, Lethen H, et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1995; 75:1033-7.
89. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C, Revilla A, Silva J, Vivas D, González I, San Román JA. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1999-2006
90. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Ann Rev Pathol* 2006;1:467-496.

91. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Lucà F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:1469-1476.
92. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis.* 1997; 6:204-11.
93. Khandheria BK. Suspected bacterial endocarditis: to TEE or not to TEE. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21:222-4.
94. Daniel WG, Mügge A, Grote J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol.* 1993; 71:210-5.
95. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz.* 1995; 20:390-8
96. Birmingham GD¹, Rahko PS, Ballantyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J.* 1992; 123:774-81.
97. Petrou M, Wong K, Albertucci M, et al. Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation.* 1994; 90(Sup 2):198-204.
98. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2438-88.
99. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:269-89.
100. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005; 111:e394-434.
101. 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 Oct;30(19):2369-413.
102. Mestres CA, Miro JM, The surgical treatment of infective endocarditis: An overview. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 22: 28-35.
103. Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araji OA. Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10:32-46.

104. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013; 127:2272-84.
105. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005; 112:69-75.
106. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 110:1745-55.
107. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*. 2005; 150:1086-91.
108. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 2003; 89:269-72.
109. Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. *Infect Dis Clin North Am*. 2002; 16:477-505
110. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005; 91:954-9.
111. Hill E, Herregods MC, Vanderschueren S, et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008; 101:1174-1178.
112. 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

113. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:17-24.
114. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest.* 1995; 108:688-94.
115. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis.* 1998; 26:1302-9.
116. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, et al. Hospital-acquired infective endocarditis. Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis.* 2004; 38:843–50.
117. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40:373–83.
118. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:532-555.
119. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22(suppl A):6–13.
120. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
121. Tan BH, Fearon KC. Caquexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11:400-7.

122. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.
123. Marin M, Muñoz P, Sánchez M, et al. Molecular diagnosis in infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86:195-202.
124. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15:816–822.
125. Roques F, Michel P, Goldstone AR, et al. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):882-3.
126. Leijten FSS, De Weerd AW. Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:10-9.
127. Muñoz P, Fariñas MC, Alarcon A, et al. Infective endocarditis in Spain: 1000 cases from a prospective cohort study. ABSTRACT ESCMID 2013
128. 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; 18:522-30
129. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:384-90
130. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, et al. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis *Am J Cardiol* 2004;93:1185-87.

131. Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of 38 cases. *Circulation* 1973;48; 365-77
132. Karchmer AW, Dismukes WE, , Buckley MJ, et al. Late prosthetic valve endocarditis: clinical features influencing therapy. *Am J Med* 1978; 54:100-206.
133. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis* 2007; 45:S177-83.
134. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infectious Diseases* 2014;14:230-41.
135. San Martin J, Sarria C, de las Cuevas C, et al. Relevance of clinical presentation and period of diagnosis in prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2010; 19:131-38.
136. Drinkovic D, Morris AJ, Pottumarthy S. Bacteriological outcome of combination versus single agent treatment for staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:820-25.
137. Chu VH, Miro JM, Hoen B. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis –a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart* 2009; 95:570-76.
138. Lowy FD, Wexler MA, Steigbigel NH. Therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *J Lab Clin Med.* 1982; 100:94-104.
139. Kobara WD, Kaye KL, Shapiro T. Therapy of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Rev Infect Dis.* 1983; Suppl 3:S533-7.

140. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:571–9.
141. Fernández-Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, et al. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:363–77.
142. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005; 118:759–66.
143. Gavalda J, Leon O, Miro JM, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146:574-79.
144. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1261-68.
145. Pericas JM, Ververa C, del Rio A, et al. Changes in the treatment of *enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 20: O1075-O1083.
146. Rasmussen EV, Bruun LE, Lund J, et al. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: Can euroSCORE guide a patient selection?. *Int J Cardiol.* 2011; 149:304-309.

147. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, et al. Preoperative risk in infective endocarditis. Does the EroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32:281-5.
148. Yu VL, Gouoding D, Thomas F, et al. Prosthetic valve endocarditis: Superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58:1073-7.
149. Truninger K, Attenhofer Jost C, Seifert B, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotic alone?. *Heart.* 1999; 82:714-20.
150. Chirouze C, Cabell C, Fowler Jr V, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1323-7
151. Lalani T, Kanafani Z, Chu V et al. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboratio on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25: 365–368.
152. V Chu V, Miro JM, Hoen B, et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis—a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart.* 2009; 95:570–57.
153. Musci M, Hübler M, Amiri A, et al. Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38:528-38.
154. Grubitzsch H, Schaefer A, Melzer C, et al. Outcome after surgery for prosthetic valve endocarditis and the impact of preoperative treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148:2052-59.

155. Lalani T, Chu V, Park L, et al. In-Hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1495-1504.
156. Musci M, Hübler M, Amiri A, et al. Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-years single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 38:528-38.
157. Moon MR, Miller DC, Moore KA, et al. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissues versus mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:1164-71.
158. Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, et al. Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infectiva endocarditis: results of CARDiac Disease REGistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J cardiol* 2013; 167:2688-94.
159. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, et al. Long terms results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001; 86:63-8.
160. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2013; 112:1177-1181.
161. Delahaye F, Chu V, Altclas J, et al. One-year following biological or mechanical valve replacement for infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2015; 178:117-123.
162. Alexiou C, Langley S, Stafford H, et al. Surgical treatment of infective mitral valve endocarditis: predictors of early and late outcome. *J Heart Valve Dis* 2000; 9:327-334.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANEXO 1



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization

J. M. Lomas¹, F. J. Martínez-Marcos¹, A. Plata², R. Ivanova³, J. Gálvez⁴, J. Ruiz³, J. M. Reguera², M. Noureddine⁵, J. de la Torre⁵ and A. de Alarcón⁶ on behalf of the Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)

1) Department of Infectious Diseases, Hospital General Juan Ramón Jiménez, Huelva, 2) Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Carlos Haya, 3) Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, 4) Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, 5) Department of Infectious Diseases, Hospital Costa del Sol, Marbella and 6) Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Abstract

Invasive medical technology has led to an increase in the incidence of healthcare-associated infective endocarditis (HAIE). A prospective multicentre cohort study was conducted at seven hospitals in Andalusia, Spain, to establish the characteristics of HAIE and to compare them with those of community-acquired infective endocarditis (CAIE). HAIE was defined as either infective endocarditis (IE) manifesting >48 h after admission to hospital, or IE associated with a significant invasive procedure performed in the 6 months before diagnosis. Seven hundred and ninety-three cases of IE were investigated, and HAIE accounted for 127 (16%). As compared with patients with CAIE, patients with HAIE were older (60.1 ± 14.4 years vs. 53.6 ± 17.5 years) and had more comorbidities (Charlson index 3.3 ± 2.3 vs. 1.8 ± 2.3) and staphylococcal infections (58.3% vs. 24.8%). Vascular manipulation was the main cause of bacteraemia responsible for HAIE (63%). Peripheral vein catheter-associated bacteraemia accounted for 32.8% of the catheter-related bacteraemias. In-hospital mortality (44.9% vs. 24.2%) was higher in the HAIE group. Septic shock (OR 2.2, 95% CI 2.9–30.2) and surgery not performed because of high surgical risk (OR 1.6, 95% CI 1.2–20) were independent predictors of mortality in HAIE. The present study demonstrates that HAIE is a growing health problem associated with high mortality. Careful management of vascular devices is essential to minimize the risk of bacteraemias leading to HAIE.

Keywords: Coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia, healthcare-associated, infective endocarditis, *Staphylococcus aureus* bacteraemia, vascular catheter-related bacteraemia

Original Submission: 10 April 2009; **Revised Submission:** 19 July 2009; **Accepted:** 18 August 2009

Editor: D. Raoult

Article published online: 2 September 2009

Clin Microbiol Infect 2010; **16**: 1683–1690

10.1111/j.1469-0691.2010.03043.x

Corresponding author: J. M. Lomas, Infectious Diseases Unit, Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Norte s/n, 21005 Huelva, Spain
E-mail: jlomascabezas@yahoo.es

Introduction

Healthcare-associated infective endocarditis (HAIE) is a clinical entity that has been known for decades, and it is associated with high morbidity and mortality rates [1,2]. The incidence of HAIE continues to increase because of increasing invasive therapeutic and diagnostic procedures in healthcare settings, and increasing degenerative valve pathology and replacement in older patients. These situations create greater risks that microorganisms will attach to valves during nosocomial bacteraemias [3,4].

Reported incidence rates of HAIE range from 7% to 34% [1,5–10]. The few published studies are based on small numbers of cases, reported from single hospitals and with different criteria for defining HAIE. We therefore performed a large, prospective, multicentre cohort study of infective endocarditis (IE) in order to better define the characteristics and extent of this problem, and to compare HAIE with community-acquired infective endocarditis (CAIE).

Patients and Methods

Patients and settings

This prospective analysis was carried out by the Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infec-

tions) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI—The Infectious Diseases Society of Andalusia), and performed in seven hospitals of the Public Health Service of Andalusia (south of Spain). Five hospitals were referral and teaching centres (1,000–1,850 beds) with cardiac surgery, and two were community hospitals (550–600 beds). All consecutive cases of definite or possible left-sided IE in adult patients (≥ 18 years of age) recorded between January 1984 and December 2007 were included in the study. Patients were identified from the infectious diseases units, the micro-biology departments' blood culture registries, the echocardiography laboratories and the autopsy departments. The cases were classified according to modified Duke criteria [11].

Data collection

Data on predisposing IE factors, comorbidities, events during hospitalization, invasive procedures, therapeutic options and patient evolution were collected by the same principal investigators in each centre during the entire study period. We use a standardized reporting form, and episodes were periodically entered into a common database.

Definitions

We considered HAIE as either IE manifesting >48 h after admission to hospital or IE acquired in association with a significant invasive procedure performed in the 6 months before diagnosis [12] in the following situations: (i) during a stay and/or manipulation in a hospital setting (nosocomial healthcare-associated IE); or (ii) in patients with extensive out-of-hospital contact with healthcare interventions (non-nosocomial healthcare-associated IE). IE was considered to be CAIE in patients without hospitalization or healthcare contact within the previous 6 months. Vascular catheter-associated bacteraemia (CAB) was diagnosed according to established criteria [13]. When catheter tip culture and/or simultaneous quantitative blood cultures were not available, the diagnosis of CAB required the presence of phlebitis and exclusion of an alternative explanation for bacteraemia.

Prosthetic valve endocarditis (PVE) was classified as early PVE within 12 months after valve implantation and late PVE after 12 months [14,15]. Early PVE is nosocomial by definition, and because of its special characteristics it was excluded from our study, as were right-sided IE and patients with pacemaker infection.

We considered comorbidity as the simultaneous presence of two medical conditions. We used the age-adjusted Charlson index [16] to stratify patients according to overall comorbidity. Patients were classified as having severe heart failure if they needed inotropic agents and/or mechanical

ventilation. Renal failure was defined as a creatinine level >1.5 mg/dL in patients with prior normal renal function or when there was a deterioration of $>25\%$ of the prior creatinine clearance in patients with chronic renal insufficiency.

Echocardiography

Transoesophageal echocardiography (TOE) has been available in our centre since 1995. We performed TOE in the following situations: (i) when there was a strong clinical suspicion after non-diagnostic transthoracic echocardiography; or (ii) to obtain a better evaluation of the valvular complications.

Microbiology

Microbiological information was obtained from blood cultures, intra-operative heart tissue sample cultures and serological studies. Blood cultures were always performed serially (a minimum of two separate samples), by semi-automated methods. Patients with culture-negative IE was defined as those with negative blood and/or intra-operative cultures. Episodes of IE due to *Coxiella burnetii* were analysed separately.

Surgery

All information was collected by the attending physician, who established the indication for cardiac surgery according to American Heart Association guidelines [17]. Five of the hospitals offered cardiac surgery, whereas the other two referred their patients to other centres in the group when necessary. Those patients not offered surgery and the reasons for this were recorded. The additive European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) [18] was calculated for all patients.

Mortality

In-hospital mortality was defined as mortality from any cause during hospitalization.

Follow-up

Following discharge, control blood cultures were performed 2 months later to ensure definite microbiological cure. Clinical follow-up continued for at least 6 months, and at least one echocardiographic examination was performed during this period to evaluate the need for deferred surgery.

Statistical analysis

The chi-squared test was used for comparison of qualitative variables (or the Fisher test when appropriate), and the Mann-Whitney *U*-test was used for quantitative variables. For the multivariate analysis, risk factors for in-hospital mortality and variables related to non-performance of cardiac surgery that were statistically significant in a univariate analysis

($p < 0.1$) were included in a multivariate logistic regression model, where $p < 0.05$ was considered to be significant.

Results

A total of 877 cases of IE were collected during the study period. Once early PVE cases ($N = 84$) had been excluded, there were 793 left-sided IE episodes in 788 patients in the analysis. There were 666 (84%) CAIE episodes and 127 (16%) HAIE episodes. Of these 127 HAIE cases, 117 (92.1%) were considered to be 'definite' and ten (7.9%) to be 'possible'. Nosocomial infections accounted for 79.5% of the HAIE episodes. Non-nosocomial HAIE cases were mainly haemodialysis-associated (Fig. 1). The incidence of HAIE increased from 13.3% (26/195) during 1984–1995, to 15% (28/186) during 1996–2000, and to 17.7% (73/412) during 2001–2007.

Patient characteristics

The clinical characteristics of patients with HAIE and CAIE are shown in Table 1. Patients in the HAIE group had a higher Charlson index than those with CAIE. The most frequent pathologies among HAIE patients were chronic renal insufficiency (14.1%), chronic liver disease (9.1%) and malignancies (8.1%) (data not shown). In 112 of the HAIE patients, the infection was on a native valve, underlying native valve pathology being present in 47.2% of these.

Origin of infection

HAIE was related to a vascular manipulation in 63% of the cases, most commonly catheter-related procedures (61

cases; 48%). This group was led by vascular manipulations associated with haemodialysis (34.4%), and followed by peripheral catheter-related bacteraemia (32.8%), where *Staphylococcus aureus* accounted for 75% ($n = 15$) of the cases. Other sources of infection were genitourinary and digestive tract instrumentation (Table 2).

Microbiology

HAIE was associated with positive blood cultures in 106 of the episodes (83.4%), positive intra-operative valve cultures in two (1.6%) cases, and both positive blood and intra-operative valve cultures in another nine (7.1%). The main microorganisms responsible for HAIE and CAIE are shown in Table 3.

HAIE caused by *Staphylococcus* species was usually related to a vascular procedure (62/74 cases; 83.8%). In our series, the percentage of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) has been increasing. The first MRSA isolate was collected in 2001, and by 2007 MRSA accounted for 50% of all *S. aureus* HAIE episodes. Considering only the last 5 years, the percentage of *S. aureus* isolates causing HAIE that were MRSA was 43.4% (10/23 cases). *Staphylococcus epidermidis* was the most prevalent species of coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) (27 cases; 77.1%). CoNS caused native valve HAIE in 85.7% of the cases. HAIE caused by *Enterococcus faecalis* was usually related to a genitourinary procedure (13 cases; 59.1%).

Complications

Forty-four patients (34.6%) experienced some embolic manifestation. Among these, the central nervous system was the principal target (28 cases; 22%), followed by the spleen or

FIG. 1. Classification of infective endocarditis cases. IE, infective endocarditis; IVD, intravenous drug; PVE, prosthetic valve endocarditis; HAIE, healthcare-associated infective endocarditis.

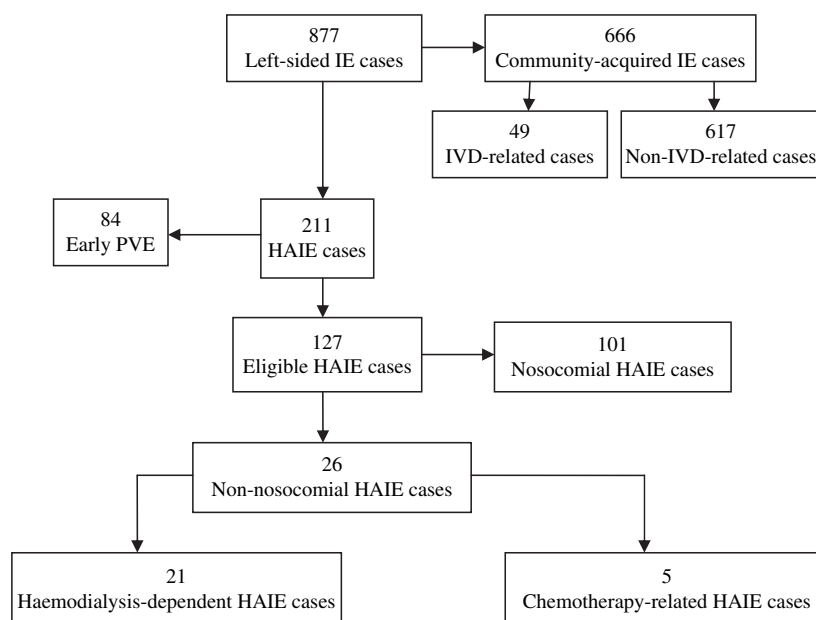


TABLE 1. Comparison of infective endocarditis (IE) patient characteristics

HAIE Variables	Patients with			All patients with IE		
	NHAEI (n = 101)	p	NNHAEI (n = 26)	HAIE (n = 127)	p	CAIE (n = 666)
Age (mean years ± SD)	61.3 ± 14.6	0.04	55 ± 12.6	60.1 ± 14.4	<0.001	53.6 ± 17.5
Males, n (%)	80 (79.2)	<0.01	13 (50)	93 (73.2)	0.3	457 (68.6)
Native valve pathology, n (%)	50 (49)	0.3	10 (38.5)	60 (47.2)	0.6	334 (50.2)
Valve affected, n (%)						
Aortic	47 (46.5)	0.2	8 (30.8)	55 (43.3)	0.9	285 (42.8)
Mitral	42 (41.6)	0.9	10 (38.5)	52 (40.9)	0.8	267 (40.1)
Multivalve	13 (12.9)	0.1	6 (23.1)	19 (15)	0.9	97 (14.6)
PVE, n (%)	14 (13.9)	0.3	1 (3.8)	15 (11.8)	0.1	116 (17.4)
Comorbidity, n (%)	91 (90)	0.4	24 (92)	115 (90.6)	<0.001	378 (56.8)
Charlson index (average ± SD)	3.1 ± 2.2	0.02	4.2 ± 2.4	3.3 ± 2.3	<0.001	1.8 ± 2.3
In-hospital surgery, n (%)	44 (43.5)	0.1	7 (27)	51 (40.2)	0.2	228 (34.2)
Surgical treatment, n (%)	49 (48.5)	0.07	7 (27)	56 (44.1)	0.9	293 (44)
EuroSCORE (average ± SD)	0.4	11.1 ± 3.1	10.5 ± 4	<0.01	9 ± 5.3	10.4 ± 4.2
Rejected surgery ^a , n (%)	0.1	6 (23.1)	18 (23.7)	<0.001	44 (6.6)	12 (11.9)
Intrahospital mortality, n (%)	0.2	15 (58)	57 (44.9)	<0.001	161 (24.2)	42 (41.6)

NHAEI, nosocomial healthcare-associated IE; NNHAEI, non-nosocomial healthcare-associated IE; HAIE, healthcare-associated IE; CAIE, community-acquired IE; PVE, prosthetic valve endocarditis; SD, standard deviation.

^aPatients with an indication for surgery and poor clinical stat

TABLE 2. Source of infection in patients with healthcare-associated infective endocarditis

Medical procedures	n (%)
Vascular	
Catheter-related	61 (48)
Haemodialysis	21
Peripheral vein catheter	20
Several procedures	12
Central vein catheter	8
Implanted cardiac devices	6 (4.7)
Coronary arteriography	7 (5.5)
Cardiovascular surgery	4 (3.1)
Carotid angioplasty	1 (0.8)
Pulmonary stent	1 (0.8)
Total	80 (63)
Others	
Digestive	19 (15)
Urinary	18 (14.2)
Skin and soft tissue	5 (3.9)
Several procedures	2 (1.6)
Maxillofacial	1 (0.8)
Osteoarticular	1 (0.8)
Non-identified	1 (0.8)
Total	47 (37)

large blood vessels (18 cases; 14.1%) and the bone and joints (arthritis or osteomyelitis) (six cases; 4.7%). On 11 occasions (8.7%), more than one embolic site was involved. The percentage of severe heart failure was higher in the HAIE group than in the CAIE group. The two groups had similar rates of neurological complications, but the HAIE group had more cases of septic shock and renal failure (Table 4).

Outcome

Fifty-six (44.1%) patients underwent heart surgery, 51 (40.2%) during the acute phase and five during follow-up. The main indications for surgery were heart failure (60.8%), valve dysfunction (11.8%) and sepsis (7.8%). However, severe heart failure was the only significant difference between

patients who underwent surgery and those who did not (Table 5). Eighteen patients in whom surgery was indicated were not operated on because of poor clinical status. As compared with patients who were operated on, those who were rejected for surgery had more *S. aureus* infections, a higher median additive EuroSCORE, a higher Charlson index, and more acute complications, such as severe heart failure, septic shock, central nervous system events and embolic manifestations (Table 5). When these factors were examined in a multivariate analysis, only septic shock (OR 7.7, 95% CI 2.1–27.5, *p* 0.001) and *S. aureus* (OR 3.8, 95% CI 1.3–13.3, *p* 0.03) aetiology maintained their statistical significance. The frequency of intrahospital mortality was higher in the HAIE group than in the CAIE group (44.9% vs. 24.2%). The in-hospital mortality of patients rejected for surgery was 83.3%. The median follow-up was 12 months (inter-quartile range 8–125); 70 patients (55.1%) were cured, and there were no relapses.

Mortality risk factors

In the univariate analysis, intrahospital mortality in patients with HAIE was significantly associated with *S. aureus* infection, severe heart failure, septic shock and surgery not being performed because of high surgical risk. However, only septic shock and 'surgery not performed' remained independently associated with intrahospital mortality in the multivariate analysis (Table 6). Hospital-associated origin was associated with intrahospital mortality in the multivariate analysis of the whole series (OR 1.7, 95% CI 1.1–2.9, *p* 0.03).

Haemodialysis-associated IE

There were 21 cases of haemodialysis-associated IE (24.1%). The mean age of these patients was 58.3 years, and they had

TABLE 3. Microorganisms causing healthcare-associated and community-acquired infective endocarditis

HAIE Variables, n (%)	Patients with			All patients with IE		
	NHAE (n = 101)	p	NNHAE (n = 26)	HAIE (n = 127)	p	CAIE (n = 666)
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	33 (32.6)	0.4	6 (23)	39 (30.7)	<0.001	113 (17)
MRSA	21 (20.8)	0.7	6 (23)	27 (21.3)	0.2	112 (16.8)
CoNS	12 (11.9)	0.7	–	12 (9.4)	<0.001	1 (0.2)
<i>Streptococcus viridans</i>	23 (22.7)	0.01	12 (46)	35 (27.6)	<0.001	52 (7.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (3)	1	–	3 (2.4)	<0.001	181 (27.2)
<i>Streptococcus bovis</i>	21 (20.8)	0.07	1 (3.8)	22 (17.3)	0.1	68 (10.2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1)	1	–	1 (0.8)	0.03	33 (5)
Other <i>Streptococcus</i> species	3 (3)	1	–	3 (2.4)	0.9	17 (2.6)
Culture-negative IE EGNB	–	NA	–	–	0.02	24 (3.6)
Fungi	6 (5.9)	0.3	3 (11.5)	9 (7.1)	0.1	73 (11)
Polymicrobial	5 (5)	>0.05	1 (4)	6 (4.7)	0.1	17 (2.6)
<i>Coxiella burnetii</i>	3 (3)	1	1 (4)	4 (3.1)	<0.01	3 (0.4)
<i>Brucella</i> species	4 (4)	–	1 (4)	5 (3.9) ^a	0.3	16 (2.4) ^b
HACEK group infections	–	NA	–	–	0.05	19 (2.9)
–	–	NA	–	–	0.1	12 (1.8)
–	–	NA	–	–	0.1	11 (1.7)

IE, infective endocarditis; NHAEI, nosocomial healthcare-associated IE; NNHAEI, non-nosocomial healthcare-associated IE; HAIE, healthcare-associated IE; CAIE, community-acquired IE; NA, not applicable; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; CoNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; EGNB, enteric Gram-negative bacilli.

^aTwo cases for *S. aureus* and *Candida albicans*, one case for *S. aureus* and *E. faecalis*, one case for *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus epidermidis*, and one case for *Enterobacter aerogenes* and *Staphylococcus hominis*.

^bOne case each of the following: *E. faecalis* and *Streptococcus bovis*; *Streptococcus agalactiae* and *S. aureus*; *Streptococcus mitis* and *S. epidermidis*; *Streptococcus viridans* and *Rothia dentocariosa*; *E. faecalis* and *C. albicans*; *E. faecalis* and *Candida glabrata*; *Arcanobacter* species and *Streptococcus mutans*; *E. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *C. albicans*; *E. faecalis* and *S. epidermidis*; *S. aureus* and *E. faecalis*; *Streptococcus pyogenes* and *S. epidermidis*; *Streptococcus agalactiae* and *Enterobacter cloacae*; *Candida lusitanae* and *E. faecalis*; *Haemophilus influenzae* and *E. faecalis*; *S. aureus* and *Streptococcus pyogenes*; and *S. epidermidis* and *Streptococcus viridans*.

TABLE 4. Complications in patients with healthcare-associated and community infective endocarditis

HAIE Variables, n (%)	Patients with			All patients with IE		
	NHAE (n = 101)	p	NNHAE (n = 26)	HAIE (n = 127)	p	CAIE (n = 666)
Severe HF	26 (25.7)	0.8	6 (23)	32 (25.2)	<0.01	96 (14.4)
Embolic manifestations	30 (29.7)	0.01	14 (54)	44 (34.6)	0.1	276 (41.4)
Septic shock	20 (19.8)	0.1	8 (30.7)	28 (22)	<0.001	71 (10.7)
Renal failure ^a	51 (50.5)	0.4	3 (60)	54 (50.5)	<0.001	161 (24.2)
CNS events	29 (28.7)	0.06	12 (46)	41 (32.3) ^b	0.1	194 (29.1)
Intrahospital mortality	42 (41.5)	0.2	15 (57.7)	57 (44.9)	<0.001	161 (24.2)

IE, infective endocarditis; NHAEI, nosocomial healthcare-associated IE; NNHAEI, non-nosocomial healthcare-associated IE; HAIE, healthcare-associated IE; CAIE, community-acquired IE; HF, heart failure; CNS, central nervous system.

^aExcluding haemodialysis patients.

^bEmbolic stroke, 22 (17.3%); encephalopathy, 16 (12.6%); mycotic aneurism, two (1.7%); acute meningitis, one (0.8%).

a great number of comorbidities (Charlson index number, 4.4 ± 2.2). Haemodialysis-associated cases had a significantly greater number of multi-valve infections (23.8% vs. 4.5%; p 0.01) than cases of IE related to other vascular procedures. CoNS accounted for 52.4% of the episodes, followed by *S. aureus* (28.6%). Intrahospital mortality of these cases was 61.9%.

Discussion

In recent years, there has been an increasing number of reports of HAIE [1,8–10]. This has been associated with increasing numbers of bacteraemias due to invasive diagnostic and therapeutic procedures [19]. Other reasons for the growing numbers of reported HAIE cases are: (i) the greater

diagnostic yield of TOE [20,21]; (ii) broadening of the definition of nosocomial infection to include non-hospitalized patients with healthcare contact [21]; and (iii) extension of incubation periods to culture a greater range of causal organisms [22,23].

The present study is one of the largest series of HAIE to be reported, with prospective recruitment over a long period and a broadened definition of the disease [12]. Our definition of HAIE encompasses a long clinical history because: (i) once a patient has been colonized or infected by a health-care-related pathogen, colonization persists for a long time [22]; and (ii) some microorganisms involved in this kind of infection, such as CoNS, have a long incubation period [23]. Nevertheless, with our definition of HAIE, the microorganisms reported in our study are those classically associated with healthcare-related infections.

TABLE 5. Characteristics of patients with healthcare-associated infective endocarditis (HAIE) receiving only medical therapy vs. those receiving medical-surgical therapy

Variable	Medical therapy (n = 53)	p ^a	Surgery performed ^b (n = 56)	p ^c	Surgery not performed ^d
Age (mean years ± SD)	61.2 ± 14.5	0.3	58.3 ± 14.9	0.2	62.6 ± 12.4
Charlson index (average ± SD)	3.2 ± 1.9	0.3	2.4 ± 2.3	0.03	3.8 ± 2.2
EuroSCORE (average ± SD)	10.1 ± 2.7	0.8	10.1 ± 4.4	0.02	12.5 ± 3.5
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	17 (32.1)	0.2	12 (21.4)	<0.01	10 (55.6)
MRSA	5 (9.4)	0.6	4 (7.1)	0.2	3 (16.7)
MSSA	12 (22.6)	0.2	8 (14.3)	0.02	7 (38.9)
CoNS	15 (28.3)	0.8	17 (30.4)	0.2	3 (16.7)
<i>Enterococcus</i> species	10 (18.9)	0.9	11 (19.6)	0.2	1 (5.6)
Embolic manifestations, n (%)	21 (39.6)	0.06	13 (23.2)	<0.01	10 (55.6)
Septic shock, n (%)	11 (20.8)	0.2	7 (12.5)	<0.001	10 (55.6)
Severe heart failure, n (%)	6 (11.3)	0.02	16 (28.6)	0.03	10 (55.6)
Renal failure ^e , n (%)	16 (30.2)	0.05	27 (48.2)	0.3	11 (61.1)
CNS event, n (%) Intrahospital mortality, n (%)	18 (34) 19 (35.8)	0.2 0.5	13 (23.2) 23 (41.1)	<0.01 0.001	10 (55.6) 15 (83.3)

CNS, central nervous system; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *S. aureus*; CoNS, coagulase-negative staphylococci; SD, standard deviation.

^aStatistical difference between 'medical therapy' and 'surgery performed'.

^bSurgery indicated and performed.

^cStatistical difference between 'surgery performed' and 'surgery not performed'.

^dSurgery indicated but not performed.

^eExcluding haemodialysis patients.

TABLE 6. Factors associated with intrahospital mortality of patients with episodes of healthcare-associated infective endocarditis (HAIE)

Variable	Death (n = 57)	Survival (n = 70)	Univariate analysis p	Multivariate analysis OR (95% CI)
Age (average ± SD) Charlson index	62.7 ± 12.5	58 ± 15.5	0.06	
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	3.6 ± 2.2	3.1 ± 2.3	0.2	
MRSA, n (%)	24 (42.1)	15 (21.4)	<0.01	
Severe heart failure, n (%)	9 (15.8)	3 (4.3)	0.02	
Septic shock, n (%)	22 (38.6)	10 (14.3)	<0.01	
Renal failure ^a , n (%)	24 (42.1)	4 (5.7)	<0.001	2.2 (2.94–30.28)
CNS event, n (%)	29 (50.9)	25 (35.7)	0.08	
Embolic manifestations, n (%)	23 (40.4)	18 (25.7)	0.07	
In-hospital surgery, n (%)	22 (38.6)	22 (31.4)	0.3	
Surgery not performed ^b , n (%)	22 (38.6)	29 (41.4)	0.7	
	15 (26.3)	3 (4.3)	<0.001	1.6 (1.23–20.09)

CNS, central nervous system; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; SD, standard deviation.

^aExcluding haemodialysis patients.

^bSurgery indicated but not performed.

We have observed a continuous increase in the incidence of HAIE over the period of the study. Overall, we found a higher incidence than has previously been reported from Spanish studies that did not use our extended definition [8,24] but a lower incidence than has been reported from more recent studies [9,10] that included early PVE cases, right-sided IE and pacemaker infections. With our exclusion criteria and definitions, HAIE accounted for 16% of all IE cases in the present study.

In recent reports, vascular manipulation was the leading source of bacteraemia causing HAIE [1,8–10], and we found this in 63% of our cases. This contrasts sharply with initial historic figures from the 1960s, where this risk factor occurred in fewer than 20% of cases [20]. It is notable that peripheral venous catheters (PVCs) were the source of HAIE in 15.7% of our cases, and accounted for one-third of the catheter-related manipulations. Central venous catheters

carry a greater risk of CAB than PVCs, but the far greater number of PVC insertions increases their significance as a risk factor. A recent publication observed that PVC-related bacteraemias were mainly caused by *S. aureus* [21]. In our series, *S. aureus* accounted for 75% of the PVC-related cases of HAIE, and *Staphylococcus* species accounted for 58.3% of all causative organisms, reflecting the vascular origin of bacteraemia in these patients [24,25].

The overall incidence of MRSA in this study reflects the lower prevalence of this microorganism in Europe than in the USA [26]. However, this series started in 1984, and MRSA has become more common in recent years, so this situation may change in the future. The percentage of HAIE cases caused by CoNS (27.6%) confirms the rising trend described in other publications [4,14]. Although the presence of CoNS is associated with infections of prosthetic valves, in our series, which excluded early PVE, 86.7% of the HAIE

cases caused by CoNS were found on native valves. CoNS causing IE on native valves has traditionally been considered to be a relatively benign entity, with a subacute course [27,28]. However, two recently published studies in Spain [29,30] show that the mortality of this entity occupies an intermediate position between *S. aureus* and the viridans group streptococci. The importance of *Enterococcus* species in HAIE our series (17.3%) parallels recently published studies, in which it was present in 5–20% of HAIE cases [31–33]. Our study confirms other reports that genitourinary tract instrumentation is the main source of enterococcal bacteraemia leading to HAIE [34].

HAIE is associated with a higher mortality rate and increased length of hospital than CAIE, and is often potentially avoidable. The higher mortality rate is explained by a number of risk factors, including infections in elderly people in poor general health and with frequent comorbidities, frequent complications (septic shock, and renal and heart failure) and infections with more virulent or antibiotic-resistant organisms (*S. aureus*, MRSA and CoNS). In the multivariate analysis of the whole series, HAIE was an independent risk factor for in-hospital mortality, as has been described before [1,5,10]. Our in-hospital mortality rate (44.9%) differs from that in another recently published report from a multicentre international group [10]. However, that study included patients with right-sided IE and pacemaker infections. Furthermore, their percentage of surgical treatment was higher than ours (51% vs. 44.1%), and surgery has been related to a better outcome. However, our in-hospital mortality rates are very similar to those published by other groups from areas close to ours [1,9].

In this study, surgery itself was not associated with a different outcome. However, patients who were recommended for surgery but could not have it because of poor clinical condition had a very high intrahospital mortality rate (83.3%). The EuroSCORE was designed to predict 30-day mortality of patients undergoing cardiac surgery, including coronary artery bypass grafting [18], but it may be useful when making decisions on patients with IE [35]. Further data are needed to assess the exact value of this scale in predicting mortality in patients with IE who are operated on.

In conclusion, this study shows progressive increase in the number of HAIE cases. The underlying pathology, comorbidities, complications and pathogens associated with this condition lead to a high mortality rate. In this study, the initial bacteraemia that caused HAIE had a vascular origin in two-thirds of cases. Physicians must be aware of the risk of endocarditis with invasive procedures in patients with predisposing factors, and maintain proper aseptic measures during the manipulation of vascular lines. Prompt diagnosis and

treatment of HAIE may prevent irreversible valvular damage, so this condition should always be thought of in patients with prolonged bacteraemia and previous vascular manipulation.

Acknowledgements

This study was presented in part as an oral presentation at the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, 28 October 2008, Washington, DC.

Transparency Declaration

The study was supported by the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008), Madrid, Spain. The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 763–769.
- Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1165–1169.
- 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.
- Mouly S, Ruimy R, Launay O et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect* 2002; 45: 246–256.
- Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1601–1603.
- Chen SC, Dwyer DE, Sorrel TC. A comparison of hospital and community-acquired infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1449–1452.
- Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart* 1998; 79: 442–447.
- Martín-Davila P, Fortún J, Navas E et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. An increasing trend in native valve cases. *Chest* 2005; 128: 772–779.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1287–1297.
- Benito N, Miró JM, de Lazzari E et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150: 586–594.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633–638.
- Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis. Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004; 38: 843–850.

13. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 2002; 51(RR-10): 1–29.
14. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Opal SM, Dziobek L, Medeiros AA. A common-source outbreak of *Staphylococcus epidermidis* infections among patients undergoing cardiac surgery. *J Infect Dis* 1990; 161: 493–499.
15. van den Broek PJ, Lampe AS, Berbée GA, Thompson J, Mouton RP. Epidemic of prosthetic valve endocarditis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *BMJ* 1985; 291: 949–950.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
17. Baddour LM, Wilson VR, Bayer AS *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Disease Society of America. *Circulation* 2005; 111: 394–434.
18. 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.
19. Watanakunakorn C. Infective endocarditis as a result of medical progress. *Am J Med* 1978; 64: 917–919.
20. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963–1972. *Medicine* 1977; 56: 287–313.
21. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdager R, Ciscal M. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect* 2007; 67: 22–29.
22. Robicsek A, Beaumont JL, Peterson LR. Duration of colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 910–913.
23. Whitener C, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 81–96.
24. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infective endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 16–23.
25. Fowler VG, Miro JM, Hoen B *et al.* *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012–3021.
26. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr *et al.* A prospective multi-center study of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* 2003; 82: 322–332.
27. Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, DiNubile MJ, Karchmer AW. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. *Am J Med* 1987; 83: 619–625.
28. Aguado JM, Fernández ML, Riancho JA, Martín R, Ochoteco A. Native valve endocarditis by coagulase-negative staphylococcus. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 93–96.
29. Revilla A, San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Fernández-Avilés F. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococcus. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 749–752.
30. Haro JL, Lomas JM, Plata A *et al.* Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Left side native valve endocarditis by coagulase-negative staphylococci: an emerging disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 263–268.
31. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ *et al.* Enterococcal endocarditis: 107 cases from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Am J Med* 2005; 118: 759–766.
32. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med* 2002; 252: 510–515.
33. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ *et al.* Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteraemia: a case-control study. *Infection* 2004; 32: 72–77.
34. Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 63–71.
35. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E *et al.* Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 281–285.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Original

Endocarditis por enterococo: análisis multicéntrico de 76 casos

Francisco Javier Martínez-Marcos ^{a,*}, José Manuel Lomas-Cabezas ^a, Carmen Hidalgo-Tenorio ^b, Javier de la Torre-Lima ^c, Antonio Plata-Ciézar ^d, José María Reguera-Iglesias ^d, Josefa Ruiz-Morales ^e, Manuel Márquez-Solero ^e, Juan Gálvez-Acebal ^f y Aristides de Alarcón-González ^g por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^d Servicio de enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^e Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^f Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^g Servicio de enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2008

Aceptado el 6 de febrero de 2009

On-line el 24 de mayo de 2009

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Enterococo

Estreptococos

Staphylococcus aureus

RESUMEN

Introducción: Aunque los enterococos ocupan el tercer lugar entre los microorganismos que más frecuentemente provocan endocarditis infecciosa (EI), tras los estreptococos y *Staphylococcus aureus*, hay pocos estudios multicéntricos que proporcionen un análisis en profundidad de la EI enterocócica.

Métodos: Descripción de las características de los 76 casos de endocarditis infecciosa izquierda (EII) enterocócica (59 nativas y 17 protéicas) de la base de datos del Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Además, se hace hincapié en la comparación con la EII no enterocócica.

Resultados: El enterococo fue el causante de 76 de 696 episodios de EII (11%). Comparada con la EII no enterocócica, la EII enterocócica fue más frecuentemente observada en pacientes mayores de 65 años (el 47,4 frente al 27,6%; $p < 0,0005$), con enfermedades crónicas (el 75 frente al 54,6%; $p < 0,001$), válvulas calcificadas (el 18,6 frente al 10%; $p < 0,05$), foco infeccioso previo urinario (el 30,3 frente al 2,1%; $p < 0,00001$) o abdominal (el 10,5 frente al 3,1%; $p < 0,01$) y produjo una mayor tasa de recidivas (el 6,6 frente al 2,3%; $p < 0,05$). La EII enterocócica produjo menos manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas (el 14,5 frente al 27,1%; $p < 0,05$) y menos fenómenos inmunológicos (el 10,5 frente al 24%; $p < 0,01$). Un 36,8% de los pacientes con EII enterocócica fueron sometidos a cirugía valvular durante el ingreso. La mortalidad durante el ingreso hospitalario de los pacientes con EII enterocócica fue del 32,9%, de los pacientes con EII por estreptococos del grupo viridans (EGV) fue del 9,3% y de los pacientes con *S. aureus* fue del 48,6% (enterococo frente a EGV: $p < 0,0001$; enterococo frente a *S. aureus*: $p = 0,02$). Los pacientes con EII enterocócica tratados con la combinación de una penicilina o vancomicina asociada a un aminoglucósido ($n = 60$) y aquellos pacientes tratados con ampicilina más ceftriaxona ($n = 6$) tuvieron una mortalidad similar durante el ingreso (el 26,7 frente al 33,3%; $p = 0,66$). La resistencia de alto valor a gentamicina se detectó en 5 de 38 episodios de EII enterocócica (13,1%).

Conclusiones: La EII enterocócica aparece en pacientes con unas características clínicas bien definidas y produce pocas manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas y pocos fenómenos inmunológicos. Su tasa de recidivas es más alta que la de la EII no enterocócica. Aunque la mortalidad de la EII enterocócica es inferior a la de la EII por *S. aureus*, esta mortalidad es muy superior a la de la EII por EGV. La mortalidad de los pacientes con EII enterocócica tratados con ampicilina más ceftriaxona fue similar a la de los pacientes tratados con la combinación de una penicilina o vancomicina más un aminoglucósido. La resistencia de alto nivel a gentamicina es aún poco frecuente en los enterococos que causan EII.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Enterococcal endocarditis: A multicenter study of 76 cases

ABSTRACT

Keywords:

Infectious endocarditis

Enterococcus

Background: Although enterococci occupy the third position among microorganisms producing infectious endocarditis (IE) following streptococci and *Staphylococcus aureus*, few multicenter studies have provided an in-depth analysis of enterococcal IE.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcojmtz@telefonica.net (F.J. Martínez-Marcos).

Estreptococos
Staphylococcus aureus

Methods: Description of the characteristics of 76 cases of enterococcal left-sided infectious endocarditis (LSIE) (native: 59, prosthetic: 17) retrieved from the database of the Cardiovascular Infections Study Group of the Andalusian Society of Infectious Diseases, with emphasis on the comparison with non-enterococcal LSIE.

Results: Enterococci were the causal agent in 76 of the 696 episodes of LSIE (11%). Compared with non-enterococcal LSIE, enterococcal LSIE was more commonly seen in patients older than 65 (47.4% vs. 27.6%, $P < 0.0005$), and those with chronic diseases (75% vs. 54.6%, $P < 0.001$), calcified valves (18.6% vs. 10%, $P < 0.05$), and previous urinary (30.3% vs. 2.1%, $P < 0.00001$) or abdominal (10.5% vs. 3.1%, $P < 0.01$) infections, and produced a higher rate of relapses (6.6% vs. 2.3%, $P < 0.05$). Enterococcal LSIE was associated with fewer peripheral vascular or skin manifestations (14.5% vs. 27.1%, $P < 0.05$) and fewer immunological phenomena (10.5% vs. 24%, $P < 0.01$). Among the total of patients with enterococcal LSIE, 36.8% underwent valve surgery during hospitalization. In-hospital mortality was 32.9% for enterococcal LSIE, 9.3% for viridans group streptococci (VGS) LSIE and 48.6% for *S. aureus* LSIE (enterococci vs VGS: $P < 0.0001$; enterococci vs *S. aureus*: $P = 0.02$). Enterococcal LSIE patients treated with the combination of a penicillin or vancomycin plus an aminoglycoside ($n = 60$) and those treated with ampicillin plus ceftriaxone ($n = 6$) showed similar in-hospital mortality (26.7% vs 33.3%, $P = 0.66$). High-level resistance to gentamicin was detected in 5 of 38 episodes of enterococcal LSIE (13.1%).

Conclusions: Enterococcal LSIE appears in patients with well-defined clinical characteristics, and causes few peripheral vascular or skin manifestations and few immunological phenomena. The relapse rate is higher than in non-enterococcal LSIE. Mortality due to enterococcal LSIE is lower than that of *S. aureus* LSIE, and much higher than that of VGS LSIE. Mortality due to enterococcal LSIE is similar in patients treated with ampicillin plus ceftriaxone or with a combination of penicillin or vancomycin plus an aminoglycoside. High-level resistance to gentamicin remains uncommon in enterococci causing LSIE.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los enterococos ocupan el tercer lugar entre los microorganismos que más frecuentemente provocan endocarditis infecciosa (EI), tras los estreptococos y *Staphylococcus aureus*¹⁻⁵, y son los causantes del 8 al 11% aproximadamente de todos los casos de EI^{1-4,6-10}. A pesar de esto, la EI enterocócica no está estudiada en profundidad en la literatura médica, dado que la mayoría de los estudios publicados tienen alguna de las siguientes limitaciones: pequeño número de pacientes^{7,11-16}, no son estudios multicéntricos^{7,17,18} o no han realizado una comparación directa con la endocarditis producida por otros microorganismos^{7,17-21}.

Incluso los 3 estudios con mayor número de pacientes y que han intentado subsanar estas limitaciones ofrecen poca información sobre algunos aspectos, como el posible origen de la bacteriemia causante de la EI enterocócica^{6,9}, la comorbilidad de los pacientes⁶, sus manifestaciones clínicas^{6,9,22}, sus complicaciones⁶, el tratamiento antimicrobiano recibido por los pacientes⁹, la resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos de enterococo^{6,9,22} y la recidiva de la EI enterocócica^{9,22}.

Sobre la base del registro de pacientes del Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (GEICV-SAEI), el objetivo de este trabajo fue contribuir con la mejora del conocimiento sobre la EI enterocócica, mediante una descripción detallada de los factores de riesgo, las características clínicas y las características ecocardiográficas, las complicaciones, el tratamiento y el pronóstico en el ingreso y tras el alta hospitalaria de la endocarditis infecciosa izquierda (EII) producida por enterococo. Además, se hizo hincapié en la comparación de esta entidad con la EII producida por otros microorganismos.

Métodos

Base de datos. El GEICV-SAEI está formado por 7 hospitales del Servicio Andaluz de Salud. La cohorte de pacientes con EII está formada por los casos de esta entidad en pacientes mayores de 18 años atendidos en estos hospitales, los cuales se han recogido de forma prospectiva, desde enero de 1984 hasta la actualidad, en una base de datos electrónica común en la que se registran datos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y de pronóstico.

Pacientes incluidos. Para este estudio se analizaron todos los episodios de EII monomicrobiana causados por enterococo desde enero de 1984 a diciembre de 2006. Los pacientes con EII enterocócica se compararon con el grupo formado por el resto de EII. Para este análisis se excluyeron los episodios de EII polimicrobiana donde participara enterococo. Las recidivas no se analizaron como episodios de EII.

Definiciones. La EI se definió como definitiva o posible según los criterios de Duke²³. La existencia de enfermedad crónica debilitante se definió como la presencia de cualquiera de las siguientes: diabetes mellitus, déficit neurológico o demencia, neoplasia, enfermedades crónicas cardíacas, respiratorias, hepáticas o renales, inmunodeficiencia o cualquier condición crónica que afectara al estado general del enfermo previo al diagnóstico de endocarditis. La comorbilidad de los pacientes se valoró además con la puntuación obtenida con el índice de Charlson relacionado con la edad²⁴. La presencia de enfermedad valvular previa se definió como la existencia de valvulopatía reumática, valvulopatía congénita, degeneración mixoide valvular o prolapso mitral, degeneración o calcificación valvular, endocarditis previa o prótesis valvular. La endocarditis protésica se definió como precoz si aparecía en los 12 meses siguientes a la intervención o como tardía si aparecía con posterioridad. Se consideró un origen relacionado con la asistencia sanitaria cuando en los 6 meses precedentes al diagnóstico se había producido bien una hospitalización, o bien una manipulación diagnósticoterapéutica con capacidad potencial de producir bacteriemia llevada a cabo en el entorno hospitalario⁸.

La variable «manipulación o foco infeccioso conocido» se definió como la existencia previa a la EI de procedimientos diagnósticoterapéuticos o de focos infecciosos que, a juicio del investigador, fueran sospechosos de haber producido la bacteriemia causante de la endocarditis. La extensión perivalvular se definió como la presencia de absceso perianular o fístula o pseudoaneurisma sobre la base de hallazgos ecocardiográficos, quirúrgicos o de la autopsia²⁵. Las manifestaciones cutáneas y vasculares periféricas incluyeron manchas de Roth, hemorragias conjuntivales, nódulos de Osler, manchas de Janeway, hemorragias en astilla y petequias. La definición de los fenómenos inmunológicos y de los fenómenos vasculares se ajustó a los criterios de Duke²³. La embolia séptica o foco infeccioso metastásico se definió como la embolización a cualquier órgano (excepto la piel), e incluyó la aparición de artritis purulenta u osteomielitis vertebral. Las manifestaciones

neurológicas incluyeron el infarto cerebral embólico (con o sin hemorragia), aneurismas micóticos, encefalopatía, síndrome meníngeo y arteritis infecciosa.

El diagnóstico de fallo ventricular izquierdo se realizó mediante valoración clínica y radiológica. El fallo ventricular izquierdo grave se definió como aquel con necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica no invasiva o necesidad de aminas. El desarrollo de insuficiencia renal se definió como la elevación de la creatinina por encima de 1,5 mg/dl para los pacientes sin insuficiencia renal previa o como un incremento de más de 0,5 mg/dl sobre la creatinina basal para los pacientes con insuficiencia renal previa. La mortalidad relacionada se definió como la mortalidad al final del seguimiento provocada por una causa relacionada con la EII (*shock séptico*, insuficiencia cardíaca o complicación neurológica). La recidiva se definió por la aparición de un nuevo episodio de endocarditis por el mismo microorganismo en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, tras haber confirmado previamente la curación de ésta por la evolución clínica y la negatividad de los hemocultivos realizados al mes de la finalización del tratamiento. La reinfección se definió como el desarrollo de un nuevo episodio de endocarditis, bien por otro microorganismo, o bien por el mismo microorganismo, pero tras un tiempo superior a los 6 meses tras la finalización del tratamiento.

En la EII enterocócica, las pautas de tratamiento antimicrobiano consideradas inapropiadas fueron aquellas que no incluyeron o bien la combinación de una penicilina o vancomicina con aminoglucósido o bien la combinación de ampicilina con ceftriaxona. La resistencia de los enterococos a ampicilina y a vancomicina se correspondió con una concentración mínima inhibitoria (CMI) superior o igual a 16 µg/ml y con una CMI superior o igual a 32 µg/ml, respectivamente; la resistencia de alto nivel a estreptomomicina y a gentamicina se correspondió con una CMI superior o igual a 2.000 µg/ml y con una CMI superior o igual a 500 µg/ml, respectivamente.

Análisis estadístico. Se realizó el test de la χ^2 (y el test de Fisher cuando procedía) para la comparación de las variables cualitativas y el test de la t de Student para la comparación de las variables cuantitativas. Se consideró que había significación estadística cuando se encontraba un valor de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 12.0 (Chicago, Illinois, EE. UU.).

Resultados

Desde enero de 1984 hasta diciembre de 2006 se recogieron 696 episodios de EII en la base de datos del GEICV-SAEI. Los patógenos causantes de estos episodios se muestran en la tabla 1. De estos episodios, el enterococo fue el microorganismo causante como único agente aislado en 76 de éstos (11%). Además, el enterococo participó en 8 episodios de EII polimicrobiana, que se excluyeron del análisis.

El porcentaje de casos de EII por enterococo respecto al total de EII pasó de un 8,6% en el período de 1984 a 1995 a un 11,9% en el período de 1996 a 2006, lo que supuso un incremento del 38,3%. Al diferenciar entre la EII nativa y la EII protésica, el enterococo produjo el 11,2% de los episodios de EII sobre válvula nativa y el 10,1% de los episodios de EII sobre válvula protésica. El diagnóstico de EII por enterococo fue definitivo en 69 de los 76 episodios (90,8%) y posible en 7 episodios (9,2%). En todos, excepto en un caso en el que el diagnóstico fue por autopsia, se realizó al menos una ecocardiografía. En 39 casos (51,3%) fue transtorácica, en 3 casos (3,9%) fue exclusivamente transesofágica, mientras que en 33 casos (43,4%) se realizaron ambas modalidades. Las especies de enterococo causantes de los 76 episodios de EII fueron:

Tabla 1

Patógenos causantes de 696 episodios de endocarditis infecciosa izquierda

Patógeno	n	%
Estreptococos del grupo viridans	150	21,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	135	19,7
Estafilococos coagulasa negativos	102	14,8
Enterococos	76	11
Otros estreptococos	58	8,5
<i>Coxiella burnetii</i>	18	2,6
Bacilos gramnegativos	16	2,3
<i>Brucella</i> spp.	11	1,6
Grupo HACEK	9	1,3
Hongos	9	1,3
Otros	21	3,1
Polimicrobiano	19	2,7
Desconocido	72	10,5

El grupo HACEK incluye *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus*, *A. paraphrophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*.

Enterococcus faecalis (n = 73; 96%), *E. faecalis* con *Enterococcus durans* (n = 2; 2,6%) y *Enterococcus faecium* (n = 1; 1,3%).

La localización de la endocarditis por enterococo fue aórtica (n = 39; 51,3%), mitral (n = 27; 35,5%), mitral más aórtica (n = 8; 10,5%), mitral más tricúspide (n = 1; 1,3%) y mitral más aórtica más tricúspide (n = 1; 1,3%).

Las principales características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y pronóstico de la EII por enterococo se recogen en las tablas 2-4, en las que se muestra además la comparación de la EII por enterococo con la producida por el resto de los microorganismos. Como se muestra en las tablas, las características que distinguen a la EII por enterococo de la producida por otros microorganismos son la mayor edad (con un alto porcentaje de pacientes con edad superior o igual a 65 años) y el mayor porcentaje de enfermedad crónica debilitante, con la consiguiente mayor puntuación en el índice de Charlson, la mayor frecuencia de valvulopatía degenerativa o calcificada, el mayor porcentaje de manipulación o foco infeccioso a nivel urinario o digestivo (y menor a nivel vascular), el menor porcentaje de manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas, de nodulos de Osler y de manchas de Janeway, el menor porcentaje de cirugía valvular tras el alta y la mayor tasa de recidivas.

En 23 de los 76 casos (30,3%) de EII enterocócica se registró el antecedente de manipulación instrumental o un foco infeccioso de las vías urinarias como posible origen de la bacteriemia productora de la EII (sondaje vesical en 11 casos, infección del tracto urinario de repetición en 6 casos y un caso respectivamente de cistoscopia, uretrotomía, ureterolitotomía, implantación de prótesis de pene, prostatectomía abierta y resección trans-uretral de la próstata). Las manipulaciones o focos digestivos se registraron en 8 de los 76 pacientes (10,5%) y fueron: colonoscopia con toma de biopsias en 2 casos y un caso respectivamente de cáncer de colon invasivo, diverticulitis, colangitis, endoscopia oral con electrocoagulación, punción con aguja fina hepática y cirugía de colon con necesidad de reintervención.

La mortalidad durante el ingreso de la EII enterocócica fue del 32,9%. Se evidenció una disminución (no estadísticamente significativa) de este porcentaje en los últimos años: el 25% en los 36 episodios correspondientes a los años 2002 a 2006 frente al 40% en los 40 episodios correspondientes a los años 1984 a 2001 ($p = 0,16$).

La mortalidad al final del seguimiento de la EII enterocócica fue del 40,8%. Los pacientes que murieron tras el alta hospitalaria lo hicieron tras una media de 11,5 meses (rango de 6 a 25 meses tras el alta).

Tabla 2

Características demográficas, enfermedades concomitantes, tipo de enfermedad valvular previa y origen posible en la endocarditis infecciosa izquierda por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa izquierda no enterocócica

	Enterocócica (n = 76)	No enterocócica (n = 612)	p
Edad, media (años)	60,5	52,8	<0,001
Edad superior o igual a 65 años, %	47,4	27,6	<0,0005
Sexo (varón), %	76,3	67,8	0,13
Enfermedad crónica debilitante, %	75	54,6	<0,001
Insuficiencia cardíaca crónica, %	10,5	9,5	0,76
Enfermedad respiratoria crónica, %	10,5	5,6	0,12
Diabetes, %	9,2	12,1	0,42
Neoplasia, %	9,2	5,6	0,20
Insuficiencia renal crónica, %	9,2	4,9	0,16
Enfermedad neurológica, %	9,2	4,2	0,07
Hepatopatía crónica, %	7,9	6,7	0,69
Inmunodepresión, %	2,6	3,4	1,00
Índice de Charlson relacionado con la edad (media)	3 puntos	2,2 puntos	<0,05
EII sobre válvula nativa, %	77,6	75,2	0,63
Enfermedad valvular reumática*, %	32,2	24,3	0,19
Válvula degenerada o calcificada*, %	18,6	10	<0,05
Degeneración mixoide o prolapso mitral*, %	8,5	9,3	0,82
Enfermedad valvular congénita*, %	5,1	9,8	0,24
Endocarditis previa*, %	5,1	5,4	1,00
EII protésica, %	22,4	24,8	0,63
EII protésica precoz, %	7,9	10,1	0,53
EII protésica tardía, %	14,5	14,7	0,95
Enfermedad valvular previa, %	72,4	67,6	0,40
Relacionada con la asistencia sanitaria, %	19,7	19,9	0,96
Adquisición comunitaria, %	80,3	80,1	0,96
Manipulación o foco infeccioso conocidos, %	46	38,5	0,20
Urinario, %	30,3	2,1	<0,00001
Digestivo o cirugía abdominal, %	10,5	3,1	<0,01
Vascular, %	3,9	12,3	<0,05
Dentario, %	0	11,1	<0,005
Cutáneo, %	0	3,1	0,25
Cirugía cardiovascular previa, %	7,9	10,8	0,43
Drogadicción parenteral, %	2,6	7	0,21

EII: endocarditis infecciosa izquierda.

* Porcentajes calculados sobre el total de pacientes con endocarditis sobre válvula nativa.

Tabla 3

Características ecocardiográficas y complicaciones intracardíacas de la endocarditis infecciosa izquierda por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa izquierda no enterocócica

	Enterocócica (n = 76)	No enterocócica (n = 612)	p
EII con afectación de la válvula aórtica, %	63,2	55,4	0,19
EII con afectación de la válvula mitral, %	48,6	53,8	0,29
EII polivalvular, %	13,2	14,1	0,83
Vegetaciones visualizadas en ecocardiografía, %	77,6	76,8	0,87
Vegetaciones en la válvula aórtica, %	47,4	42	0,37
Vegetaciones en la válvula mitral, %	40,8	43,3	0,67
Vegetaciones de tamaño superior o igual a 20 mm ^a , %	15,4	13,4	0,72
Regurgitación aórtica grave, %	32	23	0,08
Regurgitación mitral grave, %	10,8	18	0,12
Dehiscencia de la prótesis ^b , %	27,8	27	1,00
Absceso perivalvular en la ecocardiografía, %	10,5	5,6	0,12
Complicaciones intracardíacas ^c , %	38,2	32,5	0,32
Extensión perivalvular, %	18,4	15,8	0,56
Absceso, %	15,8	13,6	0,59
Seudoaneurisma, %	1,3	3,6	0,49
Fístula, %	1,3	2,6	0,70
Rotura o perforación valvular o dehiscencia de prótesis, %	28,9	22,5	0,21

EII: endocarditis infecciosa izquierda.

^a Las vegetaciones visualizadas en la ecocardiografía se midieron en mm en 405 pacientes. ^b

Porcentajes calculados sobre el total de pacientes con endocarditis protésica.

^c Visualizadas en la ecocardiografía, cirugía o necropsia.

En la tabla 5 se compara la EII enterocócica con la producida por estreptococos del grupo viridans (EGV) y por *S. aureus*. Con respecto a la EII por EGV, los pacientes con EII enterocócica tuvieron mayor edad y mayor porcentaje de enfermedad crónica debilitante, adquisición relacionada con la asistencia sanitaria,

manipulación o foco infeccioso en la zona urinaria o digestiva, desarrollo de insuficiencia renal, shock séptico y mortalidad. Con respecto a la EII por *S. aureus*, los pacientes con EII enterocócica tuvieron mayor edad, mayor puntuación en el índice de Charlson, mayor duración de los síntomas previo al diagnóstico y mayor

Tabla 4

Manifestaciones clínicas, complicaciones, evolución y pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda por enterococo comparada con la endocarditis infecciosa izquierda no enterocócica

	Enterocócica (n = 76)	No enterocócica (n = 612)	p
Duración media de los síntomas previo al diagnóstico	5,8 semanas	4,8 semanas	0,41
Duración de los síntomas superior a 3 meses, %	12,2	9,7	0,51
Fiebre superior o igual a 38 °C continua o intermitente, %	81,6	80,9	0,90
%Esplenomegalia, %	30,3	26,3	0,46
Manifestaciones osteoarticulares, %	10,5	14,1	0,39
Osteomielitis vertebral, %	2,6	1,1	0,26
Manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas, %Fenó menos inmunológicos, %	14,5	27,1	<0,05
Nódulos de Osler, %	10,5	24	<0,01
Nódulos de Roth, %Fenó menos vasculares, %	3,9	12,3	<0,05
Manchas de Roth, %Fenó menos vasculares, %	1,3	4,7	0,23
Embolias sépticas o foco infeccioso metastásico, %	38,2	42,2	0,50
Embolias periféricas sin afectación del SNC ^a , %	38,2	40,2	0,73
Manchas de Janeway, %	14,5	11,3	0,41
Manchas de Janeway, %	0	6,9	<0,01
Manifestaciones neurológicas, %	27,6	27,5	0,97
Embolia cerebral (con o sin hemorragia), %	22,4	19,1	0,49
%Aneurismas micóticos cerebrales, %	1,3	1,6	1,00
Meningitis, %	0	3,6	0,15
Fallo ventricular izquierdo, %	42,1	52,7	0,08
Fallo ventricular izquierdo grave, %	18,4	17,8	0,90
Desarrollo de insuficiencia renal, %	33,3	26,5	0,20
Shock séptico, %	11,8	12,4	0,88
Estancia (media)	39,5 días	35,5 días	0,17
Duración del tratamiento antimicrobiano (media)	31,5 días	29,1 días	0,19
Cirugía valvular durante el ingreso o tras el alta, %	39,5	47,7	0,17
Durante el ingreso, %	36,8	37,7	0,87
Tras el alta, %	2,6	10	<0,05
Indicada y no realizada por gravedad extrema, %	7,9	7,5	0,90
%Indicada y no realizada por otras causas ^b , %	6,6	5,1	0,58
Mortalidad en el ingreso o tras el alta, %	40,8	33,2	0,18
Mortalidad durante el ingreso, %	32,9	28,8	0,45
Mortalidad relacionada ^c , %	83,9	85,3	0,79
Recidiva, %	6,6	2,3	<0,05
Reinfección, %	3,9	2,5	0,43
Tiempo de seguimiento (media)	13,4 meses	17,2 meses	0,31

SNC: sistema nervioso central.

^a Embolias en bazo o en gran vaso arterial fuera del sistema nervioso central.

^b Negativa del paciente, de la familia o del equipo quirúrgico.

^c Porcentajes calculados sobre el total de muertes al final del seguimiento.

porcentaje de enfermedad valvular previa (sobre todo degeneración y calcificación valvular previa), manipulación o foco infeccioso en la zona urinaria o digestiva, afectación de la válvula aórtica, complicaciones intracardíacas y recidivas. Los pacientes con EII por *S. aureus* tuvieron mayor porcentaje de manipulación o foco infeccioso vascular, drogadicción parenteral, afectación de la válvula mitral, fenómenos inmunológicos, embolias sépticas, manifestaciones neurológicas, fallo ventricular izquierdo, shock séptico y mortalidad durante el ingreso que los pacientes con EII enterocócica.

La EII enterocócica se produjo sobre válvula nativa en 59 de los 76 casos (77,6%) y sobre válvula protésica en los 17 casos restantes (22,4%). Comparados con los pacientes con EII enterocócica sobre válvula nativa, los pacientes con EII enterocócica sobre válvula protésica tenían mayor edad y menor porcentaje de enfermedad crónica debilitante previa (tabla 6). A pesar de no encontrar significación estadística, la adquisición de la EI en relación con la asistencia sanitaria y la extensión perivalvular de la infección fue más frecuente (aproximadamente el doble) en la EII enterocócica protésica que en la nativa, mientras que el antecedente de manipulación o foco infeccioso abdominal previo, la presencia de fenómenos inmunológicos, la embolia cerebral y el desarrollo de fallo ventricular izquierdo grave fue más frecuente en la nativa (aproximadamente el doble). No se evidenció shock séptico en los pacientes con EII enterocócica protésica. Aunque las mortalidades durante el ingreso fueron similares (el 35,6% para nativas y el

23,5% para protésicas; $p = 0,35$), la mortalidad al final del seguimiento fue aproximadamente el doble en la nativa con respecto a la protésica (el 45,8 frente al 23,5%; $p = 0,10$).

Los pacientes con EII recibieron tratamiento antimicrobiano durante una media de 31,5 días (rango de 0 a 56 días, mediana de 28 días). De los 76 pacientes, 44 (57,9%) recibieron aminoglucósidos por 5 o más días (rango de 5 a 45 días, media de 26,8 días, mediana de 28 días). De estos 44 pacientes, 29 se trataron durante al menos 4 semanas, 2 pacientes se trataron durante 3 semanas, un paciente se trató durante 2 semanas y 2 pacientes se trataron durante menos de 2 semanas.

Las pautas de tratamiento antibiótico empleadas en la EII enterocócica fueron la pauta clásica de penicilina o vancomicina asociadas a un aminoglucósido ($n = 60$; 78,9%), ampicilina más ceftriaxona ($n = 6$; 7,9%) o pautas consideradas inapropiadas ($n = 10$, 13,2%). Las pautas inapropiadas fueron monoterapia con una penicilina ($n = 4$), monoterapia con penicilina con cambio posterior a vancomicina ($n = 1$), monoterapia con vancomicina ($n = 1$), ceftriaxona más aminoglucósido ($n = 1$), monoterapia con imipenem ($n = 1$), cloxacilina con cambio posterior a linezolid ($n = 1$) y ningún antibiótico (diagnóstico en autopsia, $n = 1$).

La mortalidad durante el ingreso de los pacientes tratados con una pauta considerada apropiada (la combinación clásica de una penicilina o vancomicina asociada a un aminoglucósido o bien la combinación de ampicilina y ceftriaxona) fue del 27,3% (18 pacientes de un total de 66), frente a un 70% (7 pacientes de

Tabla 5
 Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa izquierda enterocócica comparada con la producida por estreptococos del grupo viridans y por *Staphylococcus aureus*

	Enterococo (n = 76)	EGV (n = 150)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 135)	p	
				Enterococo frente a EGV	Enterococo frente a <i>S. aureus</i>
Edad (media)	60,5 años	51,1 años	51 años	<0,001	< 0,001
Enfermedad crónica debilitante, %	75	45,3	63	<0,0001	0,07
Índice de Charlson relacionado con la edad (media)	3 puntos	2 puntos	2,4 puntos	<0,001	0,002
EII sobre válvula nativa, %	77,6	84,7	84,1	0,19	0,24
Enfermedad valvular reumática ^a , %	32,2	33,9	19	0,82	0,05
Válvula degenerada o calcificada ^a , %EII	18,6	14,2	6,9	0,43	0,01
protésica precoz, %	7,9	1,3	7,2	0,018	0,86
EII protésica tardía, %	14,5	14	8,7	0,92	0,19
Enfermedad valvular previa, %	72,4	79,3	52,9	0,23	0,005
Relacionada con la asistencia sanitaria, %	19,7	3,3	25,4	<0,0001	0,35
Adquisición comunitaria, %	80,3	96,7	74,6	<0,0001	0,35
Manipulación o foco urinario, %	30,3	0	2,2	<0,0001	<0,0001
Manipulación o foco abdominal, %	10,5	4	1,4	0,07	0,004
Manipulación o foco vascular, %	3,9	1,3	20,3	0,20	0,001
Manipulación o foco dentario, %	0	28,7	2,2	<0,0001	0,55
Drogadicción parenteral, %	2,6	2,7	23,2	0,98	<0,0001
EII con afectación de la válvula aórtica, %	63,2	55,3	40,6	0,26	0,001
EII con afectación de la válvula mitral, %	48,6	55,3	63	0,25	0,02
Complicaciones intracardíacas ^b , %Duración media de los síntomas previo al diagnóstico	38,2	27,3	24,6	0,09	0,03
	5,8 semanas	5,2 semanas	1,3 semanas	0,56	<0,001
Manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas, %	14,5	20	54,3	0,30	<0,0001
Fenómenos inmunológicos, %	10,5	19,3	38,4	0,09	<0,0001
Nódulos de Osler, %	3,9	8	31,9	0,24	<0,0001
Manchas de Roth, %Fenómenos vasculares, %	1,3	4	9,4	0,27	0,02
Embolias sépticas o foco infeccioso metastásico, %	38,2	41,3	65,9	0,78	0,0001
Manchas de Janeway, %	38,2	37,3	60,9	0,90	0,001
Manchas de Janeway, %	0	1,3	21,7	0,55	<0,0001
Manifestaciones neurológicas, %	27,6	19,3	50,7	0,15	0,001
Fallo ventricular izquierdo, %	42,1	39,3	57,2	0,68	0,03
Fallo ventricular izquierdo grave, %Desarrollo de insuficiencia renal, %	18,4	9,3	23,9	0,05	0,35
Shock séptico, %	33,3	14	39,4	0,0007	0,38
Cirugía durante el ingreso, %	11,8	4	26,1	0,02	0,01
Cirugía tras el alta, %	36,8	30,7	31,2	0,34	0,39
Cirugía indicada y no realizada por gravedad extrema, %	2,6	18	4,3	0,001	0,71
Mortalidad durante el ingreso, %Mortalidad en el ingreso o tras el alta, %Mortalidad relacionada ^c , %	7,9	0,7	14,5	0,006	0,15
Recidiva, %	32,9	9,3	48,6	<0,0001	0,02
	40,8	12,7	52,9	<0,0001	0,08
	83,9	89,5	91,8	0,69	0,29
	6,6	2	0,7	0,08	0,02

EGV: estreptococos del grupo viridans; EII: endocarditis infecciosa izquierda.

^a Porcentajes calculados sobre el total de los pacientes con endocarditis sobre válvula nativa.

^b Visualizadas en ecocardiografía, cirugía o necropsia.

^c Porcentajes calculados sobre el total de muertes al final del seguimiento.

un total de 10) de los tratados con una pauta inapropiada ($p = 0,01$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad durante el ingreso entre los pacientes tratados con la combinación clásica (16 pacientes de un total de 60, 26,7%) y la pauta de ampicilina más ceftriaxona (2 pacientes de un total de 6, 33,3%; $p = 0,66$), ni tampoco en la mortalidad al final del seguimiento (el 36,7 frente al 33,3%; $p = 0,87$). Quince de los 60 pacientes tratados con la pauta clásica (25%) tuvieron efectos secundarios (desarrollo de insuficiencia renal en 14 pacientes y toxicidad vestibular en un paciente) frente a ninguno de los pacientes tratados con la pauta de ampicilina más ceftriaxona.

En 5 pacientes con EII enterocócica (6,6%) se observó recidiva. Dos de estos pacientes se trataron con pautas inadecuadas (ceftriaxona más gentamicina y monoterapia con ampicilina, respectivamente) y 3 de estos pacientes se trataron con ampicilina y gentamicina (10, 14 y 42 días de gentamicina, respectivamente).

En 38 de los 76 pacientes con EII enterocócica se registraron los datos de sensibilidad a los antimicrobianos. No se detectó resistencia a ampicilina (incluido el aislamiento de *E. faecium*) ni a vancomicina. Se detectó resistencia de alto valor a estreptomina en 6 de los 38 casos (15,7%), a gentamicina en 5 casos (13,1%), a ambos aminoglucósidos conjuntamente en 3 casos (7,8%) y a alguno de los 2 aminoglucósidos en 8 casos (21%).

Discusión

Este estudio confirma las observaciones de otros trabajos en los que se describe que la endocarditis enterocócica es una enfermedad típica de pacientes de edad avanzada, con media o mediana de edad superior a 60 años^{6,7,9,13,17-19,21,22}, y con manipulaciones o

Tabla 6

Comparación de la endocarditis infecciosa izquierda enterocócica sobre válvula nativa con la producida sobre válvula protésica

	Nativa (n = 59)	Protésica (n = 17)	p
Edad (media)	58,6 años	67 años	0,04
Sexo (varón) , %	79,7	64,7	0,21
Enfermedad crónica debilitante, %	81,4	52,9	0,02
Índice de Charlson relacionado con la edad (media)	3,1 puntos	2,7 puntos	0,38
Relacionada con la asistencia sanitaria, %	16,9	29,4	0,30
Manipulación o foco infeccioso conocidos, %	49,2	35,3	0,31
Manipulación o foco urinario, %	30,5	29,4	0,93
Manipulación o foco abdominal, %	11,9	5,9	0,67
EII con afectación de la válvula aórtica, %	62,7	64,7	0,88
EII con afectación de la válvula mitral, %	49,2	41,2	0,56
Ecocardiografía transesofágica, %	37,3	82,4	0,001
Vegetaciones visualizadas en ecocardiografía, %	81,4	64,7	0,18
Absceso perivalvular en la ecocardiografía, %	8,5	17,6	0,36
Complicaciones intracardiacas*, %	35,6	47,1	0,39
Extensión perivalvular,	15,3	29,4	0,28
%Absceso, %	13,6	23,5	0,44
Fístula, %	0	5,9	0,22
Duración media de los síntomas previo al diagnóstico	6 semanas	5,3 semanas	0,75
Fenómenos inmunológicos, %	11,9	5,9	0,67
Fenómenos vasculares, %	42,4	29,4	0,33
Embolias sépticas o foco infeccioso metastásico, %	40,7	29,4	0,39
Embolia cerebral (con o sin hemorragia) , %	25,4	11,8	0,33
Fallo ventricular izquierdo, %	42,4	41,2	0,92
Fallo ventricular izquierdo grave, %	20,3	11,8	0,72
Desarrollo de insuficiencia renal, %	36,2	23,5	0,32
Shock séptico, %	15,3	0	0,08
Cirugía durante el ingreso, %	37,3	35,3	0,88
Cirugía tras el alta, %	3,4	0	0,60
Mortalidad durante el ingreso, %	35,6	23,5	0,35
Mortalidad en el ingreso o tras el alta, %	45,8	23,5	0,10
Recidiva, %	6,8	5,9	1,00

* Visualizadas en la ecocardiografía, cirugía o necropsia.

foco infeccioso en la zona urinaria^{11-13,16,17,21,26} o digesti-va^{13,15,17-19}.

Otras consideraciones que no están bien analizadas en la literatura médica deben comentarse. Estos pacientes tuvieron un porcentaje de enfermedad crónica debilitante previa a la EII enterocócica significativamente mayor que los pacientes con EII producida por otros microorganismos. Este dato, hasta ahora, en una comparación directa con la EII no enterocócica, sólo se había reflejado indirectamente en la literatura médica, al apreciar los investigadores del International Collaboration on Endocarditis que la EII enterocócica fue más frecuente en pacientes con cáncer⁹. Este hecho, junto con la mayor edad de estos pacientes, se tradujo en una mayor puntuación en el índice de Charlson relacionado con la edad. Como consecuencia de una mayor edad de los pacientes con EII enterocócica, la degeneración y calcificación valvular como valvulopatía predisponente estuvo presente con mayor frecuencia en la EII enterocócica que en la EII no enterocócica.

Al igual que otros autores, no se encontraron diferencias al comparar la EII enterocócica con la no enterocócica en cuanto al porcentaje de enfermedad valvular previa⁶ ni al porcentaje de EII adquirida en la comunidad o en relación a la asistencia sanitaria⁹. Aunque en un trabajo previo se describió un mayor porcentaje de endocarditis protésica en la EII enterocócica que en la no enterocócica (el 29 frente al 15%)⁶, esta diferencia no se apreció en este estudio.

Los hallazgos ecocardiográficos fueron similares en los 2 grupos. El porcentaje de casos con vegetaciones en la EII enterocócica (78%) fue similar al 71 y al 72% descritos en 2 estudios recientes en los que no se observaron diferencias con la endocarditis no enterocócica^{6,9}. En el primero de estos estudios se apreció un porcentaje significativamente menor de valvulopatía congénita y de afectación mitral y un porcentaje mayor de afectación aórtica en la EII enterocócica que en la EII no

enterocócica. Estas diferencias se dejaron intuir en este estudio, pero sin significación estadística (el 5 frente al 10% de valvulopatía congénita, el 47 frente al 54% de afectación mitral y el 63 frente al 55% de afectación aórtica).

En las series de endocarditis enterocócicas, la extensión perivalvular no se ha descrito bien. En un estudio focalizado en la detección de la extensión perivalvular de la EII (con ecocardiografía transesofágica en el 100% de los pacientes) en el que se incluían 25 episodios de EII enterocócica, se informó de un 36% de extensión perivalvular en estos 25 episodios de EII enterocócica (absceso o pseudoaneurisma o fístula detectados por ecocardiografía, cirugía o autopsia)²⁵. En las series de endocarditis enterocócicas se recogen tan sólo los porcentajes de abscesos perivalvulares detectados en la ecocardiografía. Los autores del International Collaboration on Endocarditis-Merged Database han informado de un 6% de abscesos en nativas y un 20% en protésicas, sin diferencias en ambos valores con respecto a la EII no enterocócica^{9,22}. Un 7% de los abscesos perivalvulares en la EII enterocócica se recogió en otro estudio reciente²¹. En este trabajo el porcentaje de abscesos fue del 10,5% por ecocardiografía y del 15,8% por ecocardiografía o cirugía o necropsia, sin que se apreciaran diferencias con respecto a la EII no enterocócica en cuanto al porcentaje de extensión perivalvular de la infección ni de las distintas complicaciones intracardiacas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes con EII enterocócica tuvieron menor porcentaje de manifestaciones cutáneas o vasculares periféricas (14%) que los pacientes con EII no enterocócica (27%), dato sospechado pero no confirmado hasta ahora¹². El menor porcentaje de nodulos de Osler se tradujo en el menor porcentaje de fenómenos inmunológicos observados y la ausencia de manchas de Janeway ya se había descrito previamente^{11,12,26}.

El porcentaje de fallo ventricular izquierdo y el porcentaje de episodios embólicos mayores en las series previas de EII enterocócica han oscilado, respectivamente, entre el 20 y el 47%^{9,11-13,18,19,21,22} y entre el 15 y el 44%^{9,12,13,18,19}. En este trabajo, los porcentajes fueron del 42 y del 38%, respectivamente. Al igual que otros autores, estos porcentajes fueron similares a los de la EII no enterocócica⁹. También fue similar en los 2 grupos el porcentaje de desarrollo de insuficiencia renal y el de *shock* séptico, lo que no se había analizado previamente en la literatura médica.

El porcentaje de pacientes con EII enterocócica que fueron sometidos a cirugía valvular durante el ingreso ha oscilado en la literatura médica entre el 16 y el 43%^{6,9,15,18,20-22}. En este estudio, las tasas de cirugía valvular durante el ingreso fueron similares en la EII enterocócica (37%) y la no enterocócica (38%), al igual que lo comunicado por otros autores (el 31 frente al 39% en nativas y el 31 frente al 41% en protésicas^{9,22}). Sin embargo, tras el alta, menos pacientes con EII enterocócica fueron sometidos a cirugía en comparación a aquellos pacientes con EII no enterocócica (el 2,6 frente al 10%). Cabe destacar que a pesar de la mayor comorbilidad y edad de los pacientes con EII enterocócica, se observa que el porcentaje de episodios con indicación de cirugía donde ésta no pudo realizarse por las condiciones del paciente fue similar que en la EII no enterocócica.

La tasa de mortalidad de la EII enterocócica durante el ingreso ha oscilado ampliamente (entre el 9 y el 47%) en los distintos estudios publicados^{6,9,13,17-22}, y hay pocos datos sobre su mortalidad tardía tras el alta. En esta amplia oscilación de cifras ha influido sin duda el porcentaje de pacientes que recibe en cada estudio un tratamiento antimicrobiano considerado adecuado y el tipo de hospital en el que se realiza el estudio. En este trabajo la mortalidad durante el ingreso fue del 33%, elevándose al 41% al final del período de seguimiento, sin diferencias respecto a la EII no enterocócica. Esta diferencia en un 8% entre la mortalidad al final del seguimiento y la de la fase aguda fue similar al 6% que se encontraron otro trabajo¹³.

Aunque se produjo una disminución llamativa de la mortalidad durante el ingreso en los últimos 5 años del estudio (del 32,9 al 25%) ambas cifras son muy superiores a las encontradas en las series más amplias de EII enterocócica sobre válvula nativa y protésica (que los investigadores del International Collaboration on Endocarditis han publicado con una mortalidad del 11% para la nativa y del 14% para la protésica)^{9,22}. Hay que tener en cuenta que los hospitales participantes en el International Collaboration on Endocarditis son todos de tercer nivel y con muy amplia experiencia en el manejo diagnóstico-terapéutico de la EI, lo que puede influir sin duda en las diferencias con respecto a la mortalidad durante el ingreso entre esta serie y las otras 2 mencionadas. Otros factores pueden haber influido en la relativa alta tasa de mortalidad durante el ingreso encontrada en esta serie: alto porcentaje de pacientes con enfermedades debilitantes crónicas (75%) y elevado índice de Charlson (media de 3 puntos); retrasos en el diagnóstico (duración media de los síntomas de 5,8 semanas), con un alto porcentaje de complicaciones intracardíacas (38,2%), un alto porcentaje de fallo ventricular izquierdo grave (18%) y relativamente alto de *shock* séptico (11,8%) cuando se compara con la EII por EGV; empleo de pautas de anti-microbianos consideradas no apropiadas (13,2%) y episodios con indicación de cirugía donde ésta no se llevó a cabo por diversos motivos (14,5%).

Los porcentajes de recidiva en la endocarditis enterocócica recogidos en la literatura médica oscilan entre el 3 y el 12,5%^{6,17-21}. Sólo un estudio previo refleja los porcentajes de recidiva en la EII enterocócica y la no enterocócica (el 3 frente al 1%, sin realizar una comparación estadística)⁶. En este trabajo, 5 pacientes presentaron recidivas (6,6%), estadísticamente superior al 2,3% de la EII no

enterocócica. Es de destacar que en 4 de las 5 recidivas, los pacientes no habían recibido tratamiento con aminoglucósidos o éste había sido de una duración inferior a la clásicamente aconsejada de 4 a 6 semanas²⁷.

De la comparación efectuada entre la EII enterocócica, la producida por EGV y la producida por *S. aureus*, queda claro que la EII enterocócica tiene un pronóstico que se sitúa entre el de la mucho más benigna EII producida por EGV y el de la más agresiva EII producida por *S. aureus*, lo que se refleja sobre todo en los porcentajes de mortalidad en el ingreso (el 32,9, el 9,3 y el 48,6%, respectivamente).

En este estudio los pacientes con EII enterocócica protésica, con respecto a aquellos pacientes con EII nativa, tuvieron mayor edad, el doble de extensión perivalvular de la infección y una mortalidad durante el ingreso parecida (el 23,5% para protésicas y el 35,6% para nativas; $p = 0,35$), hallazgos ya descritos por los investigadores del International Collaboration on Endocarditis²². Aunque sin diferencia estadísticamente significativa, es de destacar que la mortalidad al final del seguimiento de la EII enterocócica nativa en este estudio fue aproximadamente el doble que la de la protésica (el 45,8 frente al 23,5%; $p = 0,10$), lo que guarda relación con el mayor porcentaje de enfermedad crónica debilitante previa registrado en estos pacientes (el 81,4 frente al 52,9%; $p = 0,02$).

Una combinación de 2 betalactámicos (ampicilina más ceftriaxona durante 6 semanas) se ha postulado como el tratamiento de elección para los pacientes con EII enterocócica con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos o como una alternativa razonable para los pacientes con EII enterocócica sin alto valor de resistencia a aminoglucósidos que tienen un riesgo aumentado de nefrotoxicidad²¹. En este estudio, 6 pacientes recibieron esta pauta, sin que hubiera diferencia significativa en cuanto a la mortalidad durante el ingreso ni al final del seguimiento entre la pauta de una penicilina o vancomicina asociadas a un aminoglucósido frente a la pauta de ampicilina más ceftriaxona. Esta última pauta además no presentó efectos secundarios frente a un 25% de los efectos secundarios (insuficiencia renal en 14 pacientes y toxicidad vestibular en otro) con la pauta clásica.

El porcentaje de aislamientos microbiológicos de enterococo con alto valor de resistencia a gentamicina varía enormemente de un país a otro²⁸, y en bacteriemias y en infecciones serias enterocócicas está relacionado claramente con la nosocomialidad, la estancia previa en UCI y el empleo de un tratamiento antibiótico previo (glucopéptidos, quinolonas, imipenem y cefalosporinas, por orden decreciente de riesgo)^{29,30}. En series de EII enterocócica, los datos sobre la prevalencia de alto nivel de resistencia a gentamicina son muy escasos. Sólo 2 de los 27 episodios de EII enterocócica en un estudio reciente (un 7,4%) mostraron alto nivel de resistencia a gentamicina³¹. Esta cifra contrasta con las obtenidas en otro estudio, el cual describió para *E. faecalis* un 18% de resistencias de alto nivel a gentamicina (6 de 33 bacteriemias asociadas a EI)⁷. En este estudio, la resistencia de alto nivel a gentamicina se produjo en 5 de 38 episodios de EII enterocócica (13,1%) que tenían disponibles los datos de sensibilidad a los antimicrobianos.

Pese a que este estudio tiene la limitación del largo período de recogida de casos, los autores piensan que contribuye a mejorar los conocimientos sobre la EII enterocócica y sobre las peculiaridades que la hacen diferente al resto de las EII. Estudios con mayor número de pacientes a los publicados hasta ahora son necesarios para dilucidar muchas incógnitas con respecto a la duración óptima del tratamiento antimicrobiano, los factores de riesgo asociados a la recidiva y el pronóstico de la resistencia de alto nivel a gentamicina en la EII enterocócica, donde la pauta de ampicilina más ceftriaxona podría consolidarse como la pauta de elección.

Financiación

Financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Bibliografía

1. Pelletier Jr LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:287-313.
2. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002;162:90-4.
3. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: Results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
4. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: A national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study. *Am Heart J*. 2006;151:545-52.
5. Letaiéf A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: A 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2007;11:430-3.
6. Olaison L, Schädewitz K, Collaboration Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used?. *Clin Infect Dis*. 2002;34:159-66.
7. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, Reller LB, Stout JE, Cabell CH, et al. Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: A case-control study. *Infection*. 2004;32:72-7.
8. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: Should the definition be broadened?. *Clin Infect Dis*. 2004;38:843-50.
9. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miró JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005;118:759-66.
10. Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, et al. Characteristics of infective endocarditis in a developing country. Clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol*. 2005;98:253-60.
11. Koenig MG, Kaye D. Enterococcal endocarditis. Report of nineteen cases with long-term follow-up data. *N Engl J Med*. 1961;264:257-64.
12. Mandell GL, Kaye D, Levison ME, Hook EW. Enterococcal endocarditis. An analysis of 38 patients observed at the New York Hospital-Cornell Medical Center. *Arch Intern Med*. 1970;125:258-64.
13. Moellering Jr RC, Watson BK, Kunz LJ. Endocarditis due to group D streptococci. Comparison of disease caused by *Streptococcus bovis* with that produced by the enterococci. *Am J Med*. 1974;57:239-50.
14. Reiner NE, Gopalakrishna KV, Lerner PI. Enterococcal endocarditis in heroin addicts. *JAMA*. 1976;235:1861-3.
15. Hricak Jr V, Kovacic J, Marx P, Fischer V, Krcmery Jr V. Endocarditis due to *Enterococcus faecalis*: Risk factors and outcome in twenty-one cases from a five year national survey. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:540-1.
16. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, De Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: A serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med*. 2002;252:510-5.
17. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*. 1984;100:816-23.
18. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, Farber BF, Karchmer AW. Enterococcal endocarditis: A comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1-7.
19. Herzstein J, Ryan JL, Mangi RJ, Greco TP, Andriole VT. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med*. 1984;76:186-91.
20. Almirante B, Tornos MP, Gurgui M, Pujol M, Miró JM. Prognosis of enterococcal endocarditis. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1248-9.
21. Gavaldá J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007;146:574-9.
22. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miró JM, Hoen B, Selton-Suty C, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: Report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:665-70.
23. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994;96:200-9.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
25. Graupner C, Vilacosta I, San Román J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1204-11.
26. Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1992;15:63-71.
27. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:e394-434.
28. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2542-6.
29. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:191-200.
30. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F, Díez F, et al. Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and without high-level resistance to gentamicin. *J Clin Microbiol*. 1998;36:520-5.
31. Mihaila-Amrouche L, Schlegel L, Bouvet A. Impact of susceptibility to antibiotics of streptococci & enterococci isolated from patients with infective endocarditis on antibiotic treatment. *Indian J Med Res*. 2004;119:80-3.





RESEARCH ARTICLE

Open Access

Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort

Juan Gálvez-Acebal^{1*}, Jesús Rodríguez-Baño¹, Francisco J Martínez-Marcos², Jose M Reguera³, Antonio Plata³, Josefa Ruiz⁴, Manuel Marquez⁴, Jose M Lomas², Javier de la Torre-Lima⁵, Carmen Hidalgo-Tenorio⁶, Arístides de Alarcón⁷,

the Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)

Abstract

Background: Despite medical advances, mortality in infective endocarditis (IE) is still very high. Previous studies on prognosis in IE have observed conflicting results. The aim of this study was to identify predictors of in-hospital mortality in a large multicenter cohort of left-sided IE.

Methods: An observational multicenter study was conducted from January 1984 to December 2006 in seven hospitals in Andalusia, Spain. Seven hundred and five left-side IE patients were included. The main outcome measure was in-hospital mortality. Several prognostic factors were analysed by univariate tests and then by multilogistic regression model.

Results: The overall mortality was 29.5% (25.5% from 1984 to 1995 and 31.9% from 1996 to 2006; Odds Ratio 1.25; 95% Confidence Interval: 0.97-1.60; $p = 0.07$). In univariate analysis, age, comorbidity, especially chronic liver disease, prosthetic valve, virulent microorganism such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and fungi, and complications (septic shock, severe heart failure, renal insufficiency, neurologic manifestations and perivalvular extension) were related with higher mortality. Independent factors for mortality in multivariate analysis were: Charlson comorbidity score (OR: 1.2; 95% CI: 1.1-1.3), prosthetic endocarditis (OR: 1.9; CI: 1.2-3.1), *Staphylococcus aureus* aetiology (OR: 2.1; CI: 1.3-3.5), severe heart failure (OR: 5.4; CI: 3.3-8.8), neurologic manifestations (OR: 1.9; CI: 1.2-2.9), septic shock (OR: 4.2; CI: 2.3-7.7), perivalvular extension (OR: 2.4; CI: 1.3-4.5) and acute renal failure (OR: 1.69; CI: 1.0-2.6). Conversely, *Streptococcus viridans* group etiology (OR: 0.4; CI: 0.2-0.7) and surgical treatment (OR: 0.5; CI: 0.3-0.8) were protective factors.

Conclusions: Several characteristics of left-sided endocarditis enable selection of a patient group at higher risk of mortality. This group may benefit from more specialised attention in referral centers and should help to identify those patients who might benefit from more aggressive diagnostic and/or therapeutic procedures.

Background

The diagnostic and therapeutic advances of recent years have only marginally reduced mortality associated with infective endocarditis (IE). Thus, a 30% mortality rate was reported after the introduction of antimicrobial therapy [1] but 50 years later, despite the introduction of new antimicrobial agents and advances in surgical therapy, and even though some recent publications

found mortality rates lower than 20%[2,3], it remains around 20-40% in most series [4,5].

During the past few years, several published epidemiological studies have identified a number of prognostic factors related to higher mortality, such as advanced age [6,7], female gender [6], prosthetic valve endocarditis [6,7], *Staphylococcus aureus* aetiology [6-10], comorbidity [6,9], analytical data (leucocytosis [11], hypoalbuminemia [11], C-reactive protein values [12] and elevated ERS [7]), and the development of various complications (heart failure [6-9,12,13], cerebral embolism [7,10,12]

* Correspondence: jga3156@yahoo.es

¹Infectious Diseases Section, University Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain

renal insufficiency [6], septic shock [10] and paravalvular extension [7]). However, studies investigating prognostic factors for IE frequently have methodological flaws since they are based on short retrospective series, the experience of a single hospital, or use non-uniform diagnostic criteria. Moreover, many of these studies are performed in referral centers, where the most complicated cases are usually treated [14]. More accurate information may be obtained from prospective multicenter studies, in which it is possible to include a large number of cases based on strict diagnostic criteria. Knowledge of potentially modifiable risk factors should help to identify those patients who might benefit from more aggressive diagnostic and/or therapeutic procedures [15]. Our objective was to investigate factors associated with a worse prognosis in a multicenter cohort of left-sided IE patients.

Methods

Study design and patients

All patients diagnosed of IE in seven hospitals in Andalusia (South of Spain) were consecutively registered in a uniform database from January 1984 throughout December 2006. Five are tertiary referral hospitals for cardiac surgery and 2 are community hospitals; the latter transferred patients evaluated as being at higher risk for mortality to the referral centres. All cases of left-sided IE defined according to Duke criteria [16] with later modifications [17] for definite and possible IE were included. Patients registered before 1994 were retrospectively evaluated for diagnostic criteria. In the case of relapses, only the first episode was included. Cases with insufficient follow-up (not longer than one month) were excluded.

Variables and definitions

Data were recorded prospectively by members of the Infectious Diseases services or units in the participating centres using a structured questionnaire and introduced into a common database. The cases were detected from routine review of microbiology, echocardiography and surgery reports. The primary outcome measure was overall mortality during hospitalisation (in-hospital death). All cases with no signs of infection and a negative post-antimicrobial treatment culture were considered cured. Relapses, defined as an IE episode occurring within 6 months of a previous one and caused by the same microorganism, were also recorded. Recurrence was defined as a new IE episode in the same patient and related to a different microorganism. The following independent variables were recorded: age, sex, health care-associated acquisition, type and severity of underlying comorbidity evaluated according to the age-adjusted Charlson index [18], duration of symptoms before diagnosis, septic shock, heart failure, embolism, neurologic

manifestations, acute renal failure, echocardiographic findings (vegetations and size, abscess, prosthetic dehiscence and valvular dysfunction), microbiologic data (microorganisms isolated from blood cultures and/or valve tissues, and serologic tests), and treatment (medical and surgical). For analysis purposes, the study period was arbitrary divided in two: 1984 - 1995 and 1996 - 2006.

The additive euroSCORE index [19] were calculated for operative risk evaluation in every patient. Predisposing valvulopathy was defined as any previous valvular heart lesion that predispose to IE. Prosthetic endocarditis was considered as early if it occurred within one year of valve implantation and late otherwise. Heart failure was defined according to Framingham's criteria [20] and was evaluated at admission and during evolution. Septic shock was defined according to standard criteria [21]. Perivalvular extension was defined as the presence of an abscess and/or fistula and/or pseudoaneurism diagnosed by echocardiogram, in surgery or at autopsy. A major symptomatic embolism was considered if the central nervous system, spleen or extremities were affected. Neurologic manifestations were considered only in patients with clinical manifestations related to encephalopathy, meningitis, cerebral infarct or a haemorrhage, and demonstrated by cerebrospinal fluid analysis, radiological test or at autopsy. Severe renal insufficiency was defined as a serum creatinin level >2.5 mg/dl. Left-sided IE were considered nosocomially acquired using previously published criteria [22]. After 1994 transesophageal echocardiography (TEE) was performed in cases with a high clinical probability of IE when transthoracic echocardiography (TTE) was not diagnostic, and routinely in prosthetic IE or when cardiac complications were suspected.

This study was approved by ethical and research committees of all participating hospitals.

Statistical analysis

The association of the different variables with the outcome was firstly analysed by univariate analysis. Continuous variables were expressed like mean \pm standard deviation or like median and interquartile rank in case of abnormal distribution and were analysed using the Student's T test or the Mann-Whitney U test as appropriate. Categorical variables were expressed like absolute numbers and proportion of cases and were compared using the chi-squared or Fisher's test when appropriate. Relative risks with 95% confidence interval for mortality were calculated. Then, multivariate analysis was performed using logistic regression. The multivariate model was built including all variables with a significant association in univariate analysis ($p < 0.05$) and those considered potentially clinically relevant; modification effects between variables were also studied. The

selection of variables was performed using a stepwise backward procedure. All statistical studies were performed using SPSS software (v12.0, Chicago, IL, USA).

Results

General features of the cohort

Seven hundred and five case-patients of left-sided IE were included in the study. Only other 8 patients were excluded because insufficient evolution data. Among included cases, 624 (88%) were considered as definite and 81 (12%) as possible IE. Mean (\pm SD) post-hospitalisation follow-up was 15.75 ± 25.05 months (range: 1-192). The median age of the patients was 56 years (interquartile rank from 41 to 68 years), only 5 patient were ≤ 15 years old. Four hundred and eighty six (69%) patients were male. Native valves were affected in 534 (76%) cases. Of 171 patients (24%) with prosthetic IE, 69 were considered early and 102 late. The aortic valve was affected in 320 (45%) cases, the mitral valve in 299 (42%), and both valves were affected in 86 (11%) patients. Globally, 488 (69%) had a predisposing valvulopathy for IE and 57 (8%) had suffered at least one previous episode of IE. The mean (\pm SD) age-adjusted Charlson index was 1.84 ± 2.27 (range: 0-10), and the most frequent underlying diseases were: diabetes mellitus (35 patients, 5%), non-valvular heart diseases (32 patients, 5%), chronic liver diseases (32 patients 5%); neoplasia (28 patients, 4%); chronic renal insufficiency (24 patients, 3%); and chronic lung disease (16 patients, 2%). Forty-six patients (7%) were intravenous drug abusers.

Aetiology was established by isolating the causative microorganism from blood culture in 598 (85%) patients, a surgically-explanted valve culture in 70 (10%) and by serologic test in 35 (5%). *Streptococcus viridans* group was the most frequent microorganism isolated, followed by *Staphylococcus aureus*, coagulase-negatives-taphylococci and *Enterococcus spp.* (table 1). In 71 cases (10%), aetiology was unknown, because all microbiological studies were negatives.

Echocardiography was performed on 698 patients: TTE alone on 409 (58%), TEE alone on 16 (2%) and both TTE and TEE on 273 patients (39%). In 7 patients, no echocardiographic study was performed because endocarditis was not suspected until surgery or necropsy. Overall, TTE was diagnostic in 448 of 682 patients (66%) in which it was performed, and TEE in 251 of 289 (87%). In 156 patients where a TTE study was not diagnostic, a TEE study obtained a defined diagnosis of IE in 122 (78.2%).

Many patients developed complications: 282 (40%) had cardiac failure, 194 (27%) presented neurologic manifestations, 280 (40%) had systemic embolisms (in 147 cases, the central nervous system was affected), 190

(27%) developed acute renal insufficiency, 86 (12.2%) septic shock, and 87 (13%) perivalvular extension (perivalvular abscess, 70; fistula 15; and pseudoaneurism 2).

Valvular surgery was performed in 269 patients (38%). The most frequent indications for surgery were severe heart failure (in 171 patients, 63.5%), followed by valve dysfunction (37 patients, 13.7%), persistent sepsis (21 patients, 7.8%), and perivalvular extension (8 patients, 2.9%). There were several indications for surgery in 27 patients (10.0%). Fifty and three (7.5%) was not operated because of critical situation and high risk intervention.

Prognosis

Two hundred and eight patients died during their hospital stay (mortality rate, 29.5%). Relapses occurred in 17 patients (2.4%), and the 480 remaining cases (68%) were considered cured. Principal causes of death was: heart failure in 44 patients (21.5%) sepsis in 28 (13.4%) neurologic complications in 22 (10.5%), and by several of these complications in 71(34.1%).

The variables significantly associated with increased mortality in univariate analysis were age, nosocomial acquisition, severity of underlying disease, chronic liver disease, prosthetic valve endocarditis, early prosthetic valve endocarditis, *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* and fungal aetiology, lesser duration of symptoms before diagnosis, development of septic shock, progressive or refractory heart failure, acute renal insufficiency, the presence of cardiac abscess or fistula, and non performed surgery although indicated because of high associated risk (tables 2 and 3). Conversely, *Streptococcus viridans* group aetiology was associated with lower mortality rates. The final multivariate model is shown in table 4; the p value of the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for the final model was 0.514.

Discussion

Mortality rate of left-sided IE remains high. Although rates lower than 20% have been reported [7,22,23], they usually range between 20 and 30%[4,5] and are even higher in some subgroups; mortality rates of 50% has been reported in early prosthetic valve IE due to *S. aureus* [24]. Crude mortality rate in our series was 29.5%, an intermediate figure considering the intrinsic features of the patients, the number of complicated cases, and the length of the study period. Considering the evolution of mortality over time, we observed a non-significant upward trend, probably related to an increased percentage of cases caused by more virulent organisms such as *S. aureus*, and to a higher frequency of elderly patients with comorbidities.

Previous studies about the prognosis of IE have often been incomplete in their collection of risk factors, have included heterogeneous subtypes (ie, left-side and right-side endocarditis) or have been carried out on patients

Table 1 Microbiologic aetiology by IE type in 705 patients with left-sided infective endocarditis.

Microorganism	Native	Early Prosthetic	Late Prosthetic	Total
<i>Streptococci</i>				
<i>Streptococcus viridans</i> group	132 (25)	3 (4)	21 (21)	156 (22)
<i>Enterococcus spp</i>	60 (11)	6 (9)	12 (12)	78 (11)
<i>Streptococcus bovis</i>	18 (3)	0	1 (1)	19 (3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12 (2)	0	3 (3)	15 (2)
Others	21 (4)	0	3 (3)	24 (3)
<i>Staphylococci</i>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	106 (21)	11 (16)	12 (14)	137 (19)
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	45 (8)	34 (50)	23 (23)	102 (15)
Gramnegative bacilli	14 (3)	1 (2)	1 (1)	16 (2)
HACEK Group	5 (1)	0	4 (4)	9 (1)
<i>Brucella spp</i>	12 (2)	0	0	12 (2)
<i>Coxiella burnetii</i>	12 (2)	0	6 (6)	18 (3)
Fungi	5 (1)	3 (4)	1 (1)	9 (1)
Other	12 (2)	4 (6)	4 (4)	20 (3)
Polymicrobial	19 (4)	0	0	19 (3)
Unknown	53 (10)	7 (10)	11 (11)	71 (10)
Total	534 (100)	69 (100)	102 (100)	705

Data are expressed as number of cases (%).

treated in a single reference center. Only few multicenter cohort with multivariate analysis studies including large numbers of patients have been reported [6,7,9,10,13,25], of which one included only patients admitted to the ICU [10] and another only patients with prosthetic valve IE [12]. This prospective multicenter study includes cases from both referral and community hospitals. We also include IE in both prosthetic and native valves and we have included most factors found in previous studies, such as patient-related variables, aetiology, and the development of different complications.

A Charlson index of more than 2 points has been reported to be an independent risk factor for mortality in previous studies [6,9]. We used the age-adjusted index on the grounds that age may be related to prognosis [26] and also found it to be related with increased risk of death. Many of our patients had more than one underlying condition. Insulin-dependent diabetes mellitus has been observed to be a risk factor in one study [27] but we did not find such association in ours. On the other hand, a very high mortality rate was found among patients with chronic liver disease (47%), similarly to what has been reported in another Spanish series [28].

Prosthetic valve IE, particularly early episodes and those caused by *S. aureus*, are usually associated with a worse prognosis than native valve IE [23,29]. Crude mortality of prosthetic valve IE in our series was almost

3 times higher than for native IE, corroborating the results of previous studies [12,29,30]. Furthermore, *S. aureus* was independently associated with increased mortality, whilst *Streptococcus viridans* group was a protective factor. Our results confirm another recent collaborative multicenter study where mortality for IE was higher when due to *S. aureus* (22.4% vs 14.6% for other aetiologies)[30]; association of this microorganism with life-threatening complications, such as septic shock and neurologic manifestations have also been reported [31]. All these data emphasise the prognostic relevance of this microorganism in IE.

Heart failure has been found to be a strong marker for increased mortality in most studies [8]. In contrast to Chu *et al* [7], we did not find heart failure at admission to be associated with a worse prognosis. A possible explanation for this is that heart failure at admission, when due to treatable disorders such as arrhythmia, fluid overload, etc, may be controlled by medical treatment. On the other hand, the development of moderate to severe heart failure during evolution was related to increased mortality. We think that development of heart failure during evolution is probably due in most cases to progressive valve dysfunction, which would only be modifiable by surgery. In fact, surgery was a protective factor in our study. Surgical treatment was a protective factor in only two previous studies [8,9], particularly in complicated cases with severe heart failure [32]. The fact that surgery is an independent protective factor for

Table 2 Univariate analysis of in-hospital-mortality: patient characteristics and etiology.

Variable		Alive N = 497	Deaths N = 208	RR	95% CI	p
Age (years)	Mean ± SD	51.6 ± 17	58.8 ± 16	-	-	<0.001
Gender	Male	345 (71)	141 (29)	1.07	0.76-1.52	0.367
	Female	152 (69.4)	67 (30.6)			
Period	1984-1995	196 (74.5)	67 (25.5)	1.25	0.97-1.60	0.070
	1996-2006	301 (68.1)	141 (31.9)			
Hospital	Tertiary	451 (69.3)	200(30.7)	2.07	1.08-3.96	0.008
	Community	46 (85.2)	8 (14.8)			
Nosocomial	Yes	55 (53.4)	48 (46.6)	1.75	1.37-2.24	<0.001
	No	442 (73.4)	160 (26.6)			
Comorbidity	Yes	259 (64.4)	143 (35.6)	1.65	1.28-2.13	<0.001
	No	238 (78.8)	65 (21.5)			
Charlson's index	Mean ± SD	1.56 ±	2.50 ±			<0.001
		2.15	2.42			
Diabetes mellitus	Yes	24 (68.8)	11 (31.4)	1.06	0.64-1.76	0.464
	No	473 (70.6)	197 (29.4)			
Chronic renal insufficiency	Yes	14 (58.3)	10 (41.7)	1.43	0.88-2.33	0.184
	No	483 (70.9)	198 (29.1)			
Chronic liver Disease	Yes	17 (53.1)	15 (46.9)	1.63	1.10-2.40	0.027
	No	480 (71.3)	193 (28.7)			
Valve involved	Aortic	223 (71.9)	118 (29.3)	1.02	0.81-1.28	0.456
	Mitral	274 (69.3)	90 (29.1)			
>1 valve involved	Yes	49 (64.5)	27 (35.5)	1.23	0.89-1.71	0.223
	No	448 (71.2)	181 (28.8)			
Valve type	Prosthetic	104 (60.8)	67 (39.2)	1.48	1.17-1.87	0.001
	Native	393 (73.6)	141 (26.4)			
Prosthetic type	Early	33 (47.8)	36 (52.2)	1.93	1.48-2.50	<0.001
	Late	464 (73)	172 (27)			
<i>S. aureus</i>	Yes	70 (51.1)	67 (48.7)	1.96	1.57-2.46	<0.001
	No	427 (75.2)	141 (24.8)			
<i>S. viridans</i> group	Yes	140 (89.7)	16 (10.3)	0.29	0.18-0.47	<0.001
	No	357 (65)	192 (35)			
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	Yes	64 (62.7)	38 (37.3)	1.32	0.99-1.75	0.040
	No	433 (71.8)	170 (28.2)			
<i>Enterococcus spp.</i>	Yes	52 (66.7)	26 (33.3)	1.14	0.1-1.60	0.254
	No	445 (71)	182 (29)			
<i>S. agalactiae</i>	Yes	7 (46.7)	8 (53.3)	1.84	1.12-2.99	0.044
	No	490 (71)	200 (29)			
Fungal	Yes	2 (22.2)	7 (77.8)	2.69	1.86-3.89	0.004
	No	495 (71.1)	301 (28.9)			

Data are expressed as number of cases (%) except when indicated.

mortality in our study is possibly related to the high number of complicated cases included with heart failure due to valvular dysfunction. However this date must be interpreted with caution since this is an observational study; in another recent study [8], surgery during episode of IE either was associated with better prognosis when this variable was analysed in a multivariable regression modelling.

The exact impact of surgical treatment in IE is controversial and difficult to assess, since evidence is based in observational studies but not in clinical trials. Some new methods of analysis, such as the use of propensity score, have been applied in some studies in order to improve the control of confounding. However the results of these studies are conflicting probably because of methodological differences, as has been recently reviewed [33].

**Table 3 Univariate analysis of in-hospital-mortality: echocardiographic characteristics, complications and treatment.**

Variable		Alive N = 497	Deaths N = 208	RR	95% CI	P
Duration of symptoms (days)	Mean \pm SD	40.5 \pm 84	20.3 \pm 27.4			<0.001
Septic shock	Yes	24 (27.9)	62 (72.1)	3.05	2.51-	<0.001
	No	473 (76.4)	146 (23.6)		3.70	
Severe heart failure (Admission)	Yes	101 (57.1)	76 (42.9)	1.75	1.59-	<0.001
	No	397 (75.1)	131 (24.9)		3.25	
Severe heart failure (Evolution)	Yes	150 (53.2)	132 (46.8)	2.60	2.05-	<0.001
	No	347 (82)	76 (18)		3.31	
Renal insufficiency	Yes	99 (52.1)	91 (47.9)	2.15	1.79-	<0.001
	No	397 (77.8)	113 (22.2)		2.69	
Neurologic manifestations	Yes	113 (57.9)	82 (42.1)	1.70	1.36-	<0.001
	No	384 (75.3)	126 (24.7)		2.12	
Perivalvular Extension	Yes	44 (51.2)	42 (48.8)	1.82	1.41-2.34	<0.001
	No	453 (73.2)	166 (26.8)			
Vegetations in echocardiography	Present	362 (68.8)	164 (31.2)	1.29	0.95-	0.075
	Absent	133 (75.4)	44 (24.6)		1.68	
Vegetations > 20 mm*	Yes	35 (63.6)	20 (36.4)	1.40	0.96-	0.070
	No	402 (74)	141 (26)		2.04	
Additive euro SCORE	Mean \pm SD	7.86 \pm 3.65	12.39 \pm 3.07			<0.001
Surgical treatment	Yes	180 (67.2)	88 (32.8)	1.19	0.95-	0.07
	No	317 (72.5)	120 (27.5)		1.50	
Not performed surgery¶	Yes	7 (13.2)	46 (86.8)	19.8	8.80-	<0.001
	No	490 (75.2)	162(24.8)	7	44.89	

Data are expressed as number of cases (%) except when indicated.

* Size of vegetations measured in 598 patients. ¶Surgery indicated but not performed

Neurological complications are frequent and associated with a worse prognosis [7,10,12]. In this study, as found in others, about one quarter of patients developed neurologic complications [34]. We considered this complications only when it was clinically relevant, and not only like alterations in imaging techniques. Embolic phenomena are known to be more frequent at admission and during the first week, to occur despite proper medical treatment, and to be associated with worse prognosis, as was the case in our series.

Septic shock, which was developed by about 10% of our patients, was independently associated with increased mortality. This variable has only been studied previously in a report detailing IE patients admitted to the ICU [10], probably because it is not a frequent complication and cannot be evaluated as an independent risk factor in series with a low number of cases. As septic shock has been associated in general patients with mortality rate of about 50% [35], we consider that this variable helps to identify a high-risk subgroup of

Table 4 Multivariate analysis of prognostic factors of in-hospital mortality.

Variable	β	OR	95% CI	P
Charlson comorbidity score	0.217	1.24	1.14-1.35	<0.001
Prosthetic endocarditis	0.688	1.99	1.26-3.14	0.003
<i>S. aureus</i> aetiology	0.760	2.13	1.30-3.50	0.002
<i>S. viridans</i> group aetiology	-0.88	0.41	0.22-0.76	0.005
Severe heart failure (Evolution)	1.691	5.42	3.31-8.86	<0.001
Neurologic manifestation	0.657	1.93	1.24-2.99	0.001
Septic shock	1.445	4.24	2.33-7.70	<0.001
Perivalvular extension	0.914	2.49	1.37-4.53	0.003
Acute renal insufficiency	0.525	1.69	1.09-2.60	0.017
Surgical treatment	-0.685	0.50	0.30-0.84	0.010



patients that may benefit from aggressive management, such as early identification of severe sepsis and triggering evidence-based protocolised care [36].

Vegetations observed in echocardiography have been previously associated to a poor outcome [8] although one study found only large-sized vegetations to be an independent prognostic factor [6]. In our study, a vegetation size of >20 mm almost reached statistical significance in univariate analysis but did not in multivariate analysis; a limitation of our study is that size of vegetations was not measured in all cases.

Perivalvular extension of infection (abscess and/or fistula) has traditionally been seen as an unfavourable prognostic factor [7,37] although less so in more recent studies [25,38]. As in another recent large study [7] we found this complication to be an independent risk factor for mortality, which may be related to a higher post-surgical mortality associated with the intrinsic technical difficulties of these cases. This is a variable that identifies another high-risk subgroup of patients, and must be suspected in presence of risk factors for this complications like prosthetic IE and aortic localization [25].

Our study has some limitations: First, changes in the clinical management of IE may have occurred during the long study period, although the inclusion of this variable in the multivariate model did not affect the results. Second, the majority of cases were included from referral centers so that the percentage of complicated cases may have been overestimated. However, other multicenter studies only include cases from reference centers and, even if represented by a small percentage, our series probably better reflects the overall clinical reality. Third, as TEE was not systematically performed, evaluation of echocardiographic data (size of vegetations, perivalvular extension) may be biased. And fourth, it is an observational study, so some results, such as the protective effect of surgery, must be interpreted cautiously.

Conclusions

We believe that our results may help identify IE patients at increased risk of in-hospital death by using data that are usually bedside available, which identify candidates for a more aggressive management in referral centers, with experience that includes active search for septic and hemodynamic complications and early surgical treatment when indicated.

Acknowledgements

The study was supported by the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III - FEDER, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

Author details

¹Infectious Diseases Section, University Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain. ²Infectious Diseases Unit, General Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain. ³Infectious Diseases Service, University Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain. ⁴Infectious Diseases Section, University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ⁵Internal Medicine Service, Hospital Costa del Sol, Marbella, Spain. ⁶Infectious Diseases Section, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. ⁷Infectious Diseases Service, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

Authors' contributions

JGA: carried out conception and design, analysis, interpretation of data and draft the manuscript. JRB: carried out design, analysis and revising the manuscript. FJMM: carried out analysis and interpretation of data, and revising the manuscript. JMR, AP, JR, JML, JTL, CHT: carried out acquisition of data and revising the manuscript. AA: carried out acquisition, analysis and interpretation of data, and revising it critically. All authors have given final approval of the version to be published.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 13 May 2009

Accepted: 22 January 2010 Published: 22 January 2010

References

- Durack DT: **Evaluating and optimizing outcomes of surgery for endocarditis.** *JAMA* 2003, **290**:3207-3208.
- Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, Moreno MM, García-Fernández MA: **Infective endocarditis - A prospective study at the end of the twentieth century.** *Medicine (Baltimore)* 2001, **80**:298-307.
- Hoën B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briçon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F: **Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France.** *JAMA* 2002, **288**:75-81.
- Tornos P, Lung B, Permyer-Miralda G, Barón G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, Butchart EG, Ravaut D: **Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro Heart Survey.** *Heart* 2005, **91**:571-575.
- Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler V: **Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis.** *Arch Intern Med* 2002, **162**:90-94.
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvertnet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G: **Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study.** *Circulation* 2005, **112**:69-75.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoën B, Miró JM, Fowler V, Bayer A, et al: **Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century.** *Arch Intern Med* 2009, **169**:463-473.
- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler V, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A: **Early predictors of in-hospital deaths in infective endocarditis.** *Circulation* 2004, **109**:1745-1749.
- Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliariello VJ: **Complicated left-sided native valve endocarditis in adults. Risk classification for mortality.** *JAMA* 2003, **289**:1933-1944.
- Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gilbert C, Wolff M: **Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients.** *Intensive Care Med* 2004, **30**:2046-2052.
- Wallace SM, Walton BI, Kharbada RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH: **Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome.** *Heart* 2002, **88**:53-60.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunem T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P: **Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finish teaching hospital during 1980-2004.** *BMC Infectious Diseases* 2007, **7**:78.
- Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Brahimi A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Covicoux F, Avieiros JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D,

- Raoult D: Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005, **91**:954-959.
14. Hayden JA, Côte P, Bombardier C: Effect of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006, **144**:427-437.
 15. Granowitz EV, Longworth DL: Risk Stratification and bedside prognostication in infective endocarditis. *JAMA* 2003, **289**:1991-1993.
 16. Durack DT, Lukes AS, Brighth DK, *et al*: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994, **96**:200-209.
 17. Prendergast BD: Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004, **90**:611-613.
 18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Makenzie CR: A new method of classifying prognosis comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987, **40**:378-383.
 19. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, Vicentis C, Baudet E, Cortina J, David M, Fainechney , Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L: Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999, **15**:816-823.
 20. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993, **22**(4 Suppl A):6A-13A.
 21. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, **20**:864-874.
 22. Ben Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf , Siegman-Igra Y: Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened?. *Clin Infect Dis* 2004, **38**:843-850.
 23. Anguita M, Torres F, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, Ruiz M, Romo E, Arizón JM: Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un período de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol* 2006, **58**:1188-1196.
 24. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, Khayat N, Olaison L, Miró JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Seltón-Suty C, Hoen B, the International Collaboration on Endocarditis Study Group: Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve Infective Endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004, **38**:1323-1327.
 25. Graupner C, Vilacosta I, San Román JA, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, Mújica R, Sanz O, Sanmartín JV, González Pinto A: Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**:1204-1211.
 26. Di Salvo G, Thuny F, Rosemberg 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.
 27. Kourany W, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, Hoen B, Habib G, Fowler VG, Sexton DJ, Olaison L, Cabell CH, the ICE MD Investigator: Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: A report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis* 2006, **38**:613-619.
 28. Pérez de Isla L, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, Aubele A: Endocarditis infecciosa en pacientes con hepatopatía crónica: valoración clínica y pronóstica. *Rev Esp Cardiol* 2003, **56**:794-800.
 29. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Seltón-Suty C, Doco-Leconte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CM, Olaison L, Eykyn S: Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006, **25**:365-368.
 30. Fowler VF, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubistein , Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsie B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jhones Ph, Meer Van der JTM, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS, for the ICE investigator: *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA* 2005, **293**:3022-3061.
 31. Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C: Comparison of clinical and morphological characteristic of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005, **91**:932-937.
 32. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ: Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-side native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003, **290**:3207.
 33. Tleyjeh IM, Kashour T, Zimmerman V, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM: The role of valve surgery in infective endocarditis management: A systematic review of observational studies that included propensity score analysis. *Am Heart J* 2008, **156**:901-909.
 34. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kottilainen P: Neurologic manifestations of infective endocarditis. A 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000, **160**:2781-2787.
 35. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri M, Reinhart K, Gerlach H, *et al*: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006, **34**:344-353.
 36. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak SH, Bryant H, David T, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA, Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group: Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006, **48**:28-54.
 37. San Román JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, Ronderos R, Stoerman W, Gómez I, Fernández-Avilés F: Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007, **120**:e1-369.
 38. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, Lung B, Hanania G, Mathieu P, David M, du Roy de Chaumaray T, De Gevigney G, Le Breton H, Logeais Y, Pierre-Justin E, Riberolles C, Morvan Y, Bischoff N, Participants in the Perivalvular Abscesses French Multicentre Study: Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999, **20**:232-241.
- Pre-publication history**
The pre-publication history for this paper can be accessed here:<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/17/prepub>
- doi:10.1186/1471-2334-10-17
Cite this article as: Gálvez-Acebal *et al*: Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort. *BMC Infectious Diseases* 2010 **10**:17.

Streptococcus agalactiae left-sided infective endocarditis. Analysis of 27 cases from a multicentric cohort

R. Ivanova Georgieva^{a,*}, M.V. García López^a, J. Ruiz-Morales^a, F.J. Martínez-Marcos^b, J.M. Lomas^b, A. Plata^c, M. Noureddine^d, C. Hidalgo-Tenorio^e, J.M. Reguera^c, J. De la Torre Lima^d, J. Gálvez Aceval^f, M. Márquez^a, A. de Alarcón^g, for the Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI)

^a Hospital Virgen de la Victoria, Campus Universitario de Teatinos s/n, 29010 Malaga, Spain

^b Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Exterior Norte s/n, 21005 Huelva, Spain

^c Hospital Carlos Haya, Avda Carlos Haya s/n, 29010, Malaga, Spain

^d Hospital Costa del Sol, Autovía A-7, km 187, 29603 Marbella, Spain^e

Hospital Virgen de las Nieves, Avda de la Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada, Spain

^f Hospital Virgen Macarena, Avda Doctor Fedriani, 3, 41007 Sevilla, Spain^g

Hospital Virgen del Rocío, Avda Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, Spain

Accepted 17 April 2010

Available online 24 April 2010

KEYWORDS

Infective endocarditis;
Streptococcus agalactiae
infective endocarditis

Summary Objective: To evaluate the current trends in the clinical characteristics and the prognosis of *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis (IE), uncommon disease associated with high mortality.

Methods: Descriptive analysis of 27 cases of a large cohort (961 episodes) of infective endocarditis collected in seven hospitals of Andalusia (Spain) between 1984 and 2008.

Results: Native valves were affected in most cases (85.2%), multiple valves were frequently involved (22.2%). The median age of the patients was 65 (51–76) years (59.3% men), with a comorbidity, according to the Charlson index, of 2.6 ± 2.3 . The most frequent underlying diseases were diabetes mellitus (25.9%), chronic obstructive pulmonary disease (14.8%), neoplasms (14.8%), urological disorders (11%) and chronic liver disease (11%). Clinical presentation was characterized by rapid worsening (median of 9 (5.7–15) days from

* Corresponding author. Tel./fax: +34 951 032593.

E-mail address: drradabg@yahoo.com (R. Ivanova Georgieva).

onset of symptoms until diagnosis), a high rate of embolisms (37%) and cardiac complications (abscesses, fistulas or valve rupture) – 37% of cases. Surgery was performed in 12 patients (44.4%) and a high mortality (40.7%) was observed.

Conclusion: *S. agalactiae* IE is a serious disease with aggressive course and high mortality rate and affects patients with debilitating diseases. We must be alert of the development of complications and consider early valve surgery when it is necessary.

© 2010 The British Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Infective endocarditis (IE) due to *Streptococcus agalactiae* is unusual.^{1–3} Literature review reveals only a few articles that refer to this disease and series of patients with this pathology are also limited.^{4–11} However, its incidence in adults seems to be increasing over recent years.^{1,2,3,10} *S. agalactiae* IE frequently affects patients of advanced age and with chronic debilitating diseases. The infection is found mainly in native valves, characterized by a rapid clinical worsening with severe valve destruction. Thus, surgery is frequently required^{4–11} and a high mortality (range: 35%–50%) has been reported in recent years.^{2,5,9,10}

We have analyzed all cases of left-sided IE due to this pathogen in our cohort for reevaluating these aspects and a comparison with other streptococci and enterococcal IE is made.

Patients and methods

The Group for the Study of Cardiovascular Infections belonging to the Andalusian Society of Infectious Diseases currently comprises seven hospitals of the Public Health Service of Andalusia (Autonomous Community in Southern Spain), five of which have cardiac surgery and serve as reference hospitals for the remainder. All cases of left-sided IE detected between the years 1984 and 2008 were analyzed. We describe a 27 cases of IE *S. agalactiae* and realize comparative analysis with IE due to other *Streptococcus* sp (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* sp). Case collection was carried out prospectively, including all consecutive cases diagnosed in each hospital. All information was collected by a principal investigator (most frequently the attending physician) in each center. All cases selected met the modified Duke diagnostic criteria for IE.¹² Data on demographics, predisposing IE factors, clinical course, treatment and patient evolution were recorded in a common data base. *Comorbidity* was calculated using the age-adjusted Charlson index.¹³ *Prosthetic valve endocarditis* (PVE) was classified as early PVE within 12 months after valve implantation and late PVE after 12 months. *Hospital acquired infection* was defined using broadened criteria.¹⁴

Echocardiography. Transesophageal echocardiography (TEE) has been available since 1995. We performed TEE in the following situations: (1) when we maintained a strong clinic suspicion after a nondiagnostic transthoracic echocardiography (TTE), (2) in prosthetic valve endocarditis or; (3) to obtain a better evaluation of the valvular complications.

Microbiology. Microbiological information was obtained from blood culture or intra-operative heart tissue sample

culture. The blood culture was always performed serially (a minimum of two separate samples) and these were identified by automated methods used at each center.

Complications. Renal failure was considered at a creatinine level above 1.5 mg/dL in patients with prior normal renal function, or a deterioration of more than 25% of the prior creatinine clearance in patients with chronic renal insufficiency. Heart failure was classified as severe when use of inotropic drugs and/or mechanical ventilation was required.

Surgery. The type of medical treatment and the indication for cardiac surgery were established by the Principal Investigator in each center, following internationally recognized recommendations.^{15,16} Surgical delay was established according to the following criteria: (1) *No delay*: when performed within the first 48 h of an event for which the criterion for surgery was established as “urgent” in the acute phase; (2) *With delay*: when performed after 48 h in cases of left-sided refractory heart failure (HF); (3) *Not performed when indicated*: when surgery was not done because it was considered that the prior situation of the patient would not improve after surgery (end-stage cancer, advanced dementia, severe neurological damage), or the patient had an unacceptable surgical risk (refractory septic shock, multiple organ failure or prior massive hemorrhagic stroke that would leave severe complications); (4). *Deferred surgery*: was that performed months or years after the episode of IE. The potential surgical risk was calculated for all patients in whom surgery was indicated using the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore).¹⁷

Mortality and follow-up. Mortality was defined as that occurring during admission or one month after the discharge of the episode of IE whatever the reason. Following discharge, control blood cultures were performed two months later to ensure definite microbiological cure. Clinical follow-up continued for at least six months to evaluate the need for deferred surgery correctly.

Statistical analysis. The variables with a non-normal distribution are reported as the median (interquartile range). The statistical analysis was carried out using the statistical program SPSS 15.0, evaluating the qualitative variables using the Chi-square test (or the Fisher test when appropriate) and the quantitative variables with the Student *t* test. Significance was considered when $p < 0.05$.

Results

Of the 961 cases with left-sided IE over the period 1984–2008, 27 (2.8%) were due to *S. agalactiae*. During the years 1984–1995 only four cases were detected (1.9%), with the remaining 23 (3%) cases during

1996–2008. Twenty-five (92.5%) cases had a definite diagnosis and 23 (85.2%) were community acquired. Patients were in general aged and with several underlying diseases: diabetes mellitus (25.9%), chronic obstructive pulmonary disease (14.8%), neoplasms (14.8%), urological disorders (11%) and chronic liver disease (11%), only 22.3% didn't have significant diseases (Table 1). Two of the cases with oncology disease had active neoplasms and there were not patients with other type of immunosuppressive treatment neither with HIV infection. Fourteen patients (51.8%) had prior heart disease: 8 with sclerosis or myxoid degeneration (2 of them had prosthesis), 4 rheumatic disease (2 of them with prosthesis) and 2 congenital disease. Invasive procedures were reported in 4 episodes: 3 urethral dilatation and 1 colonoscopy. A septic source predisposing to infection was present in other 4 cases: 2 dental abscess, 1 cellulites, 1 intestinal neoplasm. The clinical presentation was acute median number of days with symptoms until diagnosis: 9 (5.7–15). Nineteen (70.4%) patients had heart failure, severe in 5. Ten (37%) patients presented embolic events (5 detected on admission), and eight (29.6%) had neurological involvement. Nine patients (33.3%) developed renal failure and 4 (14.8%) had septic shock (Table 2). TTE was performed in 23 (96%) patients and was diagnostic in 14 (60.8%). TEE was performed in 11 (40.7%) patients, more frequently in the last 12 years (one before 1995 and 10 during the period 1996–2008) and was diagnostic in 10 (91%). Vegetations were seen in 18 (75%) patients and ten (37%) developed intracardiac complications (Table 2). All isolates were sensitive to penicillin and 96.2% of the patients were

Table 1 Epidemiological data of patients with *S. agalactiae* IE ($N = 27$).

Variable	N (%)
Definite diagnosis	25 (92.5%)
Age, years median (IQR)	65 (51–76)
Male sex	16 (59.3%)
Native valve	23 (85.2%)
Late prosthetic endocarditis	4 (14.8%)
Valves	
Mitral	13 (48%)
Aortic	8 (29.6%)
Mitral and aortic	5 (18.5%)
Mitral-aortic-tricuspid	1 (3.7%)
Predisposing heart disease	14 (51.8%)
Sclerosis or myxoid degeneration	8 (29.6%)
Congenital heart disease	2 (7.4%)
Rheumatic disease	4 (14.8%)
Comorbidity	21 (77.7%)
Diabetes mellitus	7 (25.9%)
Urinary tract disease	3 (11%)
Cirrhosis of the liver	3 (11%)
Neoplasms	4 (14.8%)
COPD ^a	5 (18.5%)
Charlson Index (mean)	2.6 ± 2.3
Hospital acquired	4 (14.8%)
Known septic source or previous manipulation	8 (30.8%)

^a COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2 Clinical course of patients with *S. agalactiae* IE.

Variable	N 27 (%)
Median days of symptoms before admission (IQR)	9 (5.7–15)
CNS complications	8 (29.6%)
Stroke	5 (18.5%)
Meningitis	2 (7.4%)
Encephalopathy	1 (3.7%)
Renal failure	9 (33.3%)
Heart failure (HF)	19 (70.4%)
Intracardiac complications ^a	10 (37%)
Abscesses	6 (22%)
Fistulas Valve rupture	3 (11%)
4 (14.8%)	
Vegetations ^b	22 (81.4%)
>1 cm	8 (29.6%)
Embolisms	10 (37%)
Week of presentation of embolism	
On admission	5 (18.5%)
First Second	4 (14.8%)
1 (3.7%)	
Septic shock	4 (14.8%)
Mortality	11(40.7%)

^a Some patients had multiple cardiac complications.

^b In 8 cases the vegetations were not measured; CNS – central nervous system.

treated with beta-lactams, accompanied by aminoglycosides in 77%, with a median of 28 (14–30) days of treatment and 12 (1–14) days on aminoglycosides. Seventeen (62.9%) patients had at least one criterion for surgery during hospitalization (reasons are described in Table 3) but it was performed only in 12 patients (44.4%): 10 (37%) during the acute period and 2 (7.4%) in a deferred time. Five (29.4%) patients did not undergo surgery due to a poor clinical condition. Eleven patients died (40.7%): 9 with native and 2 with prosthetic IE. Six (60%) of the 10 operated cases did it on the first hospitalization (median EuroScore: 31.3%; range: 16.2–52.9) from different complications during the perioperative period. Four patients had been operated in the first 48 h, 2 of them in critical situation (heart failure and septic shock) and another 2 with various complications: severe heart failure with perivalvular abscess and renal insufficiency. Two of the 3 patients operated with a delay >48 h died. Both had perivalvular involvement with heart failure, and one of them also renal insufficiency. Overall, all 6 operated patients who died have developed heart failure, 5 renal failure and 4 intracardiac complications. All 5 patients who did not undergo surgery when indicated, because of their high presurgical operative risk (EuroScore over 50%), died. Seventeen patients received only medical treatment during the admission and 12 of them survived. Sixteen patients survived: 10 without complications and neither surgical criteria, 4 operated on admission and 2 operated in a deferred period (second hospitalization). Tables 3 and 4 show the characteristics of the two populations (survived and died).

Table 3 Indications, time of surgery and mortality of patients with *S. agalactiae* IE.

Indications and time of surgery	N (%)	Mortality N (%)
Indication for surgery	17/27 (62.9%)	11/17 (64.7%)
Heart failure	9/17 (53%)	
Prosthesis dysfunction	2/17 (11.7%)	
Multiple causes (HF, sepsis, SNC, intracardiac complications)	6/17 (35.2%)	
Surgery performed on admission	10/27 (37%)	6/10 (60%)
Without delay	7/10 (70%)	4/7 (57%)
Delay >48h	3/10 (30%)	2/3 (66.6%)
EuroScore log %, median (IQR)	19.4 (9–49)	31.3 (16.2–52.9)
Not considered due to clinical status	5/17 (29.4)	5/5 (100%)
EuroScore log %, median (IQR)	65.3 (32–74)	65.3 (32–74)
Deferred surgery	2/17 (11.7)	0 (0%)
EuroScore log %, median (IQR)	4.4 (1.5–7)	4.4 (1.5–7)

Comparative analysis with IE due to other *Streptococci* and *Enterococci* showed significant differences (Table 5). Overall, *S. agalactiae* was associated to older age, faster evolution, more complications (heart failure and renal failure) and worse evolution.

Discussion

In our study more of the cases of endocarditis were observed during the period 1996–2008 (751/961 cases), in part probably due to better diagnosis of this disease. Infective endocarditis due to *S. agalactiae* is infrequent,^{4–11} but its prevalence has increased in recent years^{2,3,10,19} as it was observed in our cohort, in which most cases were detected in the last 12 years (1.9% vs. 3%). Similar to those cases produced by *S. bovis* and *Enterococcus sp.*, *S. agalactiae* bacteremia affects older people and those with chronic debilitating diseases^{20–23} and we confirm in our patients with IE (77.7% of comorbidity). The infection generally affects left-sided native valves, predominantly mitral valve and quite often more than one valve, ranging this from 5% to 13% in the literature¹⁰ and even more in our study (22%).

Onset is acute, with only a few days of symptoms prior to diagnosis, which differentiates it significantly from endocarditis produced by other *Streptococci* (*S. viridans*, *S. bovis* and *Enterococcus sp.*), as we have shown in the comparative table. In the same way, heart failure developed very fast and was related with intracardiac complications (abscess, fistulas and severe valve destruction), that promptly affect the normal function of the valves.^{4–11} In our series the percentage of intracardiac complications in *S. agalactiae* IE was nearly 50% and developed in a few days, which indicates the high virulence of this type of endocarditis. Central nervous system involvement is frequent^{4,5,10} and similar to *Enterococcus* IE, but presented in a reduced period of time, which has been related with the lack of *S. agalactiae* fibrinolysin production in the vegetations.³ This fact complicated the evolution of these patients and worsened the vital prognostic. Moreover, patients with IE due to *S. agalactiae* had more renal failure than other *Streptococci* IE and similar to those produced by *Enterococci*. This is of interest, because cases with an *Enterococcal* infection received nephrotoxic drugs for more days, from which it can be deduced that the renal failure in patients with *S. agalactiae* infection must be related

Table 4 Clinical differences between survived a died patients with *S. agalactiae* IE.

	Survived N = 16	Died N = 11	p
Age, median (IQR)	65 (51–76)	65 (51–77)	NS
Male sex	8 (50%)	8 (72.7%)	NS
Charlson index (mean)	2.5 ± 2.6	2.8 ± 2.0	NS
Prosthetic valve	2 (12.5%)	2 (18.2%)	NS
SNC complications	2 (12.5%)	6 (54.5%)	< 0.05
Heart failure	8 (50%)	11 (100%)	< 0.05
Renal failure Intracardiac complications Emboli	2 (12.5%)	7 (63.6%)	< 0.05
Septic shock	4 (25%)	6 (54.5%)	NS
Hospital acquired	5 (31.3%)	5 (45.5%)	NS
Acute period surgery	0 (0.0%)	4 (36.4%)	< 0.05
EuroScore %, median (IQR)	1 (6.3%)	3 (27.3%)	NS
	4 (25%)	6 (54.5%)	NS
	17.3 (7.6–40.6)	31.3 (16.2–52.9)	NS

Table 5 Comparative analysis of cases with *S. agalactiae* IE vs. *S. viridans* IE, *S. bovis* IE and *Enterococcus sp.* IE.

	<i>S. agalactiae</i>		<i>p'</i>	<i>S. bovis</i>		<i>Enterococcus sp.</i>	
	<i>n</i> 27	<i>n</i> 199		<i>n</i> 38	<i>p''</i>	<i>n</i> 113	<i>p'''</i>
Age, years median (IQR)	65 (51–76)	55 (40–66)	<.05	67 (57–75)	NS	66 (53–74)	NS
Charlson Index	2.6 ± 2.3	1.7 ± 2.2	=.05	4 ± 2.0	<.05	2.67 ± 2.3	NS
Days with symptoms prior to admission	9 (5.7–15)	30 (15–60)	<.05	22(13.5–60)	<.05	20 (7–56.2)	<.05
Prosthetic valve	4 (14.8%)	31 (15.6%)	NS	3 (8.1%)	NS	29 (25.7%)	NS
Invasive procedure or septic source	8 (30.8%)	68 (34.2%)	NS	8 (21.6%)	NS	51 (46.4%)	NS
Hospital acquisition	4 (14.8%)	8 (4.0%)	<.05	1 (2.7%)	NS	34 (30.1%)	NS
CNS involvement	8 (29.6%)	39 (19.6%)	NS	7 (18.9%)	NS	26 (2.0%)	NS
Emboli	10 (3.7%)	69 (34.7%)	NS	8 (21.6%)	NS	36 (31.9%)	NS
Heart failure	19 (70.4%)	74 (37.2%)	<.05	13 (35.1%)	<.05	50 (44.2%)	<.05
Intracardiac complications	10 (47.0%)	46 (23.1%)	NS	5 (13.5%)	<.05	36 (31.9%)	NS
Kidney failure	9 (33.3%)	33 (16.6%)	<.05	6 (16.2%)	NS	43 (38.4%)	NS
Septic shock	4 (14.8%)	12 (6.0%)	NS	0	<.05	12 (10.6%)	NS
Medical treatment, median days	28 (14–30)	28 (28–30)	NS	28 (21–28)	NS	37 (28–42)	<.05
Aminoglycosides	12 (1–14)	14 (7–14)	NS	14 (10–14)	NS	14.5 (4–28)	<.05
Acute surgery (in-hospital)	10 (37%)	63 (31.7%)	NS	11 (29.7%)	NS	43 (38.1%)	NS
EuroScore log %, median (IQR)	19.4 (9–49)	11 (7–19)	NS	12.4 (6–24)	NS	19 (8–26)	NS
Died	11 (40.7%)	28 (14%)	<.05	7 (19%)	=.05	36 (32%)	NS

p' comparative analysis *S. agalactiae* vs. *S. viridans*.

p'' comparative analysis *S. agalactiae* vs. *S. bovis*.

p''' comparative analysis *S. agalactiae* vs. *Enterococcus sp.*

more to the hemodynamic and septic involvement induced by the pathogen, than to pharmacological nephrotoxicity.¹⁸ TTE in our report patients was of little value, because of the high percentage of intracardiac complications that usually appeared in the first few days. We estimate that in our study the TEE has been realized in relatively low percentage (40.7%), although more frequently in the last 12 years, when this diagnostic technique was generally available and in five cases this utilization was limited because of the bad clinical situation and was considered not necessary because it would not change the therapeutic attitude. That's why, taking in consideration the aggressiveness of *S. agalactiae*, our opinion is that in this infection a TEE should always be performed early.

The above explains why, in our series of IE due to *S. agalactiae*, a high percentage of cases had at least one surgical criterion. However, the percentage of patients who underwent surgery was not much higher than those for endocarditis caused by other *Streptococci*, but it was due to severe clinical worsening that impeded it in many cases. Furthermore, an important number of patients operated in the acute period died shortly after the intervention because of different previous complications (CNS involvement, renal and heart failure and intracardiac damage), these patients had been operated in critical situation with high surgical risk (median EuroScore % 31.3), rendering a high mortality, similar to those published previously.^{4,5,8,10} The low number of patients in this report does not allow to identify independent risk factors associated with mortality, even though the patients who died presented more frequently septic shock, CNS complications, heart and renal failure.

Although the percentage of patients who undergo cardiac surgery has increased significantly during the past 40 years,²⁴ the mortality rate remained still high. It has

been demonstrated that the early surgery is protective when moderate to severe heart failure develops^{25–27} and it has been advocated in IE caused by certain microorganisms such as fungi and *S. aureus*, specially in prosthetic valves.^{15,16} Despite the limitations of our series (a small number of cases over a long registration period), we consider that our data support the advice of early surgery for left-sided IE due to *S. agalactiae*, as it is recommended for other highly aggressive etiological agents.

In summary, *S. agalactiae* left-sided IE is an increasing disease that affects aged persons, frequently with concomitant chronic debilitating diseases. Its aggressive course that frequently leads to heart failure, incised in a debilitated population with a rapid development of complications that many times limit surgical options. So, we consider that if we suspect infective endocarditis due to *S. agalactiae* we have to perform always TEE in order to establish a definitive diagnosis and to provide an early assessment of the need for valve surgery, before the patient develop severe complications that could worsen his vital prognosis.

Acknowledgements

This work was financed by the Ministry of Health and Consumption, Carlos III Health Institute – FEDER, Spanish Infectious Pathology Research Network (REIPI RD06/0008).

References

1. Betriu Cabecerán C, Romero Vivas J. *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococci). *Med Clin (Barc)* 1997;109:258–60.

2. Skoff T, Farley M, Patit S, Craig A, Schaffner W, Gershman K, et al. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990–2007. *Clin Infect Dis* 2009; **49**:85–92.
3. Blancas D, Santin M, Olmo M, Alciade F, Carratala J, Gudiol F. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults: incidence, clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; **23**:168–73.
4. Schully BE, Spriggs D, Neu H. *Streptococcus agalactiae* (Group B) endocarditis. A description of twelve cases and review of the literature. *Infection* 1987; **3**:21–3.
5. Gallagher PG, Watanakunakorn CH. Group B streptococcal endocarditis: report of seven cases and review of the literature 1962–1985. *Rev Infect Dis* 1986; **9**:175–88.
6. Pringle SD, McCartney AC, Marshall AS, Cobb S. Infective endocarditis caused by *Streptococcus agalactiae*. *Int J Cardiol* 1989; **24**:179–83.
7. Marrón A, Carratalá J, Peña C, Roson B, Tubau F, Rufi G. Endocarditis caused by group B streptococci in adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; **15**:147–50.
8. Rollan MJ, San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Lopez J, Acuña M, et al. Clinical profile of *Streptococcus agalactiae* native valve endocarditis. *Am Heart J* 2003; **146**:1095–8.
9. Rodríguez Granger J, Ruiz Lopez F, Camacho Muñoz E, Turino J, Sanpedro A, Miranda C. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; **24**:379–81.
10. Sambola A, Miró JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of literature 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:1576–84.
11. Hurtado-Carrillo L, Hermida JM, Centella T, Drona F. Infective endocarditis due to *Streptococcus agalactiae*: clinical profile of an eight-case series. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; **26**:56–61.
12. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; **30**:633–8.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**:373–83.
14. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegmán-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis. Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004; **38**:843–50.
15. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*; 2006; **e1**–148.
16. Hortschette D, Follath F, Gutschik E, Legyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; **25**:267–76.
17. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartana R, Pomar JL, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroScore model work? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; **32**:281–5.
18. Buchholtz K, Larsen TC, Hassager C, Bruun NE. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis* 2009; **48**:65–71.
19. Muñoz P, Llancaqueo A, Rodríguez-Creixems M, Peláez T, Martín L, Bouza E. Group B streptococcal bacteremia in adults. *Arch Intern Med* 1997; **157**:213–6.
20. Lerner P, Gopalakrishna K, Wolinsky E, McHenry MC, Tan JS, Rosenthal M. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) bacteremia in adults: analysis of 32 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1977; **56**:457–73.
21. Schwartz B, Schuchart A, Oxtoby MJ, Cochi S, Higtower A, Broome CL. Invasive group B streptococcal disease in adults: a population based study in metropolitan Atlanta. *J Am Med Assoc* 1991; **266**:1112–4.
22. Jakson LA, Hilsdon R, Farley MM, Harrison LH, Reingold AL, Plikaytis BD, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. *Ann Intern Med* 1995; **123**:415–20.
23. Farley MM, Harvey RC, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 1993; **328**:1807–11.
24. Baddour LM. Infective endocarditis caused by b-hemolytic streptococci. The infectious diseases society of America's emerging infections network. *Clin Infect Dis* 1998; **26**:66–71.
25. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults. Risk classification for mortality. *J Am Med Assoc* 2003; **289**:1933–40.
26. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left side native valve endocarditis: a propensity analysis. *J Am Med Assoc* 2003; **290**:3207–14.
27. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu Y, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007; **44**:364–72.

Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients

N. Ramírez-Duque ^a, E. García-Cabrera ^a, R. Ivanova-Georgieva ^b,
M. Nouredine ^c, J.M. Lomas ^d, C. Hidalgo-Tenorio ^e, A. Plata ^f,
J. Gálvez-Acebal ^g, J. Ruíz-Morales ^b, J. de la Torre-Lima ^c, J.M. Reguera ^f,
F.J. Martínez-Marcos ^d, A. de Alarcón ^{a,*}, and the Grupo para el Estudio de las
Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades
Infecciosas (SAEI)

^a Hospital Virgen del Rocío, Avda Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, Spain

^b Hospital Virgen de la Victoria, Campus Universitario de Teatinos s/n, 29010 Malaga, Spain ^c

Hospital Costa del Sol, Autovía A-7, km 187, 29603 Marbella, Spain

^d Hospital Juan Ramón Jiménez, Ronda Exterior Norte s/n, 21005 Huelva, Spain

^e Hospital Virgen de las Nieves, Avda de la Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada, Spain

^f Hospital Carlos Haya, Avda Carlos Haya s/n, 29010 Malaga, Spain

^g Hospital Virgen Macarena, Avda Doctor Fedriani, 3, 41007 Sevilla, Spain

Accepted 29 May 2011

Available online 6 June 2011

KEYWORDS Infective
endocarditis; Elderly;
Cardiac surgery

Summary Objectives: We evaluate the clinical, echographic and prognostic characteristics of infective endocarditis (IE) in a large population of elderly patients, and the results of surgical approach.

Methods: Multicentric, prospective, observational cohort study with 961 consecutive left-sided IE: 356 patients aged ≥ 65 years were compared with 605 younger. Indications for cardiac surgery, potential surgical risk, time and outcome, were compared.

Results: Hospital-acquired endocarditis, comorbidity, renal failure and septic shock were more frequent in elderly, but embolisms were less. Intracardiac destruction and ventricular failure were similar in both groups, but significantly fewer elderly patients underwent cardiac surgery (36% vs 51%; $p < 0.01$), and this group showed a worse outcome (43.2% of mortality vs 27% in younger; $p < 0.01$), resulting age as an independent predictor of mortality (OR: 1.02 CI95%: 1.01–1.03). Compared with medical treatment, surgery showed lower percentages of mortality compared with medical treatment (23.3% vs 31.3%; $p = 0.03$) in younger group, but a high mortality was observed with both procedures (47.6% vs 40.3%; $p = 0.1$) in the elderly.

* Corresponding author. Tel.: +34 647063129.

E-mail address: aa2406ge@yahoo.es (A. de Alarcón).

Conclusions: Although similar percentages of heart failure and intracardiac complications, increasing age is associated with higher mortality in IE. Lower rates of surgical treatment and a worse outcome after operation are common features in elderly patients.

© 2011 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

In the last decades, longevity and life expectancy have been continuously growing in all western countries. An important effect of these changes has been the upswing in the average of patients with infective endocarditis (IE).^{1,2} Furthermore, the largest relative increase in the incidence of IE was found in the elderly population according to re-cent reports.^{3,4} Factors that account for this rise in elderly patients might include the changing profile of predisponent valvulopathy and the high prevalence of undiagnosed de-generative valve disease with life span, the increased use of invasive procedures and the high proportion of patients with implanted medical devices (pacemakers, dialysis shunts and valvular prosthesis) in this population.⁵

In recent years, several reports had focused in this aspect and have tried to delineate the characteristics of IE in elderly patients.^{6–12} Some of them have shown that IE in this population more often involves prosthetic valves or de-vices and has a lower rate of embolic complications. Sign and symptoms may be less apparent or atypical (ie: leth-argy, fatigue, malaise, anorexia, weight loss...), and more-over, degenerative and calcific lesions, and patient conditions such as obesity, chest wall deformity and chronic obstructive pulmonary disease decrease the sensitivity of transthoracic echocardiography.^{6,10} For all these reasons, diagnosis is frequently delayed and despite the great progress in diagnosis and treatment, mortality rates remain high.

Some studies have observed an excess of mortality and a limited use of surgical treatment in elderly IE patients,^{7,10–12} but conflicting data have ensued about its real influence.^{6,8,9} In this setting, it has been suggested that epidemiologic factors such as localization, microbio-logical etiology or referral bias, and not age, may play a greater role in the frequency of complications, need of surgery and final outcome. Surgery is a cornerstone in the treatment of IE, but no specific studies have clearly delin-eated the potential benefit of this procedure in elderly and neither the reasons for its hypothetical limited use.

In this study we analyzed the data from a large, multicenter, prospective cohort with the aim of evaluating clinical features and outcome of IE in relation to age. The indications and effects of cardiac surgery in elderly patients have also been analyzed in an attempt to define the exact influence of age when this therapeutic approach was judged necessary.

Patients and methods

Patients and settings

This study was carried out by the *Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares* (Group for the Study of

Cardiovascular Infections) at the *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas* (SAEI-The Infectious Diseases Society of Andalusia), and performed in seven hospitals of the Public Health Service of Andalusia (South of Spain). Five hospitals were referral and teaching centers (1.000–1.850 beds) with cardiac surgery, and 2 were community hospitals (550–600 beds). All consecutive cases of definite or possible IE in adult patients (≥ 18 years of age) were prospectively recorded between January 1984 and December 2008 and were included in this cohort.

Patients were identified from the Infectious Diseases Units records, the Microbiology Departments blood culture registries, the ecocardiography laboratories, and the Cardiac Surgery departments. Cases of IE were defined according to modified Duke criteria¹³ and episodes registered before 1994 were retrospectively evaluated for diagnostic criteria. Right-sided IE cases and patients with pacemaker infection were excluded for this study, unless there was concomitant left-side infection.

Data collection

Predisposing IE factors, co-morbidities, events during hospitalization, invasive procedures performed, therapeutic interventions and patient evolution were collected by the same Principal Investigator (PI) in each center during the entire study period. These PIs were experienced clinicians in IE and also the attending physicians in the majority of the episodes. A standardized reporting form was used and episodes were periodically entered into a common database.

Definitions

The IE patients were stratified into two groups by age: those older than 64 years were considered *elderly* and those 18–64 years old were defined as *young*.

We considered *hospital-acquired infective endocarditis* as either IE manifesting >48 h after admission to the hospital or IE acquired in association with a significant invasive procedure performed within 6 months before diagnosis.¹⁴

Prosthetic valve endocarditis (PVE) was classified as early PVE within 12 months after valve implantation and late PVE after 12 months. Early PVE is nosocomial by defini-tion, but because of its special characteristics (etiological, clinical and prognostic), it was not included in this consideration.

We considered *comorbidity* as the simultaneous pres-ence of two medical conditions: diabetes mellitus, renal or hepatic insufficiency, advanced neoplasm, chronic pul-monary obstructive disease, dementia or neurological dis-ease with severe physical handicap, and any previous heart disease. To stratify patients according to overall co-morbidity, we used the Charlson index.¹⁵

Time to diagnosis was defined as the period between the onset of signs or symptoms of IE and the definite diagnosis.

Complications

Patients were classified as having *heart failure* when they reached grades III and IV of the NYHA classification. *Renal failure* was considered when the creatinine level was above 1.5 mg/dL in patients with prior normal renal function, when a deterioration of more than 25% of the prior creatinine clearance was observed in patients with chronic renal insufficiency and patients on hemodialysis. *Neurological complications* were considered in patients with vascular strokes (ischemic or hemorrhagic) diagnosed by clinical examination and brain computed tomography (CT), and also encephalopathy, meningitis and brain abscesses.

Echocardiography

Transesophageal echocardiography (TEE) has been available in our centers since 1995. We performed TEE in the following situations: 1) when we maintained a strong clinic suspicion after a nondiagnostic transthoracic echocardiography (TTE) or; 2) to obtain a better evaluation of the valvular complications.

Microbiology

Microbiological information was obtained from blood cultures, intra-operative heart tissue sample cultures and serological studies. Blood cultures were always performed serially (a minimum of two separate samples) and these were identified by automated methods used at each center.

Surgery

Five of the hospitals had cardiac surgery, while the other two referred the patients to other hospital centers belonging to the group when necessary. Those patients not offered surgery despite needing it, were recorded, as well as the main reason for that. The former indication for cardiac surgery was established by the Principal Investigator in each center, following internationally recognized recommendations^{16–18} and the final decision was taken in agreement with cardiologists and the cardiac surgeons of each center. Surgical indication and its performance was classified according to the following criteria: (1) *No delay*: when performed within the first 48 h of an event for which the criterion for surgery was established as “urgent” (i.e.: left-sided refractory heart failure); (2) *With delay*: when performed after 48 h with the same criteria; (3) *Not*

Table 1 General characteristics of infective endocarditis according to age.

Characteristic	Younger N = 605	Elderly N = 356	p
Sex (male)	435 (71.9%)	222 (63.3%)	<0.01
Nosocomial acquisition	84 (13.9%)	75 (21.1%)	0.01
Comorbidity	314 (52.1%)	284 (80%)	<0.01
Charlson index (mean, SD)	1.47 ± 1.9	3.99 ± 2.4	<0.01
Native valve	467 (77.2%)	265 (74.5%)	0.37
Late Prosthetic infection	90 (14.9%)	47 (13.2%)	0.53
Early Prosthetic infection	48 (7.9%)	44 (12.4%)	0.03
Aortic	258 (42.6%)	178 (50%)	0.01
Mitral	262 (43.3%)	132 (37%)	0.06
Mitral–aortic	70 (11.5%)	40 (11.4%)	0.95
CIV	6 (1%)	0	0.14
Unknown ^a	9 (1.4)	6 (1.6%)	0.9
Neurologic complications	179 (29.7%)	94 (26.6%)	0.32
Embolic events	255 (42.2%)	104 (29.2%)	<0.01
Renal failure ^b	160 (26.4%)	141 (39.6%)	<0.01
Septic shock	74 (12.2%)	59 (16.5%)	0.07
Vegetations	467 (77.3%)	272 (76.4%)	0.8
Intracardiac complications ^c	159 (26.3%)	99 (27.8%)	0.6
Heart failure at admission	135 (22.3%)	103 (28.9%)	0.02
Final heart failure Surgical treatment	285 (47.1%)	184 (51.6%)	0.19
Acute episode	246 (40.7%)	117 (32.9%)	0.01
Deferred surgery	62 (10.2%)	11 (3%)	<0.01
Related mortality			
In-hospital	158 (26.1%)	150 (42.1%)	<0.01
Deferred mortality	7 (1.1%)	4 (1.1%)	1
Time to diagnosis (days)	30.3 ± 44	28.7 ± 54	0.7
Time to surgery (median, quartiles)	11 (5, 24)	14 (6, 22)	0.6

^a No vegetations were detected in TTE.

^b Sixteen patients were on hemodialysis.

^c Intracardiac complications: prosthetic obstruction, perivalvular leakage or abscess, fistulae, pseudoaneurysms, valve rupture or severe regurgitation.

Table 2 Microorganisms distribution for infective endo-carditis according to aged group.

Pathogen	Younger (N = 605)	Elderly (N = 356)	p
Viridans streptococci	139 (23%)	60 (16.9%)	0.02
<i>Staphylococcus aureus</i>	125 (20.6%)	62 (17.4%)	0.25
Meticilin-resistant	8 (6.4%)	8 (12.9%)	0.07
Coagulase-negative staphylococci	74 (12.2%)	61 (17.1%)	0.03
Enterococci	55 (9.1%)	58 (16.3%)	0.01
<i>S. bovis</i>	18 (3%)	19 (5.3%)	0.06
<i>S. agalactiae</i>	12 (2%)	10 (2.8%)	0.5
Other streptococci	19 (3.1%)	10 (2.8%)	0.9
HACEK group	12 (2%)	1 (0.3%)	0.02
Gram-negative bacilli	9 (1.5%)	15 (4.2%)	0.01
<i>Coxiella burnetii</i>	17 (2.8%)	3 (0.8%)	0.03
<i>Brucella</i> spp	10 (1.7%)	2 (0.6%)	0.08
Fungi	8 (1.3%)	4 (1.1%)	0.9
Others	22 (3.6%)	10 (2.8%)	0.6
Polymicrobial	13 (2.1%)	11 (3.1%)	0.5
Unknown (no isolate)	72 (11.9%)	30 (8.4%)	0.09

performed when indicated: when surgery, despite its indication, was finally not done because it was considered that the prior situation of the patient would not improve after surgery (i.e.: end-stage cancer, advanced dementia or severe neurological damage), or the patient had an unacceptable surgical risk (i.e.: refractory septic shock, multiple organ failure or prior massive hemorrhagic stroke that would leave severe complications). Surgery was considered acute when it was done during the acute episode of endocarditis and deferred surgery when it was performed months after hospital discharge and microbiological curation. The potential surgical risk was calculated for all patients in whom surgery was indicated using the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE).¹⁹ The score was calculated the day of surgery in operated patients, and the day of indication for patients not operated when indicated. Age-adjusted EuroSCORE was calculated for a better view of the real condition in each patient, removing the points assigned to the age.

Time to surgery was considered the period since the date of diagnosis to the day of the surgery.

Mortality and follow-up

Related mortality was divided in two groups: a) *in-hospital mortality*, that was defined as that occurring during admission or one month after the hospital discharge, whatever the reason; b) *deferred mortality*, that was defined as that occurring during the follow-up period and due to the consequences of endocarditis, such as late ventricular failure (operated or not) or neurological damage. Following discharge, control blood cultures were performed two months later to ensure definite microbiological cure. Clinical follow-up continued for one year and, at least one echocardiographic examination was performed during this period to evaluate the need for deferred surgery correctly. Cases with insufficient follow-up (not longer than one month after discharge) were excluded. The study was approved by ethical and research committees of all participating hospitals.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean (\pm SD) or median and quartiles when their distributions were not adjusted on normal distribution. We compared non-normally distributed continuous variables with the Man-n-Whitney *U*-test. For statistical inference we performed χ^2 test (with Yates correction) or Fisher's exact test when indicated, and the Bonferroni correction was applied to perform multiple comparisons. For the multivariate analysis, surgery and the risk factors for in-hospital mortality with $p < 0.1$ in the univariate analysis were included in a multivariate logistic regression step by step forward adjusted to Wald statistic. Colinearity of different variables was assessed via correlation matrixes. Adjusted odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each variable. Model fitness was evaluated by the Hosmer-Lemeshow test, and the effect size was measured by the Nagelkerke R² coefficient.

Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Data were performed using statistical software SPSS v 16.0 (Chicago, Illinois). All reported *p* values are based on two-tailed tests.

Table 3 Factors related to mortality (univariate and multivariate analysis) in IE.

Factor	Univariate analysis		p	Multivariate analysis	
	Alive (N = 642)	Deaths (N = 319)		OR (95% CI)	p
Age (mean, SD)	53.74 \pm 16.9	60.9 \pm 15.8	< 0.01	1.02 (1.01–1.03)	1.18<0.01
Charlson index (mean, SD)	1.1 \pm 1.5	1.65 \pm 1.7	< 0.01	(1.07–1.30)	1.73<0.01
Renal failure	145 (22.6%)	156 (49%)	< 0.01	(1.23–2.43)	1.96<0.01
Neurological complications	146 (23.7%)	129 (40.4%)	< 0.01	(1.38–2.79)	2.11<0.01
Prosthetic valve IE	254 (39.5%)	215 (67.3%)	< 0.01	(1.47–3.03)	2.20<0.01
<i>S. aureus</i> etiology	89 (13.8%)	98 (30.7%)	< 0.01	(1.47–3.29)	3.47<0.01
Heart failure	254 (39.5%)	215 (67.3%)	< 0.01	(2.42–4.98)	3.98<0.01
Septic shock	35 (5.4%)	98 (30.7%)	< 0.01	(2.50–6.31)	0.71<0.01
Cardiac surgery	303 (47.2%)	133 (41.6%)	0.1	(0.49–1.03) –	0.074
Additive EuroSCORE ^a (mean, SD)	8 \pm 4.7	12 \pm 3.8	< 0.01		–

^a Only 436 operated patients included.

Table 4 Mortality according to aged group and surgery.

Mortality	Younger	Elderly	<i>p</i>
<i>In hospital mortality</i>	158/605 (26%)	150/356 (42%)	<0.01
No surgery	90/359 (25%) ^a	86/239 (36%) ^b	<0.01
Acute surgery	68/246 (27.6%) ^a	54/117 (46.1%) ^b	<0.01
EuroSCORE, median (p25, p75)			
Additive	8 (5, 11)	12 (9, 14)	<0.01
Logistic	10.5 (4, 26)	26.6 (13, 45)	<0.01
<i>Related mortality</i>	165/605 (27%)	154/356 (43.2%)	<0.01
No surgery	93/297 (31.3%) ^c	93/228 (40.3%) ^d	0.03
Surgery	72/308 (23.3%) ^c	61/128 (47.6%) ^d	<0.01
EuroSCORE, median (p25,p75)			
Additive	8 (5, 10)	12 (9, 14)	<0.01
Logistic	10 (4.5, 20.5)	26 (12, 45)	≤0.01

^a *p* = 0.1 when compared to non-operated vs operated patients in younger group.

^b *p* = 0.06 when compared to non-operated vs operated patients in elderly group.

^c *p* = 0.03 when compared to non-operated vs operated patients in younger group.

^d *p* = 0.1 when compared to non-operated vs operated patients in elderly group.

Results

There were 961 patients with a diagnosis of IE: 895 (93.1%) definite, 66 (6.8%) possible; Mean age was 56 ± 17 years (range: 18–102) and 68.4% were male. A total of 356 patients (37%) were older than 64 years and this percentage had increased in the last decade: 22.9% ($N = 48$) in the 1984–1995 period vs 41% ($N = 208$) in 1996–2008 years ($p < 0.001$).

Clinical characteristics and microbiology of IE in both aged groups are described in Tables 1 and 2. The proportion of males was less evident in elderly patients and, in this group, hospital-acquired endocarditis and comorbidity were more prevalent. Aortic valve was more affected in elderly, but type of IE (native or prosthetic) was not different. Of note, elderly people have a greater incidence of Coagulase-Negative-Staphylococci, Gram-negative bacilli and *Streptococcus bovis*. Complications such as septic shock, intracardiac destruction and ventricular failure were similar in both groups, although elderly patients had worse functional status at hospital income. Renal failure was more frequently observed in elderly and embolic phenomena was less, although the percentage of observed

vegetations was similar in both groups, with no differences in size (data not shown). Overall related mortality was 33.2% ($N = 319$) and factors related to it have been described in Table 3. Age, a higher Charlson index, *Staphylococcus aureus* etiology, PVE, neurological complications, ventricular and renal failure and septic shock were prognostic factors for worse outcome and no effect of cardiac surgery was observed in this global analysis.

Surgical treatment during the acute episode was performed in 363 (37.7%) patients and was deferred (months after the episode of IE) in other 73 (7.6%) episodes. Global surgery was less frequent in elderly and, although intracardiac complications were similar in both groups (26.3% in younger vs 27.8% in elderly), acute surgery was significantly more frequent in young people: 246 (40.7%) vs 117 (32.9%) in elderly ($p = 0.01$). Indeed, the 80.6% of patients with intracardiac complications were operated when they were young vs only the 73.7% of elderly ($p < 0.01$). Overall mortality was much higher in elderly group (47.2% vs 27%; $p < 0.01$) and surgery in this group was harmed with a high percentage of deaths (47.6% vs 40.7% with only medical therapy), compared with the younger group, in which a protective effect of surgery was seen:

Table 5 Surgical indication and performance.

Surgery	Younger ($N = 605$)		Elderly ($N = 356$)		p_1	p_2
	Total N (%)	Deaths N (%)	Total N (%)	Deaths N (%)		
Not indicated	225 (37.2)	37 (16.4)	152 (42.6)	32 (21)	0.1	0.3
Indicated and performed	308 (51)	72 (23.3)	128 (36)	61 (47.6)	<0.01	<0.01
	without delay	266 (86.3)	52 (19.5)	100 (78)	0.04	0.2
	with delay	42 (13.6)	20 (47.6)	28 (22)	0.04	<0.01
Indicated and not performed	72 (11.9)	56 (77.7)	76 (21.3)	61 (80.2)	<0.01	0.8

p_1 : comparison of surgical indication between the two groups.

p_2 : comparison of mortality between the two groups in each surgical indication.

Table 6 Mortality in acute operated patients according to time to surgery and age-adjusted EuroSCORE.

Aged group		Time to surgery (days)		<i>p</i>	Age-adjusted additive EuroSCORE		<i>p</i>
		Median (p25, p75)			Median (p25, p75)		
Younger	Alive <i>N</i> = 178	12 (5, 25)		0.4	7 (5, 9)		<0.01
	Dead <i>N</i> = 68	8.5 (6, 23)			12 (8, 13)		
Elderly	Alive <i>N</i> = 63	14.5 (7, 26)		0.1	8 (6, 10)		<0.01
	Dead <i>N</i> = 54	12.5 (4, 20)			12 (10, 14)		

23.3% vs 31.3%; $p = 0.03$ (Table 4). Time to surgery was slightly higher in elderly: 14 (6, 22) vs 11 (5, 24) days in younger ($p = 0.6$), but the performance after the indication by the PI had a significantly higher rate of delay in elderly people and furthermore, a higher proportion of patients were not operated when indicated, compared with younger people (21.3% vs 11.9%; $p < 0.01$) (Table 5). When EuroSCORE was adjusted by age, it was significantly higher in patients with unfavorable outcome in both groups, but no differences were seen between aged groups (Table 6). Causes of death for the two groups according to medical or surgical treatment are described in Table 7. No differences were found between groups with the exception of a lesser rate of mortality due to vascular neurological complications in the elderly.

Follow-up was available in 610 of the 653 survivors after the first hospitalization. With a median time of 180 (77, 305) days, deferred surgery was performed in 73 patients: 62 (10.2%) in the younger group, with 3 deaths (4.8%) from post-operative complications, and 11 (3%) in the elderly group (1 death, 9%). In the group of non-operated patients ($N = 537$) three patients of the younger group and three of the elderly one refused surgery and died from cardiac insufficiency, and another patient suffered a massive brain hemorrhage from a ruptured mycotic aneurism not previously detected. Finally, 12 patients died from other reasons not related with IE (6 in each group).

Discussion

In our cohort of IE, elderly patients are a major subgroup that has been gradually increasing until representing nearly half of the cases nowadays.

Infective endocarditis has a clear predilection for males, but the proportion of female patients progressively increases with patient age, as it has been pointed by others.^{11,12} This fact can be due, in part, to the greater

prevalence of episodes affecting aortic bicuspid valves in younger males and also to the greater life expectancy of women in our country.

Comorbidity was much higher in elderly people, with a high proportion of IE cases associated with health-care procedures that has been reported previously by our group and others.^{20,21} In this setting, the microbiological etiology reflects the results of frequent vascular procedures performed in frail, disabled elderly people with bacteraemias by coagulase-negative staphylococci and MRSA seeding on damaged valves. Conversely, enterococci and *S. bovis* are emerging as a major cause of spontaneous IE in elderly people in southern Europe, probably in relation to genitourinary or gastrointestinal tract disorders.²²

Clinical expression of IE in our elderly patients was not different from younger group, with the exception of a greater development of renal failure and a minor incidence of embolic events as it has been observed in other series.^{7,11,12,23,24} Several factors have been invoked to explain this phenomenon, such as a more widespread use of antiplatelet and anticoagulant therapy and a less pronounced acute-phase response with also a decline in hemostatic function and angiogenesis in elderly patients, that could lead to a reduced size in vegetations.^{23,25,26} However, in our series anticoagulant therapy was not protective against embolic events (data not shown) and the percentage and size of detected vegetations was similar in both groups. Perhaps these data could be explained by a slightly lower rate of mitral valve involvement in the elderly group of our cohort or, more simply, because clinical expression in elderly can be less evident or atypical and so, underdiagnosed.⁵ Careful attention must be paid to renal function too, that can be more affected in this frail population by hemodynamic conditions and nephrotoxic drugs (ie: aminoglycosides or high doses of vancomycin) as they have been observed in this study.

Our study confirms a significantly lower rate of cardiac surgical procedures among elderly IE patients despite the

Table 7 Causes of death according aged group and treatment.

	Younger (<i>N</i> = 165)			Elderly (<i>N</i> = 154)			<i>p</i> ^a
	Non operated	Operated	Total	Non operated	Operated	Total	
Heart failure	40 (43%)	44 (61%)	84 (51%)	49 (52%)	37 (60.6%)	86 (56%)	0.4
Sepsis	11 (12%)	4 (5.6%)	15 (9%)	18 (19.4%)	5 (8%)	23 (15%)	0.1
Stroke	26 (28%)	11 (15%)	37 (22.4%)	10 (10.7%)	2 (3%)	12 (8%)	<0.01
Others	16 (17%)	13 (18%)	29 (17.5%)	16 (17%)	17 (28%)	33 (21.4%)	0.4

^a *p*: comparison of causes of death between the two groups.

similar rates of intracardiac complications and final heart failure. This finding was probably due to the higher operative risk related to advanced age, that was demonstrated by the significant higher percentage of elderly people not operated in this cohort when surgery was indicated. In fact, age was an important prognostic factor independently related to mortality in this study, and it must be remarked that the rate of death showed a steady and progressive increase as a function of it. This phenomenon has not been observed by some authors, who have reported similar rates of global mortality^{8,9} and also when cardiac surgery is performed.¹⁰ However, it must be remarked that many studies are retrospective, with follow-up data not available and a number of elderly patients studied of-ten too small for reaching statistical signification. Furthermore, some series of referral centers have reported a reduced number of deaths compared with this study. This fact could be due to the inclusion of right-sided endocarditis (with lower mortality) and because severely ill patients from the community hospitals may not have survived to be transferred, resulting in improved survival statistics. Large, multicentre studies have reported similar data, with mortality in elderly patients approximately twice than in younger and a reduced rate of cardiac surgery.^{11,12}

Our first hypothesis was that perhaps the observed increase in mortality among elderly IE patients could be, at least in part, a consequence of the reduced rate of early surgery, that have been considered protective in several recent studies.^{27,28} Unfortunately, in our study the protective effect of the surgical intervention observed in younger group was dissipated in the elderly one, in which surgery was punished with a high mortality, despite similar time to operation and age-adjusted EuroSCORE. This fact could explain, in part, the contradictory results with surgery obtained in other reports.²⁹ Valvular surgery in elderly has been considered a low risk procedure in the last decade, with an operative mortality even lower than the predictive value from the EuroSCORE evaluation. However, the utility of this pre-operative risk stratification model in IE has been evaluated only in a small sample in which no distinction was made with respect to age.³⁰ In our cohort, the EuroSCORE model did not adequately predict mortality in the acute phase of the disease, and rates of observed mortality were much higher than those predicted for both groups, especially in patients at higher risk (data not shown). This fact may explain the great concern in the surgical teams with regard to the perioperative deaths and the lower rates of interventions in the elderly group observed in this study. Some studies that have reported a not significant difference in mortality between groups have methodological flaws because of too small samples, and a simple overview on their global mortality data reveals that it was considerably higher in the subset of patients older than 70 years.^{7,8,10} Our paper is a large study with a homogeneous population (South of Spain), in which community and tertiary centers have participated. Data are recruited by expert physicians and only left-sided infective endocarditis have been included.

Finally, our study has several limitations. First, CT scans were not routinely performed in all patients and the real incidence of embolic complications is probably underestimated in this cohort. Second, due to the prolonged

recruitment of this cohort (more than 20 years), TEE was not available until the last period and evaluation of echocardiographic data (size of vegetations or intracardiac complications in prosthetic endocarditis) may be biased. Third, this is an observational study, and some results such as the effect of cardiac surgery in elderly, must be interpreted cautiously. The multicentric character of the cohort makes possible different approaches between the hospitals in some aspects such as surgical treatment, or time to surgery. However, cardiac operation was always recommended in accordance with currently accepted guidelines and the final indication was always an agreed decision. No differences in operation rates or mortality were seen between centers with cardiac surgery (data not shown) and reported rates of deaths are similar to other large series that have limited the analysis to patients with left-sided endocarditis.¹² Moreover, in this study surgical mortality was almost twice in elderly despite a similar time to surgery and age-adjusted EuroSCORE, but it was evident that this predictive model was not adequate in patients with higher risk.

In conclusion, increasing age is associated with higher mortality in IE. Lower rates of surgical treatment and a worse outcome after operation are common features in elderly patients. Efforts should be made to prevent health-care associate acquisition and improve outcomes in this major subgroup of patients. Early diagnosis and aggressive treatment are indicated and multidisciplinary teams with shared interests seem necessary for avoiding suboptimal results in this population.

Acknowledgments

The study was supported by the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III – FEDER, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

References

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;**364**: 139–49.
2. Vahanian A. The growing burden of infective endocarditis in the elderly. *Eur Heart J* 2003;**24**:1539–40.
3. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al Association por l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) study group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;**288**:75–81.
4. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NE, Ghomrawi HMK, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis. A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005;**293**:3022–8.
5. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:806–12.
6. Werner GS, Schultz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;**100**:90–7.
7. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juillière Y, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;**77**:260–3.

8. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Saners LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke endocarditis database. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1165–8.
9. Netzer R, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Native valve endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:933–5.
10. Di Salvo G, Thuny F, Rosemberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, et al. Endocarditis in the elderly: clinical echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;**24**:1576–83.
11. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al for the 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**:2095–103.
12. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Vilacorta E, Sarriá C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis. A 3-center experience. *Circulation* 2010;**121**:892–7.
13. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–8.
14. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis. Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004;**38**:843–50.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**:373–83.
16. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;**98**:2936–48.
17. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on Rheumatic Fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular disease in the young, and the Councils on clinical Cardiology, stroke, and Cardiovascular surgery and Anesthesia, American heart association: endorsed by the Infectious diseases Society of America. *Circulation* 2005;**111**:e394–434.
18. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;**30**:2369–413.
19. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;**15**:816–22.
20. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al on behalf of the Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Health care-associated infective endocarditis. An undesirable effect of Health care universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010;**16**(11):1683–90.
21. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008 Nov 15;**47**(10):1287–97.
22. 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**:1975–80.
23. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;**146**(2):311–6.
24. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;**142**(1):75–80.
25. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(9):1180–6.
26. Ahluwalia A, Li A, Cheng G, Deng X, Tarnawski AS. Reduced ghrelin in endothelial cells plays important mechanistic role in aging-related impairment of angiogenesis. *J Physiol Pharmacol* 2009;**60**(2):29–34.
27. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler Jr VG, Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) Study Group Investigators. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am Heart J* 2005;**150**:1092–8.
28. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;**290**:3207–14.
29. Tleyjed IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;**115**:1721–8.
30. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartanà R, Pomar JL, et al Hospital Clínico Endocarditis Study Group. Pre-operative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**32**(2):281–5.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Original

Endocarditis sobre válvulas izquierdas por bacilos gran negativos: epidemiología y características clínicas

Mariam Nouredine ^{a,*}, Javier de la Torre ^a, Radka Ivanova ^b, Francisco José Martínez ^c, Jose María Lomas ^c, Antonio Plata ^d, Juan Gálvez ^e, Jose María Reguera ^d, Josefa Ruiz ^b, Carmen Hidalgo ^f, Rafael Luque ^g, María Victoria García-López ^h y Arístides de Alarcón ^g, por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) [◇]

^a Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Unidad de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^e Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^f Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^g Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^h Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2010

Aceptado el 15 de diciembre de 2010

On-line el 22 de febrero de 2011

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Bacilos gram negativos

Epidemiología

R E S U M E N

Introducción: El presente estudio pretende describir las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de las endocarditis infecciosas sobre válvula izquierda por bacilos gram negativos.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico de las endocarditis izquierdas recogidas en la cohorte andaluza para el estudio de las infecciones cardiovasculares en los años 1984-2008.

Resultados: De las 961 endocarditis infecciosas, 24 (2,5%) fueron endocarditis por bacilos gran negativos. Los microorganismos causales más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella enterica*. La afectación fue predominantemente sobre válvula nativa (85,7%) y sobre patología valvular conocida (57%). La existencia de enfermedades concomitantes fue mayor (90 vs 39%; $p = 0,05$) respecto a otras etiologías, siendo las más frecuentes la diabetes, neoplasias y cirrosis. Existió manipulación previa en el 47,6% de los casos y un 37% cumplían criterios de nosocomialidad. Un 41% desarrolló fracaso renal, un 33% de casos presentó afectación neurológica y un 45% fracaso ventricular izquierdo. En más del 50% de los tratamientos se utilizaron aminoglucósidos en combinación pero ello no implicó mejor evolución ni pronóstico. Cinco casos (21%) requirieron cirugía de recambio valvular, mayormente por disfunción ventricular. Fallecieron 10 pacientes, con una mayor mortalidad comparada con el resto de etiologías (41 vs 35%; $p = 0,05$).

Conclusiones: La endocarditis por bacilos gram negativos es una entidad poco común, que afecta a pacientes con importantes comorbilidades y con antecedentes de manipulación. Son frecuentes las complicaciones cardíacas, neurológicas y renales, que son responsables de una elevada mortalidad. En el tratamiento la asociación de aminoglucósidos no implicó mejor evolución ni pronóstico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariamnouredine@hotmail.com (M. Nouredine).

◇ En el Anexo 1 se incluye el listado de los investigadores del grupo (SAEI).

Left-sided endocarditis due to gram-negative bacilli: epidemiology and clinical characteristics

A B S T R A C T

Keywords:

Endocarditis
Gram negative bacilli
Epidemiology

Introduction: The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical characteristics, and outcome of patients with left-side endocarditis caused by gram-negative bacteria.

Method: Prospective multicenter study of left-sided infective endocarditis reported in the Andalusian Cohort for the Study of Cardiovascular Infections between 1984 and 2008.

Results: Among the 961 endocarditis, 24 (2.5%) were caused by gram-negative bacilli. The most common pathogens were *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella enterica*. Native valves (85.7%) were mainly affected, most of them with previous valve damage (57%). Comorbidity was greater (90% vs 39%; $P = .05$) than in endocarditis due to other microorganism, the most frequent being, diabetes, hepatic cirrhosis and neoplasm. A previous manipulation was found in 47.6% of the cases, and 37% were considered hospital-acquired. Renal failure (41%), central nervous system involvement (33%) and ventricular dysfunction (45%) were the most frequent complications. Five cases (21%) required cardiac surgery, mostly due to ventricular dysfunction. More than 50% of cases were treated with aminoglycosides, but this did not lead to a better outcome or prognosis. Mortality (10 patients) was higher than that reported with other microorganisms (41% vs 35%; $P = .05$).

Conclusions: Left-sided endocarditis due to gram-negative bacilli is a rare disease, which affects patients with major morbidities and often with a previous history of hospital manipulations. Cardiac, neurological and renal complications are frequent and associated with a high mortality. The association of aminoglycosides in the antimicrobial treatment did not involve a better outcome or prognosis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) por bacilos gram negativos (EBGNs), excluyendo al grupo HACEK, es una entidad grave pero infrecuente y escasamente comunicada en la literatura, siendo responsable del 1-4% de casos de endocarditis^{1,2}. La razón de la escasa relevancia de los bacilos gram-negativos (BGNs) como causa de EI puede estar relacionada con la poca adherencia de estos organismos a las válvulas cardíacas, en comparación con los microorganismos gram positivos causantes de la mayoría de casos³. Las descripciones iniciales fueron casos aislados o pequeñas series de casos de un único microorganismo, asociándose posteriormente a la adicción a drogas vía parenteral⁴⁻⁷ y últimamente diversos trabajos la han relacionado con la nosocomialidad⁸⁻¹⁰. Sin embargo, algunos aspectos epidemiológicos, diagnósticos y pronósticos de esta entidad son todavía poco conocidos debido al escaso número de series amplias que incluyan BGNs, así como al corto seguimiento de las mismas. El Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardio-vasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) se constituyó para el estudio e investigación de las EI en el ámbito de Andalucía y los hospitales que lo forman desarrollan su trabajo en un medio muy similar. Presentamos los resultados de una serie amplia de pacientes bien caracterizados con EBGNs que aporta información relevante a la epidemiología, características clínicas y manejo de esta entidad.

Métodos

Población

Estudio multicéntrico que estudia las EBGNs a partir de las EI izquierdas recogidas en la cohorte andaluza para el estudio de las infecciones cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Esta cohorte está formada por los casos de 7 hospitales andaluces, 5 de ellos con servicios de Cirugía Cardiovascular y que son referencia para el resto. La población cubierta por estos hospitales se aproxima a las tres millones trescientas mil personas. Los pacientes se incluyeron de manera consecutiva durante el período de enero de 1984 hasta diciembre de 2008 por parte de 1-2 investigadores principales en cada centro que recogían los datos de manera prospectiva en una base de datos común.

Definiciones

Todos los pacientes eran mayores de 18 años y fueron diagnosticados de EI a partir de los criterios de Duke modificados¹¹. Los episodios recogidos después de 1994 fueron evaluados retrospectivamente para su clasificación. Para este estudio se incluyeron todos los casos de EI con afectación de al menos una válvula izquierda por BGNs exceptuando anaerobios, *Brucella* spp. y microorganismos del grupo HACEK (varias especies del grupo *Haemophilus*, *Aggregati-bacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y *Kingella kingae*). Los hemocultivos se realizaron siem-pre de manera seriada (mínimo de tres muestras separadas cada 30 min) y la identificación se realizó con los métodos automatizados de cada centro. Se excluyeron los casos de afectación valvular exclusivamente derecha y las endocarditis causadas por más de un microorganismo.

Se consideró el origen como «nosocomial» o relacionado con la atención sanitaria en aquellos casos con inicio de síntomas tras 48 horas de ingreso hospitalario o con manipulación en el entorno hospitalario en los 6 meses precedentes al diagnóstico (tratamientos intravenosos, curas de heridas, hemodiálisis y estancias en residencias o centros asistidos)^{12,13}. En los pacientes en los que sospeché como origen inicial de la bacteriemia una manipulación vascular o un catéter, se exigió que los hemocultivos fueran también positivos a las 72 h de la manipulación y/o retirada del catéter. La «comorbilidad» se midió mediante el índice de Charlson¹⁴ ajustado por edad.

Se consideró «endocarditis protésica precoz» a la acaecida en los 12 meses siguientes a la cirugía y «tardía» a partir de esa fecha.

Evolución y seguimiento

La mayoría de los pacientes (87%) fueron atendidos durante su hospitalización por los investigadores principales de cada centro, y todos los casos fueron revisados por ellos. Tras el alta, los hemocultivos de control se realizaron sistemáticamente a los dos meses para asegurar su definitiva curación microbiológica y el seguimiento clínico se prolongó durante un mínimo de un año para valorar adecuadamente la necesidad de cirugía diferida.



Indicación de cirugía

La indicación inicial de cirugía fue realizada por el investigador principal que atendía al paciente, siguiendo los criterios universalmente aceptados^{6,15}. La decisión final fue consensuada por un equipo multidisciplinar formado por cardiólogos, cirujanos cardiovasculares e intensivistas. Cinco de los hospitales disponían de cirugía cardíaca y otros dos derivaban a los pacientes a otros pertenecientes al grupo, cuando el investigador principal preveía la necesidad de ella.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión en variables continuas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. Se han comparado las características demográficas, clínicas y evolutivas de las EI por BGNs con el resto de etiologías y específicamente con las de los 4 microorganismos más frecuentes (E4G): *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus* spp. y *Estafilococos* coagulasa negativos. Para mejor apreciar las diferencias evolutivas en el tiempo hemos dividido también la serie en dos períodos temporales: 1984-2000 y 2001-2008. Para las variables continuas se utilizó el test de la *t* de Student (previo análisis de la normalidad, con el test de Kolmogorov-Smirnov) y en caso de no verificarse la normalidad de la distribución, se aplicó el test de la U de Mann-Whitney. En cuanto a las variables categóricas se usó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher, en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

De las 961 EI recogidas, 24 fueron causadas por BGNs, lo que supone el 2,5%, siendo catalogadas como definitivas todas excepto una, que era posible (1 criterio mayor y 2 menores). La tabla 1 muestra las principales etiologías de la serie. Al analizar la distribución de las EI por BGNs por años encontramos una incidencia de 1,56%(6/383) en el período comprendido entre 1984-1999 y de 3,11%

Tabla 2
Características demográficas y clínicas de la endocarditis por bacilos gram negativos vs endocarditis por los 4 microorganismos gram positivos predominantes (*Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp y *Estafilococos* coagulasa negativos).

	EBGNs (n=24)	Staph A (n=187)	p	Strep V (n=199)	p	SCoN (n=135)	p	Enter (n=113)	p
Edad (años ± DE)	63 ± 16	53 ± 18	0,008	52 ± 17	0,01	60 ± 13	0,12	62 ± 14	0,36
Sexo (% varones)	12 (50)	130 (69)	0,06	134 (67%)	0,11	86 (63)	0,25	81 (71)	0,05
Tipo de EI (%)									
Nativa	20 (83)	159 (85)	0,76	168 (84)	0,64	60 (44)	0,002	84 (74)	0,58
Protésica precoz	1 (4)	12 (6)		3 (1)		41 (30)		11 (9)	
Protésica tardía	3 (12)	16 (8)		28 (14)		34 (25)		18 (16)	
Válvula afectada (%)									
Mitral Aórtica	12 (50)	96 (51)	0,77	83 (41)	0,73	48 (35)	0,23	40 (35)	0,38
Mitral + aórtica	9 (37)	59 (31)		85 (42)		76 (56)		58 (51)	
	2 (8)	6 (3)		23 (11)		7 (5)		9 (8)	
Mitral + aórtica + tricúspide	1 (4)	2 (1)		1 (0,5)		0		1 (0,8)	
Enfermedad valvular predisponente (%)									
No	10 (41)	83 (44)	0,28	38 (19)	0,03	33 (24)	0,35	25 (22)	0,16
Reumática	8 (33)	38 (20)		63 (31)		52 (38)		36 (32)	
Esclerosis valvular degeneración mixoide	3 (12)	16 (8)		29 (14)		26 (19)		27 (24)	
Congénita (bicúspide +/CIV)	1 (4)	12 (6)		21 (11)		10 (7)		9 (8)	
CIA/CIV aislada	1 (4)	11 (6)		18 (10)		5 (4)		3 (3)	
	1 (4)	7 (4)		16 (8)		3 (2)		4 (3)	
Índice de Charlson (puntuación ± DE)	4,0 ± 2,8	2,4 ± 2,5	0,22	1,7 ± 2,2	0,001	2,9 ± 2,5	0,25	3,1 ± 2,3	0,10
Índice de Charlson ≥ 5 (%)	8 (37)	36 (19)	0,06	25 (12)	0,004	38 (28)	0,34	36 (31)	0,63
Enfermedad concomitante (%)	20 (87)	112 (65)	0,05	96 (48)	0,2	92 (68)	0,08	86 (76)	0,28
Nosocomialidad (%)	7 (29)	39 (22)	0,47	5 (2)	0,03	40 (29)	0,05	27 (24)	0,42

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DE: desviación estándar; EBGNs: endocarditis por bacilos gram negativos; EI: endocarditis infecciosa; Enter: *Enterococcus* spp.; SCoN: *Estafilococos* coagulasa negativos; Staph A: *Staphylococcus aureus*; Strep V: *Streptococcus* del grupo *viridans*.

Tabla 1

Etiología microbiana de la serie de 961 endocarditis izquierdas.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i>	199	20,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	187	19,5
Estafilococos coagulasa negativos	135	14,0
<i>Enterococcus</i> spp.	113	11,8
<i>Streptococcus bovis</i>	37	3,9
Otros estreptococos	29	3,0
Bacilos gram negativos	24	2,5
Polimicrobiana	24	2,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	22	2,3
<i>Coxiella burnetii</i>	20	2,1
Grupo HACEK	13	1,4
<i>Brucella</i> spp.	12	1,2
Hongos	12	1,2
Otros gérmenes	32	3,3
No filiado Total	102	10,6
	961	100,0

(18/578) en el período entre 2000-2008. Entre los BGNs, el patógeno más frecuentemente encontrado fue *Escherichia coli* (*E. coli*) en 6 casos (25%), *Pseudomonas aeruginosa* en 4, *Salmonella enterica* en tres, *Proteus mirabilis* en dos, *Klebsiella pneumoniae* en dos y hubo un caso de *Enterobacter cloacae*, *Hafnia alvei*, *Serratia fonticola*, *Acinetobacter lwoffii*, *Morganella morganii* y *Burkholderia cepacia*. La tabla 2 compara las características demográficas y clínicas de la EBGNs frente a los 4 microorganismos Gram positivos más frecuentes. La edad media fue significativamente superior en las EBGNs respecto a otras endocarditis ($63 \pm 16,3$), particularmente con *S. aureus*, con una edad media de 53 ± 18 años ($p = 0,08$) y con *Streptococcus* del grupo *viridans* (52 ± 17 , $p = 0,01$). No se encontraron diferencias entre géneros. La afectación fue predominantemente sobre válvula nativa (85,7%); y en un 57% existía patología valvular conocida (en su mayor parte de causa reumática, 33%), siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada (47%).

Existió un significativo predominio de comorbilidades en los casos de EBGNs (87%) respecto al resto de endocarditis (63%, $p = 0,01$). Entre las comorbilidades destacan: la diabetes mellitus en 10 casos (41%), cardiopatía no valvular (mayoritariamente

Tabla 3

 Complicaciones mayores y evolución de la endocarditis por bacilos gram negativos vs endocarditis por los 4 microorganismos gram positivos predominantes (*Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. y *Estafilococos* coagulasa negativos).

	EBGNs (n = 24)	Staph A (n = 187)	p	Strep V (n = 199)	p	SCoN (n = 135)	p	Enter (113)	p
<i>Embolia</i> (%)	12 (50)	107 (57)	0,52	69 (34)	0,17	40 (29)	0,61	36 (32)	0,10
SNC	6 (25)	56 (30)	1,0	30 (15)	0,01	22 (16)	1,0	22 (19)	
Pulmonar	1 (4)	5 (2)	0,47	1 (0)	0,02	1 (0)	0,77	0 (0)	
Otros	4 (17)	46 (24)	0,51	38 (18)	0,5	17 (12)	0,17	14 (12)	
<i>Fracaso renal</i> (%)	10 (41)	80 (42)	0,39	33 (16)	0,02	55 (40)	0,031	43 (38)	0,81
<i>Shock séptico</i> (%)	5 (20)	54 (29)	0,61	12 (6)	0,01	23 (17)	0,59	12 (10)	0,18
<i>FVI</i> (%)	11 (46)	101 (54)		74 (37)		84 (62)		50 (44)	1,0
<i>Cirugía</i> (%)	5 (20)	62 (33)		95 (47)		67 (49)		46 (40)	0,16
<i>Evolución</i> (%)									
Exitus intrahospitalario	10 (41)	95 (50)		21 (10)		59 (43)		32 (28)	0,31
Curación	14 (58)	91 (48)		174 (87)		71 (52)		77 (68)	
Recidiva	0 (0)	1 (0)		4 (2)		5 (3)		4 (3)	

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

 EBGNs: endocarditis por bacilos gram negativos; Enter: *Enterococcus* spp.; FVI: fracaso ventricular izquierdo; SCoN: *Estafilococos* coagulasa negativos; SNC: sistema nervioso central; Staph A: *Staphylococcus aureus*; Strep V: *Streptococcus* del grupo *viridans*.

cardiopatía isquémica) en 7 casos (32%), enfermedad neoplásica en 6 casos (25%), cirrosis hepática en tres casos (12%) y patología renal en tres casos (ninguno con insuficiencia renal relevante): un caso de tumor vesical, otro de hidronefrosis y un tercero con pielonefritis infecciosa. En 8 casos (33%) hubo más de una patología presente. Ningún paciente era adicto a drogas por vía parenteral. En la mitad de los casos existió manipulación previa siendo las más frecuentes la vascular (catéter venoso central) con 7 casos (29%) y digestiva con dos. Existió además foco séptico sin manipulación en 4 pacientes, dos urinarios (ambos pielonefritis) y dos cutáneos (ambos infecciones de piel). Un 37% de los casos cumplían criterios de origen nosocomial (7 casos tras manipulación vascular y dos tras cirugía reciente). No hubo diferencias en la sintomatología presente en el momento del diagnóstico respecto a otras etiologías, siendo la mediana desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico de 9 días (rango: 1-60).

En todos los casos los hemocultivos resultaron positivos y también en todos se realizó al menos una ecocardiografía. En 14 casos (58%) el estudio fue exclusivamente transtorácico (ETT), en tres (12%) fue exclusivamente transesofágico y en 7 (29%) se realizaron ambas modalidades consecutivamente. En todos los casos fue la primera ecografía la que aportó el diagnóstico, visualizándose como hallazgo dominante la existencia únicamente de vegetaciones en 19 casos (79%), vegetaciones junto a otras alteraciones (disfunción valvular, absceso, etc.) en tres casos (12%) y disfunción valvular grave sin clara vegetación en dos casos (8%). El tamaño de las vegetaciones fue inferior a 1 cm en un tercio de los casos y solo superaba los 2 cm en dos casos. Se constató en 5 casos (20%) disfunción valvular y en dos casos (8%) abscesos perivalvulares que correspondían a válvulas protésicas. La mediana de tiempo de tratamiento antibiótico que recibieron los 24 pacientes fue de 30 días (Rango intercuartil [RIQ]: 28-42). Seis pacientes (25%) recibieron mono-terapia: 5 con beta-lactámicos, fundamentalmente cefalosporinas de 3ª generación y uno con ciprofloxacino, de ellos fallecieron tres (50%); 13 pacientes (54%) combinaciones de beta-lactámicos y aminoglucósidos (fundamentalmente cefalosporinas de 3ª generación e imipenem con tobramicina o gentamicina) y en otros 5 pacientes (20%) se utilizaron otras asociaciones (combinación de beta-lactámicos y ciprofloxacino). La mediana de uso de aminoglucósidos fue de 9 días, y su utilización no implicó mejor evolución ni pronóstico (5 muertes en 13 pacientes con aminoglucósidos y 5 en 11 sin aminoglucósidos), ni tampoco un aumento en la toxicidad renal (4 pacientes con deterioro de función renal en los 13 tratados con aminoglucósidos y tres en los 11 sin aminoglucósidos).

El número de pacientes que presentó algún tipo de complicación fue de 22 (91%) y entre ellas destacan el fracaso renal en 10 casos (41%) fundamentalmente asociado a sepsis con deterioro prerrenal

oligúrico y necrosis tubular aguda, y en 8 casos (33%) hubo afectación del sistema nervioso central (manifestaciones embólicas en 6). Presentaron fracaso ventricular izquierdo 11 pacientes (45%), y en 7 de ellos se necesitó el uso de aminas, o ventilación mecánica. La cirugía de recambio valvular se indicó durante el primer ingreso en 9 pacientes, pero solo se realizó en 5 (20%), 4 de ellos por disfunción ventricular y en otro por sepsis no controlable. En los otros 4 casos, a pesar de tener indicación (3 con fracaso ventricular refractario y uno con absceso valvular), la cirugía no se realizó por considerarse la situación clínica del paciente irreversible. La mortalidad intra-hospitalaria fue del 41% (10 de 24 pacientes, 7 en válvulas nativas y 3 en protésicas). Las causas principales de mortalidad fueron el fracaso ventricular izquierdo (4 pacientes) y la sepsis (4 pacientes). No hubo diferencias entre los 19 pacientes que se trataron exclusivamente con antibióticos (7 fallecimientos, el 36%) vs los 5 que se sometieron a cirugía (3 fallecimientos, el 60%; $p = 0,35$). Los pacientes que murieron tras la cirugía lo hicieron por complicaciones sépticas postoperatorias inmediatas en dos casos (un caso por fenómenos embólicos múltiples y otro por sepsis sin causa filiada) y el tercero por fracaso ventricular mantenido, mientras que los 7 pacientes que no se intervinieron fallecieron de fracaso ventricular (tres casos), sepsis (dos casos), disección coronaria (un caso) y hemorragia digestiva masiva (un caso). La mediana de estancia fue de 37 días (RIQ 18-56). Al analizar por microorganismos específicos no hubo diferencias clínicas ni evolutivas ni en mortalidad. La tabla 3 muestra las complicaciones mayores y evolución de la EBGNs comparados con los otros 4 microorganismos más frecuentes y en la tabla 4 se muestran las principales características a lo largo del tiempo.

Discusión

La EBGNs ha sido poco descrita, existiendo escasas series comunicadas en la literatura y aceptándose que son causantes del 1,3 al 4,8% de casos de EI¹. La incidencia en nuestra serie es del 2,5%, con un claro incremento en los últimos años, en línea con lo comunicado en la literatura^{2,10}. Un 13% presentaba afectación protésica, coincidiendo con otros estudios en los que la incidencia oscila entre un 7-17%^{16,17}, si bien en series recientes^{10,18} esta cifra asciende hasta el 59%, de manera que si se analizan en nuestro estudio los últimos 5 años, nuestra incidencia en válvulas protésicas también aumenta hasta el 30% (4 casos). Ello podría estar en relación con varios factores: por un lado el incremento en el número de prótesis valvulares, la mejora de las técnicas diagnósticas o la edad encontrada en nuestra serie, donde 17 de los 24 pacientes eran mayores de 65 años, con frecuente comorbilidad y necesidad de manipulaciones, tanto uri-

**Tabla 4**

Principales características de la endocarditis por bacilos gram negativos y su evolución en el tiempo comparando 2 períodos.

	EBGNs1984-2008(n=24)	EBGNs1984-2000(n=7)	EBGNs 2000-2008(n=17)	p
Edad (años ± DE)	63 ± 16	61 ± 19	65 ± 15	0,45
Sexo (% varones)	12 (50)	4 (57)	8 (47)	0,65
Tipo de EI (%)				
Nativa	20 (83)	7 (100)	13 (76)	0,37
Protésica precoz	1 (4)	0	1 (6)	
Protésica tardía	3 (12)	0	3 (17)	
Válvula afectada (%)				
Mitrál	12 (50)	3 (42)	9 (52)	0,50
Aórtica	9 (37)	4 (57)	5 (29)	
Variadas	3 (12)	0	3 (17)	
Enfermedad valvular predisponente (%)				
No	10 (41)	2 (28)	8 (47)	0,55
Reumática	8 (33)	3 (42)	5 (29)	
Índice de Charlson ≥ 5 (%)	8 (37)	1 (14)	7 (41)	0,14
Enfermedad concomitante (%)	20 (87)	6 (85)	14 (89)	0,31
Nosocomialidad (%)	7 (29)	1 (14)	6 (35)	0,14
Fracaso renal (%)	10 (41)	2 (28)	8 (47)	0,35
Shock séptico (%)	5 (20)	1 (14)	4 (23)	0,53
Cirugía al ingreso (%)	5 (20)	1 (14)	4 (23)	0,53
Mortalidad intrahospitalaria	10 (41)	3 (42)	7 (41)	0,64

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

DE: desviación estándar; EBGNS: endocarditis por bacilos gram negativos; EI: endocarditis infecciosa.

naria como digestiva. La edad media de 63 años es similar a las series más recientes¹⁰, y mayor que en estudios anteriores a 1980 en los que se situaba en torno a la 4ª década, debido a que en esa época era una entidad fundamentalmente asociada a la drogadicción parenteral. Tras el generalizado descenso de las inyecciones intravenosas como vehículo de la droga, el número creciente de EI por BGNs se ha asociado a otros factores como la cirugía de recambio valvular, el tratamiento inmunosupresor, la cirrosis hepática y también a una mayor precisión diagnóstica gracias a las mejoras en el laboratorio^{9,18-20}. En nuestra serie no había ningún adicto a drogas por vía parenteral y los pacientes con EBGNS presentaban comorbilidades en prácticamente el 90% de casos, con un índice de Charlson significativamente más elevado que en otras etiologías. Del mismo modo, es relevante la existencia de manipulación en casi la mitad de los casos, fundamentalmente en relación con el uso de catéteres endovasculares (fundamentalmente catéter venoso central), sondas urinarias o manipulación del tracto digestivo, tal como ha sido descrito en series recientes^{2,10,21}. En un estudio publicado en 2006, que recoge 36 casos de endocarditis por *E. coli*, se describía el tracto urinario como la puerta de entrada más frecuente, con predominio en mujeres de edad avanzada y planteando los autores la necesidad de estudio ecocardiográfico en pacientes mayores con bacteriemia por *E. coli*²². En nuestra serie, el bacilo más frecuente, sobre todo en mujeres, fue *E. coli*, si bien no encontramos con frecuencia un antecedente de puerta de entrada urinaria, siendo los orígenes predominantes el vascular y el digestivo bien por manipulación, bien por patología abdominal asociada.

La presentación clínica de la EBGNS se caracterizó por la frecuencia y gravedad de las complicaciones, con un porcentaje de fracaso cardíaco superior al 50% y una alta tasa de fenómenos embólicos (50%). Si bien las complicaciones neurológicas son similares a lo recogido en la literatura^{17,21}, la incidencia de fracaso ventricular izquierdo, que en buena medida motivó la cirugía, es más elevada en nuestra serie. Por ello pensamos, que ante pacientes con EI por BGNs se debe estar vigilante ante la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca con eventual necesidad de cirugía. Igualmente encontramos una elevada incidencia de fracaso renal, que supera el 40%, y que está escasamente comunicada en la literatura. La razón, al menos en parte, podría ser que en la base de datos de nuestra cohorte se recogen sistemáticamente los valores de función renal a lo largo de la evolución.

Existe controversia en relación al tratamiento de las EBGNS, debido a la carencia de estudios controlados. Generalmente se acepta que debe basarse en beta-lactámicos asociados a altas dosis de aminoglucósidos^{1,2,10,23}, aunque muchos de estos trabajos versan fundamentalmente sobre aquellas EI producidas por *Pseudomonas* spp., que no es la etiología más frecuente en pacientes sin drogadicción. La asociación de aminoglucósidos no mejoró el pronóstico en esta serie al igual que sucedió en el reciente trabajo de Morphet¹⁰, y por ello pensamos, que no deben asociarse aminoglucósidos sistemáticamente ante toda EI por BGNs, si bien son necesarios nuevos estudios para aclarar este tema. El papel de la cirugía en la EI por BGNs es discutido, siendo esta etiología una indicación quirúrgica de entrada según varios autores^{4,23}. En nuestra serie 9 pacientes tenían indicación de tratamiento quirúrgico (37%), pero solo se realizó en 5 (21%) debido al rápido deterioro de los pacientes, que hizo desestimar la cirugía. Ello concuerda con los datos de las series más recientes^{10,17,21} en los que la frecuencia de casos intervenidos ha ido incrementándose hasta situarse en torno al 50%. La mortalidad es elevada, alrededor del 40% en nuestra serie, y supone la tercera etiología con mayor mortalidad en esta cohorte tras los hongos (90%) y *S. aureus* meticilina-resistente (72,7%) (datos no comunicados). Si bien en la literatura se describían cifras superiores al 50% de mortalidad^{4,18}, en los últimos años ésta ha disminuido a cifras alrededor del 25%, habiéndose sugerido como una de las causas probables la disponibilidad de antibióticos más efectivos^{2,10,18}. La elevada mortalidad de nuestra serie pensamos que es atribuible a la agresividad de la infección y a las características epidemiológicas de la población estudiada, que dotada de un alto índice de comorbilidad, no hizo posible la cirugía en un alto porcentaje de casos y que además conllevó una elevada mortalidad tras ésta. Otra razón es que en la mayoría de las series de la literatura se incluyen también las endocarditis derechas, que habitualmente tienen un comportamiento menos agresivo y mejor pronóstico y que han sido excluidas de esta serie.

Este es un estudio de seguimiento prospectivo que presenta una serie de limitaciones. Primero, se trata de un estudio de cohortes y no tiene la misma validez que los ensayos clínicos a la hora de evaluar un tratamiento, pero quizás es la única manera de observar sus efectos en entidades clínicas infrecuentes, tal como la que nos ocupa. En segundo lugar, el amplio período de reclutamiento de casos para el estudio conlleva que muchos de los tratamientos uti-

lizados en los primeros años no sean actuales hoy día. Sin embargo, tanto el importante número de casos como su largo seguimiento prospectivo, hacen que las conclusiones obtenidas sean relevantes y nos permitan caracterizar su evolución en el tiempo. El man-tenimiento de esta cohorte nos permitirá en futuros estudios la confirmación del papel de la edad, comorbilidades y relación con la atención sanitaria como los ejes epidemiológicos de la EI por BGNs, así como el papel de los aminoglucósidos y nuevos antibióticos y la cirugía en su tratamiento.

Conclusiones

La EBGNs es una entidad poco frecuente, que actualmente ya no se asocia a la adicción a drogas por vía parenteral, sino que afecta mayoritariamente a pacientes de edad avanzada. Incide aún hoy mayoritariamente sobre válvulas nativas, pero existe una tendencia creciente a presentarse en válvulas protésicas. Destacan en los pacientes con esta entidad tres características epidemiológicas: 1) existe una presencia significativa de comorbilidad frente a pacientes con EI causadas por otros microorganismos (hasta casi un 90% de casos), fundamentalmente diabetes, neoplasia y cirrosis; 2) frecuente antecedente de manipulación (hasta en el 50% de casos), sobre todo el uso de catéteres endovasculares, así como la manipulación del tracto urinario y digestivo, y 3) hasta un 37% de los casos cumplían criterios de adquisición nosocomial. Un importante porcentaje de pacientes (91%) presenta complicaciones, destacando el fracaso renal y las complicaciones neurológicas (sobre todo embolias cerebrales) y cardíacas (fracaso ventricular). Un 50% de los tratamientos asoció aminoglucósidos, pero ello no implicó mejor evolución ni pronóstico. La mortalidad fue superior al 40% y no mejoró sustancialmente en los casos tratados precozmente con cirugía cardíaca, siendo difícil establecer recomendaciones acerca del momento y papel de la cirugía en esta entidad.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III - FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

El Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares está enmarcado dentro de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Está formado por internistas con especial dedicación a las enfermedades infecciosas y miembros de la sociedad interesados en el estudio de las infecciones cardíacas y vasculares. Los investigadores principales en cada centro son los que figuran como autores del presente artículo.

Bibliografía

- Fowler Jr VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell GL, editor. *Principles and practice of infectious disease*. 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 975-1022.
- Reyes MP, Reyes KC. Gram-negative endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:267-74.
- Gould K, Ramírez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest*. 1975;56:1364.
- Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, Reyes MP. Characteristics of leftsided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis*. 1990;12:693-702.
- Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med*. 1976;84:29-35.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison AE, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:394-434.
- Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis*. 1986;8:374-96.
- Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, Austen WG, Swartz MN. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of 38 cases. *Circulation*. 1973;48:365-77.
- Geraci JE, Wilson WR. Symposium on infective endocarditis. III. Endocarditis due to gram-negative bacteria. Report of 56 cases. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:145-8.
- Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147:829-35.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
- Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlaud R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis*. 2004;38:843-50.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
- Hortskotte D, Follath F, Gutschik E, Legyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary: The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:267-76.
- Watanakunakorn C. Prosthetic valve infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1979;22:181-90.
- Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. *Ann Intern Med*. 1993;119:560-7.
- Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. *E. coli* endocarditis: seven new cases in adults and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:537-41.
- Carruthers M. Endocarditis due to enteric bacilli other than Salmonellae: Case reports and literature review. *Am J Med Sci*. 1977;273:203.
- Snyder N, Atterbury CE, Correia JP, Conn HO. Increased occurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. *Gastroenterology*. 1977;73:1107-13.
- Cohen PS, Maguire JH, Weinstein L. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria: a review of the literature, 1945-1977. *Prog Cardiovasc Dis*. 1980;22:205-42.
- Micol R, Lortholary O, Jauregui F, Bonacorsa S, Bingen E, Lefort A, et al. *Escherichia coli* native valve endocarditis. *Clin microbial infect*. 2006;12:401-3.
- Wieland M, Lederman MM, Kline-King C, Keys TF, Lerner PI, Bass SN, et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:180-9.

Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis

Nuria Fernández-Hidalgo,¹ Benito Almirante,¹ Joan Gavaldà,¹ Mercè Gurgui,² Carmen Peña,³ Aristides de Alarcón,⁴ Josefa Ruiz,⁵ Isidre Vilacosta,⁶ Miguel Montejo,⁷ Nuria Vallejo,⁸ Francisco López-Medrano,⁹ Antonio Plata,¹⁰ Javier López,¹¹ Carmen Hidalgo-Tenorio,¹² Juan Gálvez,¹³ Carmen Sáez,¹⁴ José Manuel Lomas,¹⁵ Marco Falcone,¹⁸ Javier de la Torre,¹⁶ Xavier Martínez-Lacasa,¹⁷ and Albert Pahissa¹

¹Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron, and ²Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Medicine, ³Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, ⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, ⁵Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, ⁶Instituto Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ⁷Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia, ⁸Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, ⁹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ¹⁰Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, ¹¹Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, ¹²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, ¹³Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, ¹⁴Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, ¹⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, ¹⁶Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Costa del Sol, Málaga, ¹⁷Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona, Spain; and ¹⁸Department of Infectious Diseases, Policlinico Umberto I, Roma, Italy

(See the Editorial Commentary by Munita et al on pages 1269–72.)

Background. The aim of this study was to compare the effectiveness of the ampicillin plus ceftriaxone (AC) and ampicillin plus gentamicin (AG) combinations for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis (EFIE).

Methods. An observational, nonrandomized, comparative multicenter cohort study was conducted at 17 Spanish and 1 Italian hospitals. Consecutive adult patients diagnosed of EFIE were included. Outcome measurements were death during treatment and at 3 months of follow-up, adverse events requiring treatment withdrawal, treatment failure requiring a change of antimicrobials, and relapse.

Results. A larger percentage of AC-treated patients ($n = 159$) had previous chronic renal failure than AG-treated patients ($n = 87$) (33% vs 16%, $P = .004$), and AC patients had a higher incidence of cancer (18% vs 7%, $P = .015$), transplantation (6% vs 0%, $P = .040$), and healthcare-acquired infection (59% vs 40%, $P = .006$). Between AC and AG-treated EFIE patients, there were no differences in mortality while on antimicrobial treatment (22% vs 21%, $P = .81$) or at 3-month follow-up (8% vs 7%, $P = .72$), in treatment failure requiring a change in antimicrobials (1% vs 2%, $P = .54$), or in relapses (3% vs 4%, $P = .67$). However, interruption of antibiotic treatment due to adverse events was much more frequent in AG-treated patients than in those receiving AC (25% vs 1%, $P < .001$), mainly due to new renal failure ($\geq 25\%$ increase in baseline creatinine concentration; 23% vs 0%, $P < .001$).

Conclusions. AC appears as effective as AG for treating EFIE patients and can be used with virtually no risk of renal failure and regardless of the high-level aminoglycoside resistance status of *E. faecalis*.

Keywords. *Enterococcus faecalis*; infective endocarditis; ampicillin plus ceftriaxone; gentamicin; outcome.

Received 27 August 2012; accepted 27 November 2012; electronically published 7 February 2013.

Presented in part: 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, 9–12 September 2012. Abstract K-938.

Correspondence: Nuria Fernández-Hidalgo, MD, Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain (nuferman@gmail.com).

Clinical Infectious Diseases 2013;56(9):1261–8

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/cit052

Enterococcus species are the third most frequent cause of infective endocarditis (IE) in developed countries, after staphylococci and streptococci, and account for 10%–14% of all IE episodes [1–3]. *Enterococcus faecalis* is the most frequently isolated of these microorganisms. Few contemporary studies have focused on the subgroup of patients with IE due to enterococci, and they have some limitations, such as a small sample size or retrospective design [4–6].

International guidelines on IE recommend 4–6 weeks of penicillin or ampicillin plus an aminoglycoside for treating β -lactam- and gentamicin-susceptible enterococcal IE [7, 8]. Since the publication of an observational, nonrandomized, multicenter clinical trial in 2007 [9], the ampicillin plus ceftriaxone (AC) combination has been recognized as a viable alternative for treating *E. faecalis* IE (EFIE) caused by isolates with high-level aminoglycoside resistance (HLAR) [8]. In daily practice, this combination has also been used for treating non-HLAR EFIE. There are, however, no studies comparing AC and ampicillin plus gentamicin (AG) for treating EFIE. Thus, the aim of this study was to compare the safety and effectiveness of these 2 antimicrobial combinations for treating this disease.

METHODS

Design, Settings, and Patients

This observational, nonrandomized, comparative multicenter cohort study was performed at 17 hospitals located in 5 different geographical areas of Spain, and 1 center in Rome, Italy. All but 3 of the Spanish centers were referral hospitals for cardiac surgery.

All consecutive adult patients (≥ 18 years of age) with a diagnosis of EFIE treated from January 2005 through December 2011 were enrolled in the study. Patients were prospectively identified from the Infectious Diseases, Internal Medicine, Neurology, Cardiology, and Cardiac Surgery (when present) departments, the Microbiology Department's blood culture registry, and the Echocardiography Laboratory of each participating hospital. All patients in each center were evaluated by the same staff medical team during the entire study period.

Definitions

IE was defined as definite or possible according to the modified Duke criteria [10]. Healthcare-associated IE [11] and catheter-related bacteremia [12] have been defined elsewhere. The Charlson comorbidity index [13] was used at admission to stratify overall comorbidity. The indication for surgery was established according to current guidelines [7, 8].

Right-sided IE was defined as isolated infection of the tricuspid or pulmonary valves without involvement of the left-sided valves or any implantable cardiac device. Prosthetic valve IE was defined as involvement of at least 1 prosthetic

valve, regardless of the presence of infection in the other native valves. Pacemaker IE was defined as lead infection plus endocardial involvement.

We classified a patient as having received AC or AG if, once the etiology of IE was known, a 4- to 6-week course was planned with any of these antimicrobial combinations (for AG, at least 2 weeks of planned gentamicin [14]) and oral antimicrobial suppressive therapy was not administered at the end of this time period. Otherwise, patients were classified as having received other antimicrobial therapies. Three patients receiving penicillin plus gentamicin were assigned to the AG group.

Ampicillin was administered intravenously at 2 g every 4 hours (adjusted according to renal function when necessary), ceftriaxone intravenously at 2 g every 12 hours, and gentamicin at 3 mg/kg/day (adjusted according to renal function when necessary). Gentamicin was administered in 1, 2, or 3 divided doses according to the criteria of the attending physician and renal function at diagnosis. Use of AC, AG, or other antibiotic combinations was decided by the attending physician based on local protocols. Gentamicin trough levels were monitored in the referral centers according to local protocols, with a target of 0.5–1 mg/L for multidose administration.

IE complications were defined as the development of any of the following conditions: (1) congestive heart failure (new condition or worsening of a known condition), (2) paravalvular complication (diagnosed by echocardiography or during surgery), (3) stroke, (4) symptomatic systemic embolism other than stroke, and (5) acute renal failure, established as a 25% increase in the baseline creatinine concentration.

Outcomes

Adverse effects recorded in patients receiving AC and AG included leukopenia (total white blood cell count < 4000 cells/ mm^3), fever (axillary temperature $\geq 38.3^\circ\text{C}$), new renal failure (defined above), and vestibular toxicity. These were considered adverse effects after excluding other potential causes, such as uncontrolled infection. Interruption of antimicrobial treatment due to adverse events was left to the physician's criteria.

Treatment failure requiring a change of antimicrobials was defined as a change of antimicrobial therapy based on detection of new vegetations, septic paravalvular complications, or persistently positive blood cultures to *E. faecalis* in a patient still undergoing treatment.

Mortality was defined as death from any cause while on antimicrobial treatment or up to 3 months of follow-up. Follow-up was defined as the period between the day after completing antimicrobial therapy to death or the last clinical control. A minimum of 3 months' follow-up was required in each case. Relapse was established on documentation of positive blood cultures caused by the same microorganism as the initial endocarditis within the first 3 months after completing antimicrobial treatment.

Data Collection

Demographic, clinical, treatment, and follow-up data were obtained by detailed chart abstraction with use of standardized reporting forms and were entered in a database created specifically for the purposes of the study (Microsoft Access 2000).

Starting in October 2010, data were prospectively collected in 14 hospitals. Before that time, and for the entire study period in the remaining 4 hospitals, data were retrospectively collected. Nonetheless, all centers have broad experience in treating IE patients and consolidated IE databases in which the information is prospectively collected. This study was conducted with the approval of the ethics committees of all the participating centers, and informed consent from patients was not required.

Statistical Analysis

Quantitative variables are reported as the median (interquartile range [IQR]), and qualitative variables are reported as percentages. The χ^2 test was used to compare the distribution of categorical variables, and the Student *t* test for comparison of continuous variables. For variables with a nonnormal distribution, we used the Mann-Whitney test. Differences were considered statistically significant at a *P* value of $<.05$. All outcomes were estimated using an intent-to-treat analysis. All tests were 2-sided, with a 95% confidence interval. Statistical analyses were performed with SPSS-PC+, version 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

RESULTS

Epidemiological, Clinical, and Outcome Characteristics of the Complete EFIE Series

During the study period, 291 episodes of EFIE were treated in 291 patients: 159 (55%) with AC, 87 (30%) with AG, and 45 (15%) with other antimicrobial combinations. Among the total, 272 (94%) episodes were diagnosed as definite IE according to the modified Duke criteria. Seventy-two (25%) *E. faecalis* strains showed HLAR.

Overall, EFIE patients had a median age of 69.9 years (IQR, 60.1–76.6 years), and 206 (71%) were men. The median score on the Charlson index was 2 points (IQR, 1–4 points). Ninety-eight patients (34%) had diabetes mellitus, 85 (29%) chronic renal failure (21 of them undergoing hemodialysis), 42 (14%) cancer, and 21 (7%) liver cirrhosis; 10 (3%) were transplant recipients, and 10 (3%) had HIV infection. One hundred fifty-two (52%) patients acquired the infection in the healthcare setting. The known origins of infection were urologic (80 [28%]), catheter-related bacteremia (37 [13%]), gastrointestinal (34 [12%]), previous cardiac surgery (19 [7%]), and others (17 [6%]). In 104 (36%) patients, the source of infection could not be identified.

EFIE affected native valves in 186 (64%) cases, prosthetic valves in 102 (35%), and implanted cardiac devices in 3 (1%). Eleven (4%) episodes were exclusively right-sided.

The median interval from symptoms onset to the start of antimicrobial treatment was 16 days (IQR, 5–44 days). At least 1 complication was diagnosed in 226 (78%) patients; 166 (57%) had congestive heart failure, 106 (36%) acute renal failure, 65 (22%) septic paravalvular complications, 49 (17%) symptomatic embolisms other than stroke, and 45 (16%) stroke.

Surgery was indicated in 174 (60%) cases, with the most common indications being refractory heart failure (112/174 [64%]) and septic paravalvular complication (54/174 [31%]). However, surgery was ultimately performed in only 104 of 174 (60%) cases, a median of 10 days (IQR, 4–22 days) after the start of treatment. In 89 of 104 (86%) patients, valve culture was carried out. The median duration of treatment before surgery was 22 days in the 39 patients with negative valve culture (IQR, 10–38 days), and 8 days (IQR, 3–15 days) in the 50 patients with positive valve culture ($P < .001$).

In the total series, 224 (77%) patients remained alive at the end of antimicrobial treatment, after a median of 42 days (IQR, 37–45 days) of antibiotics, and 212 (73%) patients remained alive at discharge. Median follow-up was 11.1 months (IQR, 4.4–22.5 months) in the 224 patients alive at the end of antimicrobial therapy. During that time period, 10 patients (5%) relapsed at a median of 37 days (IQR, 25–55 days) after completing antimicrobial treatment, and 12 patients (5%) underwent surgery at a median follow-up of 78 days (IQR, 48–109 days) after completion of antimicrobial treatment.

Comparative Findings in the AC Versus AG Treatment Groups

The demographic and clinical features of 246 EFIE episodes treated with AC ($n = 159$) or AG ($n = 87$) are shown in Table 1. In 51 (32%) episodes of EFIE treated with AC, the causal strains showed HLAR. The 2 treatment groups were comparable, except for the fact that AC patients had a greater incidence of chronic renal failure (33% vs 16%, $P = .004$), neoplastic disease (18% vs 7%, $P = .015$), transplantation (6% vs 0%, $P = .040$), and infection acquired in the healthcare setting (59% vs 40%, $P = .006$).

The antimicrobial treatment received, complications, surgeries, and in-hospital mortality of the 2 treatment groups is shown in Table 2. Of note, patients in the AG group presented new renal failure more often than did AC patients (46% vs 33%, $P = .051$).

Last, the outcomes of patients treated with the AC or AG combinations are summarized in Table 3. Between AC- and AG-treated EFIE patients, there were no differences in mortality while on antimicrobial treatment (22% vs 21%, $P = .81$), mortality at 3 months of follow-up (8% vs 7%, $P = .72$), treatment failure requiring an antimicrobial change (1% vs 2%,

Table 1. Demographic and Clinical Features in 246 Episodes of *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis Treated With Ampicillin Plus Ceftriaxone or Ampicillin Plus Gentamicin

Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	P Value
Demographics			
Age, y, median (IQR)	70.4 (62.9–77.4)	69.8 (57.9–74.6)	.187
Male sex	114 (72%)	62 (71%)	.94
Definite IE (modified Duke criteria)	146 (92%)	84 (97%)	.151
Underlying condition			
CCI, median (IQR)	2 (2–4)	2 (1–4)	.053
Diabetes mellitus	53 (33%)	31 (36%)	.72
Chronic renal failure	53 (33%)	14 (16%)	.004
Neoplasm	29 (18%)	6 (7%)	.015
HIV infection	2 (1%)	6 (7%)	.017
Liver cirrhosis	13 (8%)	4 (5%)	.29
Hemodialysis	12 (8%)	3 (3%)	.199
Transplantation	10 (6%)040
Healthcare-associated infection	93 (59%)	35 (40%)	.006
Source of infection			
Unknown	49 (31%)	37 (43%)	.35
Urologic	53 (33%)	18 (21%)	
Catheter-related bacteremia	20 (13%)	12 (14%)	
Gastrointestinal	17 (11%)	10 (12%)	
Valve surgery	11 (7%)	5 (6%)	
Other	9 (6%)	5 (6%)	
Duration of symptoms, d, median (IQR)			
Overall	17 (5–44)	19 (7–36)	.36
Healthcare-associated IE	11 (4–45)	19 (7–31)	.47
Community-acquired IE	17 (5–58)	21 (8–40)	.89
Type of IE			
Native valve IE	98 (62%)	57 (66%)	.51
Prosthetic valve IE	59 (37%)	30 (34%)	
Pacemaker IE	2 (1%)	...	
Heart valve affected			
Aortic alone	73 (46%)	37 (43%)	.73
Mitral alone	46 (29%)	32 (37%)	
Aortic and mitral	30 (19%)	14 (16%)	
Tricuspid	5 (3%)	2 (2%)	
Aortic, mitral, and tricuspid	3 (2%)	...	
Mitral and tricuspid	1 (1%)	1 (1%)	
Unknown	1 (1%)	1 (1%)	
Vegetation size, mm, median (IQR)			
	10 (6–15)	10 (7–16)	.50

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; HIV, human immunodeficiency virus; IE, infective endocarditis; IQR, interquartile range.

$P = .54$), or relapse (3% vs 4%, $P = .67$). However, AG had to be discontinued much more often than AC owing to adverse events (25% vs 1%, $P < .001$), mainly new renal failure (23% vs 0%, $P < .001$).

In the comparisons of the subgroup of patients with EFIE caused by non-HLAR strains (108 patients treated with AC and 87 patients treated with AG), similar results were found (data not shown). The only difference was a higher percentage

of patients with septic paravalvular complications in the AC group (40% vs 26%, $P = .050$).

Gentamicin Use in Patients With EFIE Caused by Non-HLAR Strains

In 31 patients, gentamicin was administered as long as ampicillin. In 34 patients (39%), gentamicin was stopped before completing antimicrobial treatment as had been previously

Table 2. Treatment and In-Hospital Mortality According to Antimicrobial Combination in 246 Episodes of *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis Treated With Ampicillin Plus Ceftriaxone or Ampicillin Plus Gentamicin

Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	P Value
Duration of antimicrobial treatment, d, median (IQR)			
Overall, in survivors	42 (39–46)	42 (35–44)	.122
Days until surgery	11 (6–22)	9 (3–22)	.34
Adverse events			
Overall	14 (9%)	38 (44%)	<.001
Overall obliging to withdraw treatment	2 (1%)	22 (25%)	<.001
Drug stopped due to rash/fever	1 (0.6%)	0	.46
Drug stopped due to leukopenia Drug	1 (0.6%)	0	.46
stopped due to new renal failure	0	20 (23%)	<.001
Drug stopped due to vestibular toxicity	0	2 (2%)	.055
Complications			
Any complication	120 (76%)	72 (83%)	.187
Heart failure	87 (55%)	54 (62%)	.27
New renal failure	53 (33%)	40 (46%)	.051
Paravalvular	36 (23%)	22 (25%)	.64
Stroke	25 (16%)	14 (16%)	.94
Embolism other than	28 (18%)	10 (12%)	.20
Surgery indicated	92 (58%)	54 (62%)	.52
Indications for surgery			
Heart failure Paravalvular	56/92 (61%)	37/54 (69%)	.35
complication	34/92 (37%)	14/54 (26%)	.171
Severe valve regurgitation without heart failure	23/92 (25%)	9/54 (17%)	.24
Vegetation size	9/92 (10%)	3/54 (6%)	.37
Uncontrolled infection	4/92 (2%)	5/54 (9%)	.23
Valve thrombosis	2/92 (2%)28
Pacemaker infection	2/92 (2%)28
Surgery performed during the active phase of infection (if indicated)	53/92 (58%)	35/54 (65%)	.39
Reasons for no surgery, if indicated			
High-risk patient	12/39 (31%)	9/19 (47%)	
Critical status	9/39 (23%)	4/19 (21%)	
Age ^a	7/39 (18%)	1/19 (5%)	
Patient rejected	4/39 (10%)	2/19 (11%)	
Surgeon rejected	3/39 (8%)	1/19 (5%)	
Hemorrhagic stroke	2/39 (5%)	...	
Other	2/39 (5%)	2/19 (11%)	
Surgery during follow-up	4/117 (3%)	6/69 (9%)	.094
In-hospital death			
Overall	42 (26%)	22 (25%)	.85
Without indication for surgery	8/67 (12%)	4/33 (12%)	.98
Operated	10/53 (19%)	10/35 (29%)	.29
Not operated (with	24/39 (62%)	8/19 (42%)	.163

Abbreviation: IQR, interquartile range.

^a Median age of these 8 patients was 84.9 years (IQR, 83.1–85.9 years).

scheduled, but not because of adverse events, after a median of 23 days (IQR, 14–34 days). In the 22 patients in whom gentamicin was withdrawn due to adverse events, no other

antimicrobial was added in 10 cases (median length of gentamicin, 14 days [IQR, 12–20 days]), gentamicin was switched to ceftriaxone in 10 others (median length of gentamicin,

Table 3. Outcomes of 246 Episodes of *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis Treated With Ampicillin Plus Ceftriaxone or Ampicillin Plus Gentamicin

Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	P Value
Failures			
Death during treatment	35 (22%)	18 (21%)	0.81
Death during 3-mo follow-up	13 (8%)	6 (7%)	0.72
Adverse effects requiring treatment withdrawal	2 (1%)	22 (25%)	<0.001
Treatment failure requiring change of antimicrobials	2 (1%)	2 (2%)	0.54
Relapses	3/124 (3%)	3/69 ^a (4%)	0.67

^a These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

15 days [IQR, 7–17 days]), AG was switched to daptomycin in 1 patient after 14 days, and AG was switched to linezolid plus levofloxacin in the last patient after 10 days.

Monitoring of gentamicin plasma levels was performed in 52 of 87 patients (60%). In 80 patients (92%), data on gentamicin administration schedule were obtained. In 37 patients, gentamicin was administered once a day, in 6 twice a day, and in 37 three times a day.

DISCUSSION

In this observational, nonrandomized, comparative multicenter cohort study, the AC combination was as effective as AG for treating *E. faecalis* infective endocarditis. Although AC-treated patients in the present series were in poorer general condition before acquiring the infection than AG patients, there were no differences in mortality between the treatment groups. However, AG patients experienced a high rate of adverse events related to antimicrobial therapy and, for this reason, antibiotics had to be withdrawn in 25% of cases.

To our knowledge, this is the most extensive published report on EFIE to date, including a large number of reference centers, a fact that lends strength to the results. Although *E. faecalis* is now the third most frequent cause of IE [1–3], there are few contemporary studies on this subject. This lack of findings is particularly important because of the continuous epidemiologic changes IE has undergone over the last few years [15]. It is noteworthy that >50% of patients in the present study acquired the infection by close contact with the healthcare system. The nosocomial origin of a considerable percentage of enterococcal bacteremia and endocarditis cases has been pointed out by Fernández-Guerrero et al [5, 16]. In consequence, the median age in this cohort of patients and the percentage of previous comorbid conditions is particularly high, in keeping with findings from previous studies [4–6, 14].

The lack of comparative clinical studies on antimicrobial therapy for EFIE has prompted various in vitro and animal experiments to be carried out with several antimicrobial

combinations [17–21]. In one recently published study, gentamicin proved to be the most effective aminoglycoside for treating EFIE in a rabbit model, with best efficacy at 6 mg/kg/day [21]. Nonetheless, bearing in mind that EFIE often affects frail elderly patients with, or at risk of, renal failure, the recommendation of 4–6 weeks of penicillin or ampicillin plus an aminoglycoside for treating β -lactam- and gentamicin-susceptible enterococcal IE is a matter of concern. This situation has motivated publication of a study evaluating the length of aminoglycoside administration for this purpose, in which it was concluded that 2–3 weeks of aminoglycoside treatment might suffice [14].

Since publication of an observational, nonrandomized, multicenter clinical trial in this line [9], the AC combination has been recognized as an alternative for treating EFIE due to HLAR isolates [8]. However, this combination can be used in both HLAR and non-HLAR EFIE, and administration of these agents is neither limited by, nor a cause of, renal failure. Although the present study was not a randomized trial, AC proved to be as effective as AG, even though patients treated with this combination were in a poorer general condition at baseline (prior to acquiring the infection) than patients in the AG group. Moreover, acute renal failure occurred more frequently in patients receiving gentamicin. However, AC can be used with no risk of renal failure and regardless of the HLAR status of *E. faecalis*.

In our study, relapse occurred in 5% of all EFIE cases, 3% in the AC group, and 4% in AG-treated patients. The relapse rate for the overall series was similar to the reported rate of 7% of relapses in a retrospective Spanish study [5] of 47 episodes of EFIE, but far from the 0% reported by Wilson et al in 1984 [22]. However, both studies are not comparable owing to the relevant changes in the epidemiology this disease has suffered in the last decades [1, 15]. Focusing on patients treated with AC, our previous study showed a relapse risk of 5% [9]. Although the information about relapses in recent studies is scarce, a recent report described 2% of relapses in a general contemporary series of left-sided infective endocarditis [1].

The present study has several limitations, the most important being retrospective collection of many of the cases. However, all the participating centers have extensive experience in managing IE patients and all maintain local databases with prospectively collected, standard variables, and our previous experience has proven that the populations are comparable. Second, although it is a comparative study, it was not randomized because the use of different antimicrobial combinations for treating EFIE was center-dependent. Some hospitals always use AC in EFIE; others administer AG for non-HLAR and AC for HLAR EFIE; and, in the remaining centers, the choice between AC and AG treatment depends on the baseline renal function and/or the risk of new renal failure. Thus, there may have been some selection bias, in which patients in poorer clinical condition at baseline would be included in the AC group, as evidenced in the overall series by a higher percentage of patients with chronic renal failure receiving this treatment (33% vs 16%, $P = .004$) and in the non-HLAR subgroup by a higher percentage of septic paravalvular complications in patients receiving AC (40% vs 26%, $P = .050$). Third, due to its observational, nonrandomized nature, interruption of gentamicin due to adverse events was left to the discretion of the attending physician. Moreover, gentamicin levels were not determined in all centers because this technique was not available in the few participating community hospitals. These factors may have introduced some bias in the study toward significantly greater toxicity in the AG group. Nonetheless, these considerations also highlight the difficulties encountered when treating *E. faecalis* IE with gentamicin in actual clinical practice: it can be a difficult antimicrobial to manage, especially in patients with some degree of renal failure at the start of treatment. Another limitation of this multicenter study is the lack of molecular analysis of *E. faecalis* strains, because of which it was unknown whether there was a clonal cluster of cases in patients with healthcare-associated acquisition. Finally, the relatively small sample of non-HLAR EFIE patients treated with AG limited the statistical power of some of the comparisons with AC-treated non-HLAR EFIE patients.

In conclusion, in our cohort of *E. faecalis* infective endocarditis patients, treatment with the AC combination was found to be as therapeutically similar to treatment with AG. However, discontinuation of AG was often required because of acute renal failure. AC can be used with no risk of renal failure and regardless of the HLAR status of *E. faecalis*. A randomized controlled trial should be performed to further confirm these observations.

Notes

Acknowledgments. We thank Celine Cavallo for English-language support.

Financial support. This work was supported by the Ministerio de Sanidad y Consumo (Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs), Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008). The funding source had no role in the study.

Potential conflicts of interest All authors: No reported conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- 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.
- Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based study. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:1230–39.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* **2009**; 169:463–73.
- Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2009**; 27:571–9.
- 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 major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* **2007**; 86:363–77.
- McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* **2005**; 118:759–66.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* **2005**; 111:e394–434.
- 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.
- Gavaldà J, Len O, Miró JM, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* **2007**; 146:574–9.
- 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.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* **2008**; 47:1287–97.
- Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* **2007**; 7:645–57.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **1987**; 40:373–83.

14. Olaison L, Schadewitz K. Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* **2002**; 34:159–66.
15. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century: epidemiological, therapeutic, and prognosis changes [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2012**; 30:394–406.
16. Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellever M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Inter Med* **2002**; 252:510–5.
17. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**; 39:1984–7.
18. Gavalda J, Torres C, Tenorio C, et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**; 43:639–46.
19. Gavalda J, Onrubia PL, Gómez MT, et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* **2003**; 52:514–7.
20. Farina C, Russello G, Chinello P, et al. In vitro activity effects of twelve antibiotics alone and in association against twenty-seven *Enterococcus faecalis* strains isolated from Italian patients with infective endocarditis: high in vitro synergistic effect of the association ceftriaxone-fosfomicin. *Chemotherapy* **2011**; 57:426–33.
21. Dubé L, Caillon J, Jacqueline C, Bugnon D, Potel G, Asseray N. The optimal aminoglycoside and its dosage for the treatment of severe *Enterococcus faecalis* infection. An experimental study in the rabbit endocarditis model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2012**; 31: 2545–7.
22. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med* **1984**; 100:816–23.

Neurological Complications of Infective Endocarditis

Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study

Emilio García-Cabrera, MSc; Nuria Fernández-Hidalgo, MD; Benito Almirante, MD, PhD; Radka Ivanova-Georgieva, MD, PhD; Mariam Noureddine, MD; Antonio Plata, MD; Jose M. Lomas, MD; Juan Gálvez-Acebal, MD, PhD; Carmen Hidalgo-Tenorio, MD, PhD; Josefa Ruíz-Morales, MD; Francisco J. Martínez-Marcos, MD, PhD; Jose M. Reguera, MD; Javier de la Torre-Lima, MD, PhD; Arístides de Alarcón González, MD, PhD;

on behalf of the Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

Background—The purpose of this study was to assess the incidence of neurological complications in patients with infective

endocarditis, the risk factors for their development, their influence on the clinical outcome, and the impact of cardiac surgery.

Methods and Results—This was a retrospective analysis of prospectively collected data from a multicenter cohort of 345 developed to analyze variables predictive of neurological complications and associated mortality. Three hundred forty patients (25%) experienced such complications: 192 patients (14%) had ischemic events, 86 (6%) had encephalopathy/meningitis, 60 (4%) had hemorrhages, and 2 (1%) had brain abscesses. Independent risk factors associated with all neurological complications were vegetation size ≥ 3 cm (hazard ratio [HR] 1.91), *Staphylococcus aureus* as a cause (HR 2.47), mitral valve involvement (HR 1.29), and anticoagulant therapy (HR 1.31). This last variable was particularly related to a greater incidence of hemorrhagic events (HR 2.71). Overall mortality was 30%, and neurological complications had a negative impact on outcome (45% of deaths versus 24% in patients without these complications; $P < 0.01$), although only moderate to severe ischemic stroke (HR 1.63) and brain hemorrhage (HR 1.73) were significantly associated with a poorer prognosis. Antimicrobial treatment reduced (by 33% to 75%) the risk of neurological complications. In patients with hemorrhage, mortality was higher when surgery was performed within 4 weeks of the hemorrhagic event (75% versus 40% in later surgery).

Conclusions—Moderate to severe ischemic stroke and brain hemorrhage were found to have a significant negative impact on the outcome of infective endocarditis. Early appropriate antimicrobial treatment is critical, and transitory discontinuation of anticoagulant therapy should be considered. (*Circulation*. 2013;127:2272-2284.)

Key Words: endocardium ■ infection ■ nervous system ■ complications

Infective endocarditis (IE) remains a major clinical problem, with mortality rates of 20% to 40%.¹⁻³ During the active course of IE, neurological complications occur in 20% to 40% of patients^{1,4,5} and have been linked to a poorer outcome.^{1,2,5,6} In several of the related reports, however, *neurological complication* is a generic term referring to a broad spectrum

of complications ranging from nonspecific manifestations, such as nonfocal encephalopathy, seizures, or headache, to stroke or severe cerebral hemorrhage.^{4,7} This all-inclusive approach can lead to confusion when investigating the true effect of brain involvement on the outcome of IE or the relationships between brain injury and certain characteristics

Received February 7, 2012; accepted April 26, 2013.

From the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Seville, Spain (E.G.-C., N.F.-H., B.A., R.I.-G., M.N., A.P., J.M.L., J.G.-C., H.-T., J.R.-M., F.J.M.-M., J.M.R., J.d.I.T.-L., A.d.A.G.); Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain (E.G.-C., A.d.A.G.); Internal Medicine Unit, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain (R.I.-G.); Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Medicine Department, Barcelona, Spain (N.F.-H., B.A.); Infectious Diseases Service, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain (J.R.-M.); Infectious Diseases Unit Hospital Costa del Sol, Marbella Malaga, Spain (M.N.); Infectious Diseases Service, Hospital Universitario Carlos Haya Malaga, Spain (A.P., J.M.R.); Infectious Diseases Unit Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain (J.M.L., F.J.M.-M.); Clinical Service of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain (J.G.-A.); Infectious Diseases Service, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain (C.H.-T.); and Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain (A.d.A.G.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813/-DC1>.

Correspondence to Arístides de Alarcón González, MD, PhD, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Puerto Real s/n, 41013 Sevilla, Spain. E-mail aa2406ge@yahoo.es

Circulation is available at <http://>

circ.ahajournals.org

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813

of IE (eg, vegetation size or affected valve). Another debated point requiring clarification is whether brain damage may worsen after valve surgery in patients experiencing these complications. Several of the previous studies investigating these and other issues have the limitations of retrospective data collection,^{8,9} referral center bias,^{8,10} or analysis of too few events to obtain valid conclusions.^{4,8}

Clinical Perspective on p 2284

The objectives of the present study were to assess the incidence of neurological complications in IE patients, the risk factors for their development, the associated risk of death, and the influence of valve surgery in this situation on patient outcome.

Methods

Study Design and Patients

The study included patients consecutively diagnosed with IE in 7 hospitals in Andalusia (southern Spain) and registered in a dedicated database from January 1984 to December 2009. Five of the participating centers are tertiary referral hospitals for cardiac surgery, and 2 are community hospitals, where patients at higher risk are transferred to the referral centers for assessment for surgery. The information in this database was merged with data from the Vall d'Hebron Hospital database for IE. Vall d'Hebron is a 1000-bed teaching hospital in Barcelona, Spain, and a referral center for cardiac surgery, with a prospective IE cohort registered from January 2000 to December 2009. The specific variables included in both registries and analyzed for the present study were the date of IE diagnosis; patient age and sex; type of endocarditis (native or prosthetic); location and size of vegetations on echocardiography; infecting microorganism; date, type, and extent of neurological complications; anticoagulant therapy given; date of the start of antimicrobial treatment; date of surgery (if performed); and outcome.

Possible and definite IE were defined with the modified Duke criteria,¹¹ and episodes recorded before 1994 were evaluated retrospectively according to these criteria. Right-sided IE cases and patients with pacemaker infection were excluded, unless there was concomitant left-sided infection. Prosthetic valve endocarditis was considered early if it occurred within 1 year after valve implantation and late if it occurred thereafter.

Over the period studied, predisposing IE factors, comorbidities, complications during hospitalization, therapeutic interventions, and follow-up data were collected by the same principal investigator in each center. All participating investigators were experienced clinicians in IE and were, additionally, the attending physicians in most episodes. The study was approved by the ethics and research committees of all the participating hospitals. Because no interventions outside of the established hospital treatment protocols and follow-up for these patients were performed, the informed consent requirement was waived by the committees.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed in all patients. Vegetations were measured in 2 orthogonal dimensions at the point in the cardiac cycle when the oscillating mass appeared the largest, with the greatest diameter obtained recorded. Transesophageal echocardiography has been available in our centers since 1995 and was performed in the following situations: (1) When strong clinical suspicion remained after a nondiagnostic transthoracic echocardiography and (2) to better evaluate the valve complications.

Microbiology

Microbiological information was obtained from culture of blood and intraoperative heart tissue specimens, as well as from serological

studies. Blood cultures were always performed serially (minimum of 2 separate samples) and processed by the automated methods used at each center.

Definitions

Neurological complications were classified into the following categories: Meningitis-encephalopathy, ischemic complications, cerebral hemorrhage, and brain abscess. Encephalitis was defined as mental changes or stupor, with no focal neurological signs and no abnormal computed tomography (CT) findings. The diagnosis of meningitis required cerebrospinal fluid pleocytosis, with or without isolation of the causal microorganism on culture. The diagnosis of ischemic and hemorrhagic complications was based on clinical and radiological data. Ischemic complications were divided into 2 groups according to CT imaging and clinical findings: small ischemic complication, which included transient ischemic attack or minor infarction (embolism affecting <30% of 1 brain lobe), and moderate-severe ischemic complication, which was defined as multiple cerebral embolisms or a single embolism affecting ≥30% of a brain lobe. Hemorrhagic complication included primary intracerebral hemorrhage, hemorrhagic infarction, and subarachnoid hemorrhage. CT scanning of the brain was performed based on clinical suspicion. The diagnosis of mycotic aneurysm was always supported by cerebral arteriography. Patients with brain abscesses, diagnosed by CT, were included in the overall group of neurological complications for the analyses.

Comorbidity and Other Complications

The Charlson Index score¹² was determined at hospital admission to evaluate the type and severity of the patient's underlying comorbidity. The additive EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) index¹³ was calculated in each case to determine the cardiac operative risk. Heart failure was defined according to the Framingham criteria¹⁴ and was evaluated at admission and over the patient's clinical course. Septic shock was defined by standard criteria.¹⁵ Acute renal failure was established on the basis of a creatinine concentration >1.5 mg/dL in patients with normal renal function previously or a decrease of >25% of the previous creatinine clearance in patients with chronic renal insufficiency.

Hospital-Acquired IE

IE manifesting >48 hours after hospital admission or acquired in association with an invasive procedure performed within 6 months before the diagnosis^{16,17} was considered hospital-acquired infective endocarditis.

Anticoagulant Therapy

Patients given dicoumarol or heparin on the day of the neurological event were considered to be receiving anticoagulant therapy, and those in whom anticoagulant therapy was stopped on the day of the IE diagnosis with no clinical or radiological evidence of a neurological complication were recorded as having no anticoagulant therapy.

Antimicrobial Therapy

The start of antimicrobial therapy was established as the first day of appropriate bactericidal treatment decided by the principal investigator according to the universally accepted guidelines or consensus documents in effect at the time of the diagnosis. The timing of the neurological event was established relative to the time point antimicrobial treatment was started.

Indication for Surgery

The indication for cardiac surgery during hospitalization was initially determined by the principal investigator in each center, and the final decision was made in agreement with the center's cardiologists and cardiac surgeons. The time to surgery was the interval between the diagnosis of IE and the date of surgery. The indications for surgery

and the reasons for not performing surgery when it was indicated are described in the online-only Data Supplement.

Mortality and Follow-Up

Early mortality was defined as a death that occurred during hospitalization regardless of cause or within 1 month of discharge if it was related to the IE episode. If the cause of death during this period was unknown (eg, sudden death after discharge with no autopsy or insufficient information on cause), it was also considered IE-related. Deferred mortality was defined as death that occurred during the follow-up period after the first month and that resulted from the consequences of endocarditis, such as late ventricular failure or neurological injury.

Clinical follow-up continued for 1 year, with scheduled visits at 1, 3, 6, and 12 months. At least 1 echocardiographic examination was performed during this period to evaluate the need for deferred surgery. Follow-up blood cultures were performed 2 months after completion of antimicrobial treatment to ensure definite microbiological cure. Cases with insufficient follow-up (<1 month after discharge) were excluded.

Because of recent advances in the diagnosis (microbiological procedures, magnetic resonance imaging, and transesophageal echocardiography), medical treatment, and cardiac surgery, the data were divided into 2 time periods and analyzed separately: 1984 to 1995 and 1996 to 2009.

Statistical Analysis

Continuous variables were not adjusted on normal distribution and were compared with the Mann-Whitney *U* test. Results are expressed as the median and interquartile range. Univariate associations for proportions were performed with a 2-sided Pearson correlation coefficient. The χ^2 test or Fisher exact test were used for statistical inference, and the Bonferroni correction was applied for multiple comparisons.

To evaluate the effect of antimicrobial treatment in reducing neurological complications, the standardized risk difference was calculated: The residual risk that remained after 1 week of appropriate antimicrobial treatment was subtracted from the risk obtained during the first week of treatment, and the result was divided by the risk during the first week.

To determine the independent effect of the variables on early mortality and the association of risk factors with the various neurological complications, multivariable Cox regression models were performed. Variables showing a significance of <0.05 in the univariate analysis were included, and forward stepwise Cox regression was performed, adjusted by the Wald statistic. We used the default level of significance of 0.05 for entry and 0.10 for removal of variables from the analysis. Adjusted hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each variable. Model goodness of fit was assessed by the Atkinson *R*² coefficient.¹⁸ The risk factor analysis was performed only for early mortality. Deferred mortality is presented as descriptive data. Statistical significance was set at *P*<0.05. Data were analyzed with SPSS version 18.0 (Chicago, IL) software. All reported probability values were based on 2-tailed tests.

Results

Demographic Features

Seventy-three cases were excluded because of missing data (*n*=46) or insufficient follow-up (*n*=27). A total of 1345 episodes of left-sided IE were ultimately included: 1247 (93%) definite IE and 98 (7%) possible IE. Among the 1018 patients from Andalusia, 833 (82%) were first attended in the referral hospitals, whereas 185 (18%) were transferred from hospitals without cardiac surgery departments (76 from the 2 participating community hospitals and 109 from other centers). Vall d'Hebron Hospital in Barcelona recorded 327 cases, and 34%

of them were transferred patients. There were no significant differences between the patients registered in the 2 databases (online-only Data Supplement), and the percentage of neurological complications occurring in transferred patients was not significantly different from that of patients initially seen in the referral hospitals (23% versus 27%; *P*=0.1).

The epidemiological and microbiological characteristics of the patients studied, divided into 2 time periods, are summarized in Table 1. On comparison of patients in the 2 periods analyzed, the median age, comorbidities, healthcare origin, and cases caused by *S aureus*, enterococci, and *Streptococcus bovis* were higher in the second period. The cardiac surgery and mortality rates were also higher in the second period.

Neurological Complications

Three hundred forty patients (25.3%) experienced a neurological event during the IE episode. Ischemic events were the most frequent neurological complication occurring in 192 (56%) of 340 patients. Within this subgroup, all embolic complications were diagnosed in 138 (72%) of 192 patients, including 54 cases of transient ischemic attack (39%). Moderate-severe embolic complications occurred in 54 patients (28%); 31 of these cases (57%) were multiple embolisms with bilateral involvement. Sixty patients (18%) had cerebral hemorrhage, including 43 primary hemorrhages, 9 secondary to embolic events, and 8 attributable to ruptured mycotic aneurysms. Encephalopathy occurred in 69 patients, meningitis in 17, and brain abscesses in 2. *S aureus* was the most commonly implicated causal microorganism of IE in all patients with neurological complications: Embolic (52/192, 27%), hemorrhagic (18/60, 30%), encephalopathy (33/69, 48%), and meningitis (8/17, 47%). Overall, 114 (43.3%) of 263 patients in whom *S aureus* was the causal pathogen experienced ≥ 1 neurological complication, that is, twice the percentage observed in IE cases caused by other microorganisms (eg, *viridans* group streptococci [19%], coagulase-negative staphylococci [21%], or enterococci [20%]).

Predictors of Neurological Complications

The risk factors associated with the development of all neurological complications were vegetation size ≥ 3 cm (HR, 1.91; 95% CI, 1.07–3.43; *P*=0.029), *S aureus* as the cause of IE (HR, 2.47; 95% CI, 1.94–3.15; *P*<0.001), anticoagulant therapy at IE diagnosis (HR, 1.31; 95% CI, 1.00–1.72; *P*=0.048), and mitral valve involvement (HR, 1.29; 95% CI, 1.02–1.61; *P*=0.03). Further analysis showed that elderly patients (≥ 70 years) had lower complication rates than younger ones, and only hemorrhagic events showed statistical significance (HR, 0.36; 95% CI, 0.16–0.83; *P*=0.014). Anticoagulant treatment was particularly associated with cerebral hemorrhage (HR, 2.71; 95% CI, 1.54–4.76; *P*=0.001; Tables 2 and 3).

The distribution of each neurological complication relative to the time point antibiotics were started is illustrated in Figure 1. The neurological event was the first sign of IE in 100 patients (7% of the total IE cohort), occurring before the start of antimicrobial treatment, and in 192 patients (14%) the complication occurred during the first week of treatment. Thus, in 292 of the 340 affected patients (86%), the neurological complication was observed before or during the first week

Table 1. Characteristics of Patients With IE

Demographic Data	1984–1995 Period (n=208)	1996–2009 Period (n=1137)	Total (n=1345)
Male sex	153 (74)	758 (67)*	911 (68)
Age, median (IQR), y	49 (30)	62 (30)†	61 (24)
Elderly (≥70 y)	29 (14)	389 (34)†	418 (31)
Charlson Index, median (range)	0 (0–10)	2 (0–11)†	1 (0–11)
Type of infective endocarditis			
Native valve IE	165 (79)	855 (75)	1020 (76)
Early prosthetic valve IE	14 (7)	114 (10)	128 (9)
Late prosthetic valve IE	29 (14)	168 (15)	197 (15)
Hospital-acquired	40 (19)	263 (23)	303 (22)
Affected valve			
Aortic	94 (45)	534 (47)	628 (47)
Mitral	88 (42)	471 (41)	559 (42)
Aortic and mitral	26 (13)	132 (12)	158 (11)
Causal agents			
VGS	52 (25)	229 (20)	281 (21)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (14)‡	234 (21)§	263 (19)¶
CNS	26 (12)	153 (13)	179 (13)
<i>Enterococcus</i> spp	18 (9)	150 (13)	168 (12)
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (1)	62 (6)	63 (5)
<i>Streptococcus agalactiae</i> Other streptococci	3 (2)	34 (3)	37 (3)
Gram-negative bacilli¶ <i>Coxiella burnetii</i>	11 (5)	31 (3)	42 (3)
<i>Brucella</i> spp	5 (2)	25 (2)	30 (2)
	10 (5)	16 (2)	26 (2)
	9 (4)	3 (0.3)	12 (1)
Fungi	3 (1.5)	14 (1)	17 (1)
HACEK group#	2 (1.0)	15 (1)	17 (1)
Others	7 (3)	43 (4)	50 (4)
Polymicrobial	9 (4)	21 (2)	30 (2)
Unknown cause	23 (11)	107 (9)	130 (10)
Neurological complications			
Ischemic complications	59 (28)	282 (25)	340 (25)
Moderate-severe complication	32 (15)	160 (14)	192 (14)
Small complication	10 (5)	44 (4)	54 (4)
Cerebral hemorrhage	22 (11)	116 (10)	138 (10)
Encephalopathy	15 (7)*	45 (4)	60 (5)
Meningitis	9 (4)	60 (7)	69 (5)
Brain abscesses	2 (1)	15 (1)	17 (1)
Cardiac surgery	1	1	2
Early mortality	66 (32)	457 (40)*	523 (39)
One-year related mortality**	50 (24)	351 (31)*	401 (30)
	57 (31)	381 (34)	438 (32)

All values are n (%), unless otherwise specified. CNS indicates coagulase-negative staphylococci; HACEK, *Haemophilus (Haemophilus parainfluenzae)*, *Aggregatibacter (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus)*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella (Kingella kingae)*; IE, infective endocarditis; IQR, interquartile range; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; and VGS, *viridans* group streptococci.

* $P < 0.05$ when the 2 periods were compared.

† $P < 0.001$ when the 2 periods were compared.

‡MRSA 19 (7.7%).

§MRSA 1 (3.4%)

¶MRSA 18 (8.3%).

¶]Gram-negative bacilli other than HACEK group.

#HACEK group included.

**Forty patients did not complete 1 year of follow-up: 17 (8%) patients in the first period and 23 (2%) in the second period.

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factors for Neurological Complications in Patients With Infective Endocarditis

	Total Cohort (n=1345)	Neurological Complications (n=340)	Encephalopathy Meningitis (n=86)	Ischemic Complication (n=192)	Small Ischemic Complication (n=138)	Moderate-Severe Ischemic Complication (n=54)	Cerebral Hemorrhage (n=60)
Period							
1984–1995	208 (15)	59 (28)	11 (5)	32 (15)	22 (11)	10 (5)	15 (7)
1996–2009	1137 (85)	281 (25)	75 (7)	160 (14)	116 (10)	44 (4)	45 (4)*
Sex							
Male	911 (67)	234 (26)	57 (6)	137 (15)	92 (10)	45 (5)*	39 (4)
Female	434 (33)	106 (24)	29 (7)	55 (12)	46 (10)	9 (2)	21 (5)
Age, y							
<70	927 (69)	251 (27)	60 (7)	138 (15)	97 (11)	41 (4)	51 (5)
≥70	418 (31)	89 (21)*	26 (6)	54 (13)	41 (10)	13 (3)	9 (2)†
Charlson index, median (range)	2 (0–11)	2 (0–11)	2 (0–9)	1 (0–9)	2 (0–11)	0 (0–8)	1.5 (0–6)
Valve							
Native valve	1020 (76)	261 (26)	71 (7)	145 (14)	102 (10)	43 (4)	43 (4)
Prosthetic valve	325 (24)	79 (24)	15 (5)	47 (14)	36 (11)	11 (3)	17 (5)
Mechanical	230 (17)	63 (27)*	10 (4)	38 (16)	29 (13)	9 (4)	15 (6)
Biological	95 (7)	16 (17)	5 (5)	9 (9)	7 (7)	2 (2)	2 (2)
Affected valve							
Mitral	559 (41)	166 (30)†	39 (7)	94 (17)*	66 (12)	28 (5)*	33 (6)*
Aortic	628 (47)	136 (22)	39 (6)	75 (12)	57 (9)	18 (3)	20 (3)
Aortic and mitral	158 (12)	38 (24)	8 (5)	23 (15)	15 (9)	8 (5)	7 (4)
Causal agent							
VGS	280 (21)	53 (19)	6 (2)	35 (13)	30 (11)	5 (2)	13 (5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	263 (20)	114 (43)†	42 (16)†	52 (20)†	33 (12)	19 (7)†	18 (7)*
CNS	179 (13)	38 (21)	6 (3)	27 (15)	19 (11)	8 (4)	5 (3)
<i>Enterococcus spp</i>	168 (12)	33 (20)	6 (4)	18 (11)	15 (9)	3 (2)	9 (6)
Anticoagulant therapy							
Yes	241 (18)	77 (32)†	11 (5)	44 (18)	29 (12)	15 (6)	22 (9)†
No	1104 (82)	263 (24)	75 (7)	148 (13)	109 (10)	39 (3)	38 (3)
Vegetation size, mm‡							
No vegetation	352 (26)	79 (22)	18 (5)	43 (12)	33 (8)	10 (3)	18 (5)
<10	669 (50)	160 (19)	41 (6)	89 (13)	61 (9)	28 (4)	30 (4)
≥10	447 (33)	121 (27)	26 (6)	74 (17)	51 (11)	23 (5)	19 (4)
≥20	133 (10)	36 (27)	10 (7)	19 (14)	10 (7)	9 (7)	5 (4)
≥30	24 (2)	12 (50)†	1 (4)	7 (30)*	5 (21)	2 (8)	3 (12)*
Cardiac surgery							
Yes	523 (39)	109 (21)†	23 (5)*	71 (14)	54 (10)	17 (4)	15 (3)†
No	822 (61)	231 (28)	63 (8)	121 (15)	84 (10)	37 (5)	45 (5)

All values are n (%), unless otherwise specified. CNS indicates coagulase-negative staphylococci; and VSG, *viridans* group streptococci.

* $P<0.05$, † $P<0.001$.

‡Median mitral valve vegetation size: 1 cm (25th percentile, 1; 75th percentile, 2). Median aortic valve vegetation size: 1 cm (25th percentile, 0; 75th percentile, 2); $P<0.001$. When mitral valve was affected, 204 (41%) of 497 vegetations measured >1 cm vs 176 (31.7%) of 573 with aortic valve involvement ($P<0.001$).

of treatment, with a subsequent gradual decrease during the following weeks: 32 episodes in the second week, 9 in the third, and only 5 episodes after 4 weeks of treatment. After 1 week of appropriate antimicrobial treatment, the incidence of neurological complications showed a marked decrease

(4% of the total cohort), although this reduction was lower for hemorrhagic events (Figure 1A). The decrease was similar in IE caused by streptococci and staphylococci, but was less evident in cases caused by enterococci or unknown causes (Table 4). Vegetations >1 cm were also associated with a less

Table 3. Unadjusted and Adjusted Multivariable Analysis of HR of Risk Factors Associated With Neurological Complications in Patients With Infective Endocarditis

Neurological Complications	Unadjusted HR (95% CI)	P Value	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Global neurological complications				
Elderly (age ≥70 y)	0.87 (0.68–1.11)	0.22		
Aortic valve	1		1	
Mitral valve	1.16 (0.90–1.48)	0.25	1.29 (1.02–1.61)	0.03
Aortic and mitral valve	0.94 (0.61–1.42)	0.94	1.00 (0.70–1.44)	0.99
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.43 (1.94–3.05)	<0.001	2.47 (1.94–3.15)	<0.001
Anticoagulant therapy Vegetation	1.19 (0.92–1.54)	0.184	1.31 (1.00–1.72)	0.048
≥30 mm Encephalopathy/ meningitis <i>Staphylococcus aureus</i>	2.29 (1.28–4.07)	0.005	1.91 (1.07–3.43)	0.029
Ischemic complications	4.50 (2.94–6.88)	<0.001	4.34 (2.84–6.64)	<0.001
Aortic valve				
Mitral valve	1			
Aortic and mitral valve	1.33 (0.98–1.80)	0.069		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.13 (0.71–1.81)	0.604		
Vegetation ≥30 mm	1.81 (1.32–2.49)	<0.001	1.77 (1.27–2.48)	0.001
Cerebral hemorrhage	2.25 (1.05–4.79)	0.036	2.02 (1.09–4.30)	0.007
Period 1996–2009				
Elderly (age ≥70 y)	0.71 (0.39–1.28)	0.253	0.55 (0.27–1.07)	0.079
Aortic valve	0.45 (0.22–0.91)	0.026	0.36 (0.16–0.83)	0.014
Mitral valve	1			
Aortic and mitral valve	1.73 (0.99–3.02)	0.054		
Anticoagulant therapy	1.24 (0.52–2.95)	0.62		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.26 (1.33–3.84)	0.002	2.71 (1.54–4.76)	0.001
Vegetation ≥30 mm	2.27 (1.22–4.25)	0.01	2.35 (1.30–4.23)	0.005
	3.49 (0.97–12.64)	0.056	2.93 (0.91–9.49)	0.073

CI indicates confidence interval; and HR, hazard ratio.

pronounced risk decrease after treatment, and in those with diameters ≥3 cm, the incidence of embolic events after the first week of treatment remained very high (20%). In patients whose anticoagulant therapy was maintained, the risk reduction was also less marked because of the greater number of hemorrhagic events (10/19 versus 9/31; $P=0.06$), with no reduction in the rate of ischemic events.

Risk Factors for Mortality

Early mortality in the cohort was 30% ($n=401$); no differences were observed between patients who underwent surgery (31%) and those receiving medical treatment (29%) alone. The causes of death were ventricular failure ($n=179$; 45%), sepsis ($n=93$; 23%), vascular neurological event ($n=40$; 10%), and others ($n=89$; 22%), mostly related to complications in the postoperative period ($n=42$; 47%).

Neurological complications had a negative impact on the outcome. In patients who experienced a neurological event, early mortality was 45% compared with 24% in patients who did not have this complication (HR, 1.58; 95% CI, 1.23–2.02; $P<0.001$). Nonetheless, only cerebral hemorrhage and moderate-severe ischemic events were independently associated with mortality in the adjusted multivariable analysis (Table 5).

The other independent risk factors associated with early mortality were septic shock (HR, 2.24; 95% CI, 1.69–2.95), heart failure (HR, 2.35; 95% CI, 1.80–3.07), *S aureus* (HR, 2.25; 95% CI, 1.72–2.94) or coagulase-negative staphylococcus as the cause of IE (HR, 2.05; 95% CI, 1.50–2.60), early prosthetic valve IE (HR, 1.58; 95% CI, 1.16–2.15), acute renal failure (HR, 1.65; 95% CI, 1.30–2.10), age ≥70 years (HR, 1.57; 95% CI, 1.23–2.01), late prosthetic valve IE (HR, 1.49; 95% CI, 1.07–2.08), and Charlson comorbidity index score (HR, 1.06; 95% CI, 1.01–1.12).

Forty patients (3%) were lost to late follow-up. Death because of late complications related to the IE episode occurred in 37 patients (26 with left ventricular failure, 8 deferred cardiac surgery, and 3 neurological sequelae), 36 patients died of causes unrelated to IE (10 neoplasms, 14 advanced chronic diseases, 7 other infections, 1 upper gastrointestinal tract hemorrhage, and 1 road traffic accident), and in 3 patients, the cause was unknown.

Surgery and Neurological Complications

Surgery was indicated in 710 patients (53%) but was performed in only 523 patients (39%). A smaller percentage of patients with neurological complications underwent surgery

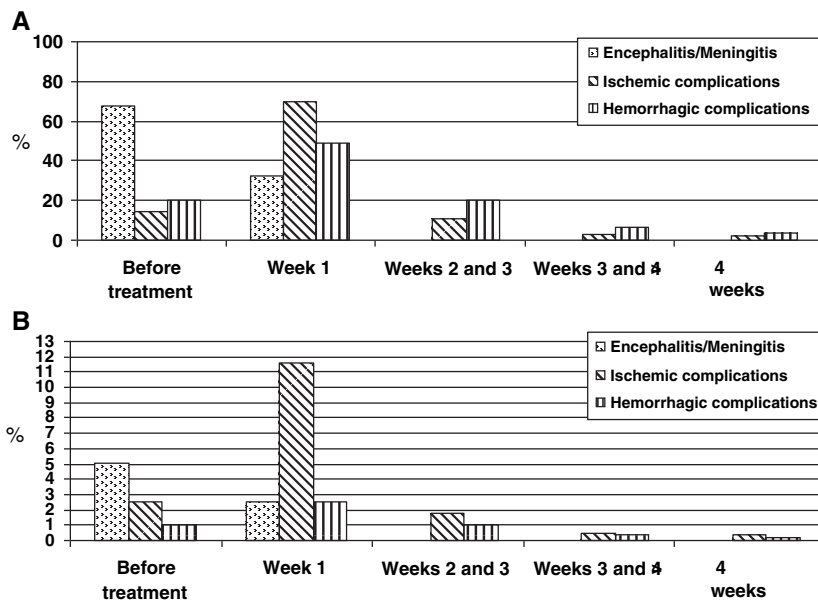


Figure 1. A, Percentage of each neurological complication occurring in patients with these events (n=340) relative to the start of antibiotic treatment. **B**, Percentage of each neurological complication in the total cohort (n=1345) of patients with infective endocarditis relative to the start of antibiotic treatment.

(109/340, 32%) than patients without these complications (414/1005, 41%; $P<0.01$). Sixty-two patients with neurological complications (18%) had an indication for surgery but were not operated on because of deteriorated neurological status or unacceptable operative risk versus 114 patients without these complications (11%; $P<0.01$).

Only 12 (20%) of 60 patients with cerebral hemorrhage underwent surgery, and mortality was high when the procedure was performed within the first 2 weeks (3 of 4 cases), in the third week (2 of 3 cases), and 21 days after the neurological event (2 of 5 cases). Of note, 4 of these 7 deaths were related to new severe bleeding after cardiac surgery. The percentage of new bleeds postoperatively was 50% (2 of 4 cases) in surgery performed in the first 2 weeks, 33% (1 of 3 cases) in surgery in the third week, and 20% (1 of 5 cases) in surgery performed 21 days after the neurological event (Figure 2; Table 6).

Fifteen (28%) of 54 patients with moderate-severe ischemic lesions also underwent surgery, 5 of them within 2 weeks of the neurological event (2 deaths) and 10 after 2 weeks (2 deaths). Two of these 4 deaths were related to new cerebral bleeding. Thirty-eight patients (70%) who had small ischemic complications and underwent surgery in the first 2 weeks showed higher mortality than those with no neurological events (18/38 [47%] versus 77/257 [30%]; $P=0.032$), but higher mortality was also observed when surgery was performed after 2 weeks (8/16 [50% mortality]; Figure 2B). The percentage of bleeding events and exacerbation of neurological symptoms in this group was 11% in the first week, 10% in the second, and 27% in the third week; there were no cases after 21 days (Table 6). Of note, 8 (2%) of 393 patients who underwent surgery with no apparent neurological complications experienced a cranial hemorrhage in the postoperative period; 6 of them had been operated on within 14 days after the diagnosis.

Discussion

This observational study describes the incidence of neurological complications in a large, well-defined multicenter cohort

of left-sided IE patients, analyzes the risk factors for developing these complications, and describes the effect on them of antimicrobial treatment and anticoagulant therapy. In addition, the outcome of early surgery in these patients was investigated to assess the risk of new time-dependent neurological damage. The traditional therapy for IE concentrates on bacteriological cure of the infected heart valve and surgical correction of hemodynamic decompensation. Neurological complications are a common and often salient feature of IE,¹⁻⁵ and the advent of CT and magnetic resonance imaging enables a more reliable clinical assessment of stroke syndromes. However, there are few available data about the risk of recurrent stroke, the best approach with regard to anticoagulant therapy, or the consequences of early surgery.

The overall frequency of neurological complications in the present study cohort was 25%, and 19% were vascular events, in keeping with the results from other large cohorts.^{8,19} In the present series, the majority of cases were first attended in referral centers, but patients transferred from other institutions were also included. The percentage of complicated cases may have been somewhat overrepresented, with patients from community hospitals accounting for 23% of the total. Nonetheless, other multicenter studies only include cases from referral centers; hence, it is likely that the present series better reflects the overall clinical reality of this patient population.

We found that the percentage of neurological complications did not change substantially between the 2 periods studied except for hemorrhagic complications, which showed a decrease in more recent years, which contrasted with the increase in patient age. Older patients in the present study had lower rates of these events, as has been reported previously,^{8,20} but the cause of this reduction is not fully understood. Use of antiplatelet therapy^{21,22} (often prescribed in elderly patients), a hypothetical decline in hemostatic function, and smaller size of vegetations in this population are some of the proposed reasons,³ but it is also possible that these events are simply

Table 4. Changes in the Frequency of Vascular Neurological Complications Over Time in Patients With Infective Endocarditis

Type of neurological complication	Antibiotic Therapy ≤7 d (n=162)*	Antibiotic Therapy >7 d (n=49)†	Standardized Risk Differences (95% CI), %‡
Ischemic	133/1216 (10.9)	30/1083 (2.8)	-74.7 (-75.7,
Hemorrhagic	29/1216 (2.4)	19/1187 (1.6)	-73.7)-32.9 (-33.6,
Valve affected			-32.2)
Mitral	76/499 (15.2)	30/423 (7.1)	-53.4 (-55.9, -51.0)
Aortic	69/574 (12.2)	13/495 (2.6)	-78.5 (-80.0,
Aortic and mitral	17/143 (19.0)	6/126 (4.8)	-77.1)-59.9 (-63.7,
Causal agent			-56.2)
VGS	30/263 (11.4)	6/233 (2.6)	-77.4 (-79.5, -75.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	53/221 (25.0)	10/159 (6.3)	-74.8 (-78.7, -71.0)
CNS	21/167 (12.6)	5/146 (3.4)	-72.8 (-75.8, -69.7)
<i>Enterococcus</i> spp	14/159 (8.8)	10/145 (6.9)	-21.7 (-25.8, -17.5)
Others	33/295 (11.2)	10/262 (3.8)	-65.9 (-67.0, -64.2)
Unknown cause	11/120 (9.2)	8/109 (7.3)	-19.9 (-24.9, -15.0)
Anticoagulant treatment			
Yes	40/241 (16.5)	18/202 (8.9)	-43.1 (-47.2,
No	122/974 (12.5)	31/852 (3.6)	-39.0)-71.9 (-73.1,
Vegetation size, mm			-70.6)
No vegetation	37/321 (11.5)	11/284 (3.9)	-66.4 (-68.7, -64.1)
<10	82/611 (13.4)	20/529 (3.8)	-71.8 (-73.5, -70.2)
≥10	53/404 (13.1)	25/351 (7.1)	-45.7 (-48.4, -43.0)
≥20	15/118 (12.7)	6/103 (5.8)	-54.2 (-58.8, -49.6)
≥30	7/22 (31.8)	3/15 (20.0)	-37.1 (-58.4, -15.9)

Values are n/N (%), except for standardized risk differences. CI indicates confidence interval; CNS, coagulase-negative staphylococci; NC, neurological complications; and VSG, *viridans* group streptococci.

*Patients with meningitis, encephalitis, and brain abscesses were excluded. Patients with NC before admission or during the first week of antimicrobial treatment were excluded.

†Patients who developed NC after 1 week of appropriate antimicrobial treatment.

‡Standardized risk differences=(risk of NC with 1 week of appropriate antibiotic treatment minus risk of NC during the first 1 week of appropriate antibiotic treatment)/risk of NC during the first 1 week of appropriate antibiotic treatment.

underdiagnosed in this population because of mild clinical signs and symptoms.

Mitral valve involvement and vegetation size have been considered important predictors of stroke in several studies,^{3,8,10,23-26} whereas others have not confirmed this observation.²⁷⁻³⁰ Some authors have emphasized the importance of vegetations only when other factors are present, such as large size, mitral valve location, and *S aureus* as the cause of IE.^{27,30} In the present cohort, mitral endocarditis was a mild risk factor for a greater rate of ischemic complications, and vegetation size showed a significant association, but only in relation to larger diameters. Therefore, we believe that the real prognostic influence of vegetation size and location on the development of embolic events may be outweighed by other factors that appear to be more important, such as the causal microorganism. *Staphylococcus aureus* as the causal microorganism was the most important risk factor for all neurological complications in the present study, and its impact was 2 to 3 times higher than that of other causative agents.

Appropriate antimicrobial treatment considerably decreased the embolism rate after 1 week, and this effect was

observed with all the microorganisms implicated, as has been reported previously.^{10,31} The comparatively smaller reduction seen in the present study in relation to enterococci or unknown causes likely reflects the difficulty to obtain a bactericidal activity with the antimicrobial treatment used in these 2 scenarios. Nonetheless, even in the best microbiological context, in patients with very large vegetations (≥3 cm diameter), the risk of developing a neurological complication after 1 week of medical therapy remained very high. This fact should be borne in mind when making important clinical decisions, such as the need for an early surgical intervention. Prompt surgery to prevent embolic events based on a vegetation size >1 cm was proposed in early echocardiographic studies,³² but greater percentages of relapse and prosthesis dehiscence after surgery when antimicrobial treatment has not been completed remain a concern. In this regard, 2 recent studies have demonstrated that early surgery effectively decreases systemic embolism without increasing the IE relapse rate or prosthetic valve-related problems compared with conventional treatment.^{33,34}

Not all neurological complications had a negative impact on the outcome, and this could explain in part the contradictory

Table 5. Unadjusted and Adjusted Multivariable Analyses of Risk Factors Related to Early Mortality

	Total Cohort (n=1345)	Survivors (n=944)	Nonsurvivors (n=401)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Period					
1984–1995	208 (15)	158 (76)	50 (24)	1	1
1996–2007	1137 (85)	786 (69)	351 (31)*	1.42 (1.05–1.91)*	1.01 (0.73–1.41)
Sex					
Male	911 (67)	649 (71)	262 (29)	1	
Female	434 (33)	295 (68)	139 (32)	1.16 (0.91–1.37)	
Charlson Index, median (range)	2 (0–11)	1 (0–10)	3 (0–11)†	1.12 (1.08–1.16)†	1.06 (1.01–1.12)†
Age, y					
<70	927 (69)	699 (75)	228 (25)		
≥70	418 (31)	245 (59)	173 (41)†	1.83 (1.50–2.23)†	1.57 (1.23–2.01)†
Valve					
Native valve					
Prosthetic	1020 (76)	750 (74)	270 (26)	1	1
Early IE	325 (24)	194 (60)	111 (40)†		
Late IE	128 (39)	63 (49)	65 (51)†	2.17 (1.65–2.85)†	1.58 (1.16–2.15)†
Prosthesis					
Mechanical	197 (61)	131 (66)	66 (33)	1.36 (1.04–1.78)*	1.49 (1.07–2.08)†
Biological					
Affected valve	230 (17)	150 (65)	80 (35)	1	
Aortic	95 (7)	64 (68)	31 (32)	1.20 (0.83–1.74)	
Mitral					
Aortic and mitral	628 (47)	456 (73)	172 (27)	1	
Causal agents	559 (41)	388 (69)	171 (31)	1.10 (0.89–1.36)	
VGS	158 (12)	100 (63)	58 (37)*	1.31 (0.97–1.77)	
<i>Staphylococcus aureus</i>					
CNS	280 (21)	241 (86)	39 (14)†	0.38 (0.28–0.54)†	
<i>Enterococcus</i> spp	263 (20)	137 (52)	126 (48)†	2.28 (1.85–2.82)†	2.25 (1.72–2.94)†
Anticoagulant therapy	179 (13)	101 (56)	78 (44)†	1.70 (1.32–2.17)†	2.05 (1.50–2.60)†
Yes	168 (12)	119 (71)	49 (29)		
No					
Vegetation size, mm					
<10	241 (18)	156 (65)	85 (35)†	1.34 (1.07–1.69)†	1.21 (0.88–1.66)
≥10	669 (50)	508 (76)	161 (24)†	0.70 (0.57–0.87)†	
≥20	447 (33)	301 (67)	146 (33)†	1.29 (1.04–1.60)*	1.25 (0.99–1.57)
≥30	133 (10)	85 (64)	48/133 (36)*	1.35 (0.99–1.83)	
≥30	24 (2)	15 (63)	9 (37)	1.44 (0.74–2.87)	
Surgical intervention					
Yes	523 (39)	359 (69)	164 (31)	1.06 (0.87–1.29)	
No	822 (61)	585 (71)	237 (29)	1	
Complications					
Septic shock‡	154 (12)	41 (27)	113 (74)†	4.65 (3.72–5.80)†	2.24 (1.69–2.95)†
Acute renal failure§□ Heart failure¶	424 (32)	222 (52)	202 (48)†	2.56 (2.10–3.13)†	1.65 (1.30–2.10)†
Neurological complications	675 (51)	394 (58)	281 (42)†	2.63 (2.12–3.27)†	2.35 (1.80–3.07)†
Type of complication¶					
Encephalitis/meningitis Total	340 (25)	188 (55)	152 (45)†	2.05 (1.67–2.51)†	1.58 (1.23–2.02)†
ischemic complications	86 (6)	44 (50)	43 (50)*	2.10 (1.53–2.88)†	0.94 (0.61–1.45)
	192 (14)	114 (59)	78 (41)†	1.59 (1.24–2.03)†	1.67 (1.27–2.19)†

(Continued)

Table 5. Continued

	Total Cohort (n=1345)	Survivors (n=944)	Nonsurvivors (n=401)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Small ischemic complication	138 (10)	82 (59)	56 (41) [†]	1.42 (0.93–2.19)	
Moderate-severe ischemic complication	54 (4)	32 (59)	22 (41)	1.59 (1.19–2.10) [†]	1.63 (1.19–2.22) [†]
Cerebral hemorrhage	60 (4)	28 (47)	32 (53) [†]	2.04 (1.42–2.92) [†]	1.73 (1.10–2.71) [*]

Data in the first 3 columns are expressed as n (%). CI indicates confidence interval; CNS, coagulase-negative staphylococci; IE, infective endocarditis; NC, neurological complications; and VSG, *viridans* group streptococci.

^{*} $P < 0.05$.

[†] $P < 0.001$.

[‡]Analyzed in 1256 patients.

[§]Analyzed in 1336 patients.

^{||}Analyzed in 1328 patients.

[¶]A separate regression analysis was performed for each neurological complication.

results of several studies in which the various types of complications were not differentiated.^{4,8} Furthermore, standardized severity grading (clinical or radiological) of cerebrovascular complications is provided in very few reports.¹⁹ In the present study, only moderate-severe ischemic events, particularly cerebral hemorrhages, were significantly associated with a poorer outcome, as has been pointed by others.³⁵ Hemorrhagic complications were clearly related to *S aureus* and anticoagulant therapy, which was mainly used in patients with mechanical valves. Furthermore, patients in whom anticoagulant therapy was maintained experienced a larger number of hemorrhagic events, even after 1 week of antimicrobial therapy. On the basis of these results, we agree with the recommendations of Tornos et al,³⁶ who advise temporary discontinuation of anticoagulant therapy in cases of *S aureus* IE until the septic phase of the disease is overcome and the risk of embolization has decreased with antimicrobial therapy. Future studies are needed to further clarify this important point.

In the present study, cardiac surgery was strongly conditioned by the development of neurological complications, with a considerably lower number of

interventions in patients with neurological complications. They were present, even in patients with a clear indication for valve repair. The impact of valve surgery on the outcome in IE patients with cerebrovascular complications is a subject of debate, and there is a great deal of concern about the risk of postoperative neurological impairment when surgery is performed early after an ischemic or hemorrhagic episode. The literature contains contradictory results in this line: Some authors have found the risk of exacerbation to be low when surgery was performed within 72 hours,³⁷ whereas others have reported that the risk is highest in early surgery and gradually decreases as the delay between the neurological event and the operation increases.⁹ Because of the lack of controlled studies, recommendations are based on the results of published reports, and the generally accepted advice is to delay surgery for ≥ 2 weeks in the case of severe ischemic strokes and 4 weeks for hemorrhagic events.³⁸ The results of the present study are in line with these recommendations, although the risk of postoperative complications was low after a small ischemic event, and therefore, minor events should not be an impediment to surgical valve repair when it is necessary.

The present study has several limitations. First, brain CT scans were not routinely performed in all patients,

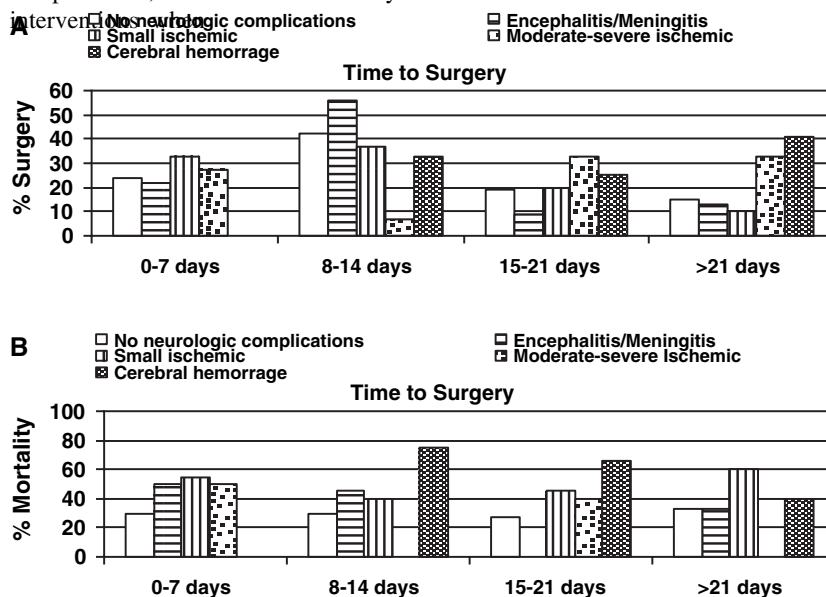


Figure 2. A, Percentage of patients undergoing cardiac surgery and timing of the procedure by type of neurological complication. **B,** Percentage of patients with each neurological complication who had a fatal outcome after cardiac surgery according to the time to surgery (only patients who had operations are included).

Table 6. Characteristics and Outcome of Patients With Valve Surgery and Neurological Complications

	Time From Event to Surgery				Total
	0–7 d	8–14 d	15–21 d	> 21	
n (%)	120 (24)	202 (40)	97 (20)	78 (16)	497*
EuroSCORE median (P25, P75)	10 (7, 13)	10 (7, 12)	9 (7, 11)	7 (5, 11)	9 (7, 12)
No neurological complications	93	164	76	60	393
Encephalitis/meningitis	5	13	2	3	23
Small ischemic complication Moderate-severe ischemic complication Cerebral hemorrhage	18 4 0	20 1 4	11 5 3	5 5 5	54 15 12
Bleeding/death of bleeding/total deaths					
No neurological complications	0/0/28	6/5/49	1/1/21	1/1/14	8/7/112
Encephalitis/meningitis	0/0/3	4/3/6	0/0/0	0/0/1	4/3/10
Small ischemic complication Moderate-severe ischemic complication Cerebral hemorrhage	2/2/10 1/1/2 0/0/0	2/1/8 0/0/0 2/2/3	3/3/5 1/1/2 1/1/2	0/0/3 0/0/0 1/1/2	7/6/26 2/2/4 4/4/7

EuroSCORE indicates European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; P25, 25th percentile; and P75, 75th percentile.

*In 26 patients, the date of surgery was not recorded.

and the true incidence of ischemic complications is likely underestimated in the present cohort. Studies using magnetic resonance imaging^{39–41} have shown that acute brain embolizations are significantly more prevalent than has been reported previously in studies based on clinical findings and CT scanning (30% of undetected events). With this taken into account, it is possible that some less symptomatic elderly patients in the present study were wrongly classified as having no neurological complications and that several patients with negative CT scans and symptoms labeled as encephalitis may have had multiple small embolisms that would have been detected with other imaging techniques. However, other reports^{19,42} have shown that small ischemic complications have no effect on the final outcome of IE (in accordance with the present findings), and therefore, the essential conclusions would not be changed. Second, because of the lengthy recruitment of this cohort (>20 years), transesophageal echocardiography was only available in the second study period, and therefore, echocardiographic reading was not centralized or blinded to clinical status. Hence, evaluation of the echocardiographic data (vegetation size) may be biased. It would not be inconceivable for an echocardiographer with knowledge of the patient's clinical course (eg, a neurological event), to unconsciously exercise bias when interpreting the severity of the echocardiographic features. Furthermore, many echocardiographic studies were performed after neurological complications had developed, and it is likely that vegetation size was larger before the embolism; however, this further supports the fact that large vegetations are a particularly important risk factor for these events. Third, this was an observational study, and some results, such as the effect of cardiac surgery on neurological complications, should be interpreted with caution. The multicenter character of the cohort implies that there may have been somewhat different approaches between the hospitals regarding aspects such as surgical treatment or the timing of surgery after the event.

Nonetheless, there were no significant differences in the operation rates or mortality between the participating hospitals with cardiac surgery departments (data not shown), and the increase in operations in the second period likely reflects the current trend toward more proactive and earlier surgery in IE.^{43,44}

Conclusions

The results of the present study may help to identify IE patients who are at an increased risk of neurological complications. The outcome in this population appears to depend on the type of event, with moderate-severe ischemic strokes and brain hemorrhage being associated with a significant excess in mortality. It is advisable to revise anticoagulant therapy in episodes associated with a high risk of neurological events, such as cases caused by *S aureus*, mitral valve involvement, and large vegetations. Despite appropriate antimicrobial treatment, which clearly reduces the rate of events after 1 week, large vegetation size should lead to consideration of an early surgical intervention. Even though valve repair may exacerbate cerebral damage after cerebrovascular events, the risk of postoperative bleeding appears to be low in cases with small ischemic strokes when surgery is performed immediately and in moderate-severe episodes when the intervention takes place after 2 weeks. In patients with cerebral hemorrhage, it may be advisable to postpone valve replacement for ≥4 weeks.

Acknowledgments

We are indebted to Dr Olaf Neth for his valuable comments and critical review of the manuscript.

Sources of Funding

This study was funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, and cofinanced by the European Development Regional Fund "A way to achieve Europe", Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

Disclosures

None.

References

- Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, Marquez M, Lomas JM, de la Torre-Lima J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón A: Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardio-vasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010;10:17.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endo-carditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463–473.
- Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for “major” embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J.* 2003;146:311–316.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160:2781–2787.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980–2004. *BMC Infect Dis.* 2007;7:78.
- Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Régnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:2046–2052.
- Chen CH, Lo MC, Hwang KL, Liu CE, Young TG. Infective endocarditis with neurologic complications: 10-year experience. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001;34:119–124.
- Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J.* 2001;142:75–80.
- Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1745–1755.
- Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH; ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086–1094.
- 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.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–383.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in Euro-pean cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:816–822.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(suppl A):6A–13A.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644–1655.
- Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, Reguera JM, Noureddine M, de la Torre J, de Alarcón A; Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1683–1690.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos 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.
- Atkinson AC. A note on the generalized information criterion for choice of a model. *Biometrika.* 1980;67:413–418.
- Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahimi A, Nadjji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007;28:1155–1161.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konečný P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattévin P, Miró JM, van der Meer JT, Utili R; International Collaboration on Endocarditis Pro-spective 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.
- Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1180–1186.
- Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D; Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *Am Coll Cardiol.* 2003;42:775–780.
- Buda AJ, Zotz RJ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J.* 1986;112:1291–1296.
- Stafford WJ, Petch J, Radford DJ. Vegetations in infective endocarditis: clinical relevance and diagnosis by cross sectional echocardiography. *Br Heart J.* 1985;53:310–313.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1069–1076.
- Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:562–568.
- Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke.* 1990;21:695–700.
- Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology.* 1989;39(pt 1):173–178.
- Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Talierecio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med.* 1991;114:635–640.
- Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis: Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol.* 1994;74:799–801.
- Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489–1495.
- Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:631–638.
- Kim DH, Kang DH, Lee MZ, Yun SC, Kim YJ, Song JM, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation.* 2010;122(suppl):S17–S22.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012;366:2466–2473.
- Parrino PE, Kron IL, Ross SD, Shockey KS, Kron AM, Towler MA, Tribble CG. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg.* 1999;67:59–64.
- Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1999;159:473–475.

37. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:703–711.
38. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhäupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol.* 2004;251:1220–1226.
39. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the Evaluation by MRI of the Brains of Patients With Left-Sided Intracardiac Solid Masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation.* 2009;120:585–591.
40. Duval X, Papastamopoulos V, Longuet P, Benoit C, Perronne C, Leport C, Vildé JL. Definite streptococcus bovis endocarditis: characteristics in 20 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:3–10.
41. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23–30.
42. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W, Laufer G, Müller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke.* 2006;37:2094–2099.
43. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Pappas P, Anstrom KJ, Stafford JA, Eykyn S, Habib G, Mestres CA, Wang A; International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) Study Group Investigators. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J.* 2005;150:1092–1098.
44. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 2003;290:3207–3214.

CLINICAL PERSPECTIVE

This observational study describes the incidence of neurological complications in a large, well-defined multicenter cohort of left-sided infective endocarditis. The risk factors for developing these events were analyzed carefully, and the influence of antimicrobial treatment and anticoagulant therapy in this scenario was considered. In addition, the results of early surgical intervention in this context were evaluated to assess the risk of new neurological damage that was time dependent. In the present study, vegetation size ≥ 3 cm, *Staphylococcus aureus* as the causative microorganism, and involvement of the mitral valve were risk factors related to the development of neurological complications; conversely, antimicrobial treatment reduced their incidence. Moderate to severe ischemic strokes and brain hemorrhages were associated with a significantly worse prognosis, and maintenance of anticoagulant therapy was associated with a higher incidence of hemorrhagic events. Finally, a higher mortality was observed when valvular surgery was performed within 4 weeks of a brain hemorrhage. The conclusion is that early and appropriate antimicrobial treatment is critical to avoid neurological complications in infective endocarditis and that a temporary withdrawal of anticoagulant therapy should be considered. Valvular surgery should be deferred when hemorrhage is present.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Left-sided infective endocarditis in patients with liver cirrhosis

J. Ruiz-Morales ^{a,*}, R. Ivanova-Georgieva ^b,
N. Fernández-Hidalgo ^c, E. García-Cabrera ^d, Jose M. Miró ^e,
P. Muñoz ^f, B. Almirante ^c, A. Plata-Ciésar ^g,
V. González-Ramallo ^h, J. Gálvez-Acebal ⁱ, M.C. Fariñas ^j,
J.M. Bravo-Ferrer ^k, M.A. Goenaga-Sánchez ^l,
C. Hidalgo-Tenorio ^m, J. Goikoetxea-Agirre ⁿ,
A. de Alarcón-González ^{d,**}, and the Spanish Collaboration on
Endocarditis Group-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis
en España (GAMES) ^o, and the Spanish Network for Research in
Infectious Diseases (REIPI)

^a UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

^c Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^d UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^e Hospital Clínic – IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^f Servicio de Microbiología y Enfermedades infecciosas, H. Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Abbreviations: CNS, Coagulase-negative Staphylococcal; DD, diastolic dysfunction; EF, ejection fraction; LsIE, left-sided infective endocarditis; LC, liver cirrhosis; SA, *Staphylococcus aureus*; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography.

* Corresponding author. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Campus Teatinos s/n. 29010, Málaga, Spain (Infectious Diseases, Microbiology Clinical Unit and Preventive Medicine, University Hospital Virgen de la Victoria, 29010, Malaga, Spain).

** Corresponding author. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot, s/n, 41013, Sevilla, Spain. Tel.: +34 955 01 20 00.

E-mail addresses: mjruizm@gmail.com (J. Ruiz-Morales), drradabg@yahoo.com, rivang2012@gmail.com (R. Ivanova-Georgieva), nufernan@gmail.com (N. Fernández-Hidalgo), emiliogcabrera@gmail.com (E. García-Cabrera), jmmiro@ub.edu (J.M. Miró), pmunoz@micro.hggm.es (P. Muñoz), benitoalmirante@gmail.com (B. Almirante), nonispc@hotmail.com (A. Plata-Ciésar), vgramallo@orange.es (V. González-Ramallo), jga@us.es (J. Gálvez-Acebal), mcfarinashumv.es (M.C. Fariñas), josem.bravoferrer.acosta@hotmail.com (J.M. Bravo-Ferrer), goenagasanchez@gmail.com (M.A. Goenaga-Sánchez), chidalgo77@gmail.com (C. Hidalgo-Tenorio), anejosune.goikoetxeaagirre@osakidetza.net (J. Goikoetxea-Agirre), aa2406ge@yahoo.es, aristidesdealarcon@gmail.com (A. de Alarcón-González).

o See Appendix 1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.09.005>

0163-4453/© 2015 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

^g UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital General Universitario, Málaga, Spain

^h Unidad de Hospitalización a Domicilio, H. Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

ⁱ UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

^j Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander, Spain

^k Servicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña, Spain

^l Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donosti, San Sebastián, Spain

^m Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

ⁿ Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain

Accepted 7 September 2015

Available online ■ ■ ■

KEYWORDS

Liver cirrhosis;
Left-sided infectious
endocarditis;
Risk stratification;
Prognostic;
Surgery

Summary Objective: To evaluate the course of left-sided infective endocarditis (LsIE) in patients with liver cirrhosis (LC) analyzing its influence on mortality and the impact of surgery. **Methods:** Prospective cohort study, conducted from 1984 to 2013 in 26 Spanish hospitals.

Results: A total of 3.136 patients with LsIE were enrolled and 308 had LC: 151 Child–Pugh A, 103 B, 34 C and 20 were excluded because of unknown stage. Mortality was significantly higher in the patients with LsIE and LC (42.5% vs. 28.4%; $p < 0.01$) and this condition was in general an independent worse factor for outcome (HR 1.51, 95% CI: 1.23–1.85; $p < 0.001$). However, patients in stage A had similar mortality to patients without cirrhosis (31.8% vs. 28.4% $p = \text{NS}$) and in this stage heart surgery had a protective effect (28% in operated patients vs. 60% in non-operated when it was indicated). Mortality was significantly higher in stages B (52.4%) and C (52.9%) and the prognosis was better for patients in stage B who underwent surgery immediately (mortality 50%) compared to those where surgery was delayed (58%) or not performed (74%). Only one patient in stage C underwent surgery.

Conclusions: Patients with liver cirrhosis and infective endocarditis have a poorer prognosis only in stages B and C. Early surgery must be performed in stages A and although in selected patients in stage B when indicated.

© 2015 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Cirrhotic patients, particularly those with advanced disease, have leukocyte dysfunction and phagocytic defects that make them prone to focal and systemic bacterial infections^{1,2} that can affect their prognosis. These infections frequently produce bacteremias which can develop to endocarditis, but to date, the incidence and prognostic implications of left-sided infective endocarditis (LsIE) in patients with liver cirrhosis (LC) is not well known.³ Prognosis and perioperative mortality in patients with LC varies depending on the functional degradation of the liver measured by the Child–Pugh scale or the MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score, that is an objective scale for predicting mortality risk in abdominal and thoracic surgery, including cardiac and aortic repair surgery.^{4–15} The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore) is generally used to estimate perioperative risk in patients undergoing cardiac surgery,^{16–18} including infective endocarditis.^{19,20} However, this scale does not consider LC a risk factor, and cardiac surgery is likely to be delayed or not performed due to the high risk that this

procedure involves for these patients (encephalopathy, bleeding, ischemic hepatic damage...).

The aim of this study was to evaluate the course of heart valve infection in cirrhotic patients and to determine the factors related with mortality. Similarly, applying scales (Child–Pugh, MELD and EuroScore), we analyze if LC and LsIE patients would benefit from heart surgery, when needed.

Methods and study design

Study population

This is a multicenter, observational, prospective study performed from 1984 to 2013 in 26 hospitals in Spain grouped in three cohorts. Consecutive adult patients

18 years) with IE were recruited and their data were analyzed. The national database GAMES²⁰ has recorded cases of IE in 25 hospitals in Spain since 2008 (24 have a Cardiac Surgery Unit). The database GAEI-SAEI²¹ has recorded cases of IE in seven hospitals of Andalusia (South

of Spain) since 1984 (five have a Cardiac Surgery Unit) and in 2008 they joined the GAMES. The database created by the Vall d'Hebron hospital (Barcelona) has recorded cases of IE since the year 2000 and is a reference hospital in cardiac surgery for Catalonia (North West of Spain).²² The three cohorts had similar characteristics, although the patients in the most recent cohort (GAMES) were older, with more comorbidities and nosocomial acquisition. However, in the three cohorts, cardiac surgery and mortality were similar (Table 1).

A common characteristic to all the participating hospitals is that the data were collected by the principal investigator at each hospital, who was expert in infectious diseases and, almost always, the attending physician.

We created a database that included the variables required for the study that were present in the respective data bases of the three cohorts. Patients with only right-sided endocarditis and/or intracardiac devices-related infection were excluded.

Role of the Funding source. This study was supported by the Spanish Ministry of Sciences and Innovation, without any role in this study.

IRB Approval. The study was authorized and approved by the Ethics Committee of the coordinating hospital.

Definitions

- Infective endocarditis was diagnosed when the modified Duke criteria were met.²³ Microbiological diagnosis was made by blood, valve cultures and/or by molecular techniques.²⁴ A transthoracic (TTE) and a transesophageal echocardiography (TEE) were performed on patients with clinical or microbiological suspicion of LsIE according to international recommendations. The same protocol was implemented for the diagnosis of valve dysfunction and intracardiac complications: abscess, vegetation, pseudoaneurysm and fistula.^{25,26}

Table 1 Principal characteristics of patients in the original databases. The differences observed are attributable to the temporary differences of each of the cohorts (described in text).

	GAMES cohort N = 1222	Andalusian cohort N = 1393	Vall d'Hebron cohort N = 521	p
Demographic data				
Median age (IQR)	70 (18)	62 (25)	67 (24)	<0.001
Sex male	829 (68.0%)	939 (67.4%)	345 (66.2%)	0.779
Comorbidity				
Charlson index (IQR)	4 (3)	1 (3)	2 (3)	<0.001
Cirrhosis	149 (12.2%)	136 (9.8%)	23 (4.4%)	0.001
Diagnosis				
Definite IE	1024 (83.8%)	1234 (88.6%)	461 (88.5%)	0.001
Valve involvement				
Aortic	1432 (45.7%)	178 (47.0%)	1254 (45.5%)	0.334
Mitral	1271 (40.5%)	158 (41.7%)	1113 (40.4%)	
Mitral–Aortic	433 (13.8%)	43 (11.3%)	390 (14.1%)	
Etiological agent				
Not isolated	113 (9.2%)	143 (10.3%)	31 (6.0%)	
<i>Streptococcus viridans</i> group	280 (22.9%)	326 (23.4%)	159 (30.5%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	267 (21.8%)	274 (19.7%)	118 (22.6%)	
CNS	181 (14.8%)	212 (15.2%)	63 (12.1%)	
<i>Enterococcus</i> spp.	181 (14.8%)	185 (13.3%)	70 (13.4%)	
Other <i>Streptococci</i>	52 (4.3%)	66 (4.7%)	27 (5.2%)	
Gram negative bacilli	37 (3.0%)	36 (2.6%)	18 (3.5%)	
<i>Coxiella burnetii</i>	9 (0.7%)	28 (4.0%)	5 (1.0%)	
Fungi	24 (2.0%)	15 (1.1%)	6 (1.2%)	
Polimicrobial	18 (1.5%)	33 (2.4%)	3 (0.6%)	
Others	60 (4.9%)	75 (5.4%)	21 (4.0%)	
IE acquisition				
Community acquired	741 (63.4%)	980 (70.4%)	741 (70.1%)	<0.001
Nosocomial HAIE	334 (28.6%)	367 (26.4%)	134 (25.7%)	
Non-nosocomial HAIE	93 (8.0%)	45 (3.2%)	22 (4.2%)	
Localization of infection				
Native	861 (70.5%)	1030 (73.9%)	393 (75.4%)	0.535
Early prosthetic	137 (11.2%)	149 (10.7%)	15 (2.9%)	
Late prosthetic	224 (18.3%)	214 (15.4%)	113 (21.7%)	
Cardiac surgery				
Cardiac surgery	557 (45.6%)	549 (39.5%)	209 (40.1%)	0.026
Outcome				
Death	359 (29.4%)	416 (29.9%)	160 (30.7%)	0.885



- Healthcare-associated IE: We considered healthcare-associated infective endocarditis (HAIE) as either episode manifesting (onset of signs and symptoms) >48 h after admission to hospital or acquired in association with a significant invasive procedure performed in the 6 months before diagnosis in the following situations: (i) during a stay and/or manipulation in a hospital setting (nosocomial HAIE); or (ii) in patients with extensive out-of-hospital contact with healthcare interventions (non-nosocomial HAIE).^{27,28} Since the etiology and clinical course of nosocomial and non-nosocomial healthcare-associated IE are similar, we considered them together for mortality analysis (HAIE).
- Comorbidity data measured by the Charlson index²⁹ were collected at admission.
- Heart failure was diagnosed according to the Framingham criteria³⁰; it was considered severe when the patient required inotropic drugs.
- Septic shock was defined according to international clinical practice guidelines.³¹
- Renal failure was defined as an absolute increase of serum creatinine level of ≥ 0.3 mg/dl or an increase of more than 150% from baseline in patients without a history of kidney disease³² or as a decrease in the glomerular filtration rate of 25% in patients with chronic kidney disease.
- Nephrotoxic treatment was considered when it included one or more drugs with a potential deleterious effect on the renal function administered for more than seven days.
- Impairment of the central nervous system was considered in case of encephalopathy meningitis, embolism, or cerebral hemorrhage confirmed by neuroimaging, cerebrospinal fluid analysis or autopsy.
- Liver cirrhosis was diagnosed by histological analysis or, in his absence, by using clinical or analytical data of liver impairment and imaging criteria (ultrasound or tomography findings compatible with cirrhosis or FibroScan >14.6 Kp). Cirrhosis functional statuses were assessed using the Child–Pugh score and MELD index at admission.
- Non-neurological bleeding includes bleeding in the thoracic or abdominal cavity.
- Multiple organ dysfunction syndrome was evaluated when two or more organs presented an altered function induced by infection, surgery or any other process during the course of LsIE.³³
- Surgery and time of surgery. The indication for cardiac surgery during hospitalization was initially determined by the principal investigator in each center in accordance with concomitant international guidelines, but the final decision, was made in agreement with the center's cardiologists and cardiac surgeons. Surgical risk was estimated using the additive EuroScore I model and was calculated for all patients in which cardiac surgery was indicated. In operated patients the value was calculated the day of intervention and, in non-operated patients, the day in which the indication was done. The cardiac surgery was considered to have been delayed when the intervention was indicated but performed after more than 48 h in case of severe heart failure or after seven days in case of progression despite the administration of an appropriate treatment.

- Mortality: Only early mortality was considered for analysis in this study, and was defined as a death that occurred during hospitalization regardless of cause (crude mortality), or within 1 month of discharge if it was related to the IE episode (i.e.: cardiac failure) or liver cirrhosis. If the cause of death during this period was unknown (i.e.: sudden death after discharge with no autopsy or insufficient information on cause), it was also considered as related.

To determine better the causes of death, mortality was attributed to IE process when it was produced by cardiac failure, septic shock produced by the etiologic microorganism of the IE, intracardiac complications and embolic events. When the reasons of death were encephalopathy, non-neurological bleeding or liver failure it was attributed to cirrhosis. Any other reasons were also attributed to the IE process.

The mortality associated with cirrhosis and LsIE was assessed according to the functional status of cirrhosis, need for heart surgery (with surgery performed or not) and surgical time.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of the cohort with LsIE. Given the duration of the study, it was divided in two periods: from 1984 to 1999 and from 2000 to 2013 to minimize potential population bias effects. Two populations were identified: patients with LsIE with LC and without LC. For the descriptive analysis, categorical variables were expressed as frequencies and percentages, whereas quantitative variables were expressed as medians and interquartile ranges. We assessed the outcomes for LC patients with LsIE vs. those for non-cirrhotic patients with LsIE. Initially, we performed a comparison among the three Child–Pugh stages and then, the comparison was made among stages A, B and C in pairs. The patients with unknown Child–Pugh score ($n = 20$) were excluded from this and other analyses. We compared the etiological agents, mortality-associated factors and cardiac surgery-associated factors. For bivariate analysis, the Chi-square test or Fisher's exact test were performed for quantitative variables according to the frequencies observed. Categorical variables were analyzed using Mann–Whitney's U test. The analysis of increased risk was performed for all factors associated with mortality by estimating the relative risk for a 95% confidence interval. A range of multivariate analyses were performed: firstly, the logistic Cox regression model was used to assess the independence of cirrhosis as a factor related with LsIE-induced mortality. All variables were used for bivariate analysis of cirrhotic and non-cirrhotic patients. Then, the impact of cardiac surgery on the final outcome was assessed according to the different stages of hepatic disease. Two logistic Cox regressions were used for each Child–Pugh stage, A and B. Populations were differentiated between patients undergoing surgery and not undergoing surgery. To perform these analyses, we used the variables found to be significant by bivariate analysis, as well as those considered clinically relevant; Freeman's rule was used

to determine the number of variables to be modeled.³⁴ Models were selected in a step-by-step descending procedure according to the likelihood ratio test. The entry and exit criteria for regression testing were 0.05 and 0.1, respectively. The HR and its 95% confidence interval were calculated. Statistical analyses assumed a bilateral alpha error of 0.05.

Results

Description of the cohort

The three databases performed from 1984 to 2013 included 3.136 episodes of LsIE that were divided in two groups for analysis: 1984–1999 and 2000–2013. Both groups had similar characteristics, although the patients in the second group were older, with more comorbidities, developed more healthcare-associated infections and underwent surgery more frequently. However, mortality was similar in both. The cohort included 308 (9.8%) patients with LsIE and LC, 36 (9.5%) from the first study period and 272 (9.9%) from the second. No significant differences were found between the two groups regarding mortality or distribution by Child–Pugh stages (Table 2).

Differences between patients with or without liver cirrhosis

When compared to non-cirrhotic patients, the patients with LC were younger, with more comorbidities, bivalvular involvement, septic shock and non-neurological bleeding. On the contrary, they developed intracardiac complications less frequently and the rate of cardiac surgery was lower (31.4% vs. 46.4%; $p < 0.01$). The microorganisms causing LsIE were similar for both groups. The overall mortality rate was higher in patients with LC as compared to non-cirrhotic patients (42.5% vs. 28.4%, $p < 0.001$) (Table 3). Multivariate analysis revealed that in LsIE, together with the classically related factors, LC was an independent mortality factor (HR = 1.51; IC: 1.23–1.85, $p = 0.001$). Early surgery performed on time proved to be protective (HR 0.74, CI 0.64 to 0.86; $p < 0.001$) (Table 4).

Causes of death and analysis of mortality factors by Child–Pugh stage

In the overall cohort, mortality was mainly related to the infective endocarditis process (62.2%) and this cause was also the higher in patients in stage A (70.8%) (Table 5).

Mortality rates in stage A were similar to that of patients without LC (32% vs. 28.4%). Bivariate analysis revealed no differences, except that those deceased in stage A were younger than non-cirrhotic patients (59 years vs. 71, $p < 0.01$). A total of 50 patients with stage A underwent surgery, of which 14 died (28%). The most frequent cause of death in stage A operated patients was septic shock (N = 8) due to *Staphylococcus aureus*. The MELD was 13 vs. 10 for living patients ($p = 0.224$) and the EuroScore 14 vs. 9 ($p = 0.001$). Finally, there were 45 patients with indication of surgery that was not performed, of which 27 died (60%).

In this group, LC was caused by HCV (N = 6), HBV (N = 4) and alcohol (N = 17). In the deceased group heart failure was higher (20 patients; $p = 0.03$), which was severe in 13 ($p = 0.003$); 17 had renal failure ($p = 0.033$); 14 septic shock ($p = 0.001$); 10 intracardiac complications; 9 central nervous system involvement, and 5 developed multiple organ dysfunction syndrome. The MELD score was 9 vs. 7 for living patients ($p = 0.579$) and EuroScore 14 vs. 9.3 for living patients ($p = 0.001$). The Cox regression revealed that mortality in operated patients was associated with *S. aureus* etiology LsIE (HR 12.65; CI 1.89–84.89, $p = 0.009$), septic shock (HR 30.6; CI 4.59–204.8, $p < 0.001$) and EuroScore (HR 1.49; CI 1.16–1.90, $p = 0.002$). As to the patients who did not undergo surgery, the Cox regression revealed that mortality was only associated with septic shock (HR 3.46; IC 1.59–7.53, $p = 0.002$).

In stages B and C mortality due to the liver cirrhosis ranges up to 42.6% (stage B) and 55.6% (stage C) although a high proportion of patients were also not operated despite surgical indication and this fact was particularly relevant in patients in stage C (77.8%) (Table 5). However, in these patients the deteriorated clinical situation was due to the decompensated cirrhosis and in their poor clinical condition was judged not suitable for surgical intervention.

In stage B overall mortality rates were very high (52.4%) either in patients without surgical indication (30% vs. 14% in non-cirrhotic patients; $p < 0.01$) and in operated patients (50% vs. 27%, $p < 0.01$). Bivariate analysis showed that the deceased patients were younger (63 years vs. 71, $p < 0.01$), with more comorbidities ($p < 0.001$) and developed healthcare-associated LsIE more frequently ($p < 0.05$). The microorganisms found were CNS ($p < 0.01$) and *Enterococcus* spp. ($p < 0.05$). Also, in this group the rate of prosthetic endocarditis was greater ($p < 0.01$), with more intracardiac complications ($p < 0.01$) and heart failure ($p < 0.01$) (Table 6). Renal failure was habitually, although differences were not significant, and the use of antimicrobial agents with potential nephrotoxic effects was common ($p < 0.020$). Neurological complications were frequent in the deceased patients as compared to non-cirrhotic patients ($p < 0.01$). The median MELD was higher for B stage compared with A (15 vs. 9, $p < 0.01$) and, in operated patients, EuroScore was higher for stage A vs. B ($p < 0.05$). Multivariate analysis of mortality in stage B revealed that only the development of heart failure before surgery, was an independent mortality factor (HR 2.54; CI 1.25–5.16; $p = 0.01$). Prosthetic valve infective endocarditis was maintained in the model, but significance was not reached (HR 1.90; CI 0.93–3.92; $p = 0.08$) and the EuroScore index was not of value as a predictive system (Tables 6 and 7).

Of the 34 patients with stage C, 18 (53%) died. Of these, 15 had surgical indication, but only one underwent surgery and died. The other 14 died of hepatorenal failure (N = 6), heart failure (N = 5) and non-neurological bleeding and multiple organ dysfunction syndrome (N = 3). These patients had more coagulase-negative staphylococcal (CNS) infections (45% vs. 38% in no LC) although differences were not significant. The Charlson index was 4.9 vs. 4 for living patients; the MELD 23 vs. 18.5 ($p = 0.446$) and the EuroScore index for patients with surgical indication was the higher of the entire cohort (Tables 6 and 7).

**Table 2** Variation of the principal characteristics depending on the period of recruitment.

	Total cohort N = 3136	1984–1999 N = 379	2000–2013 N = 2757	<i>p</i>
Data origin				
Vall d'Hebron cohort	521 (16.6%)	0	521 (18.9%)	
GAMES cohort	1222 (39.0%)	0	1222 (44.3%)	
Andalusian cohort	1392 (44.4%)	379 (100%)	1013 (36.8%)	
Demographic data				
Median age (IQR)	66 (22)	51 (28)	68 (21)	<0.001
Males	2113 (67.4%)	258 (68.1%)	1855 (67.3%)	0.773
Comorbidity				
Charlson index (IQR)	2 (3)	0 (1)	3 (4)	<0.001
Cirrhosis	308 (9.8%)	36 (9.5%)	272 (9.9%)	0.820
Diagnosis				
Definite IE	2719 (86.7%)	332 (87.6%)	2387 (86.6%)	0.595
Valve involvement				
Aortic	1432 (45.7%)	178 (47.0%)	1254 (45.5%)	0.334
Mitral	1271 (40.5%)	158 (41.7%)	1113 (40.4%)	
Mitral–Aortic	433 (13.8%)	43 (11.3%)	390 (14.1%)	
Etiological agent				
Not isolated	287 (9.2%)	43 (11.3%)	244 (8.9%)	
<i>Streptococcus viridans</i> group	765 (24.4%)	91 (24.0%)	674 (24.4%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	658 (21.0%)	65 (17.2%)	593 (21.5%)	0.050
CNS	456 (14.5%)	59 (15.6%)	397 (14.4%)	
<i>Enterococcus</i> spp.	436 (13.9%)	31 (8.2%)	405 (13.9%)	
Other <i>Streptococci</i>	145 (4.6%)	23 (6.1%)	122 (4.4%)	
Gram negative bacilli	91 (2.9%)	8 (2.1%)	83 (3.0%)	
<i>Coxiella burnetii</i>	42 (1.3%)	15 (4.0%)	27 (1.0%)	
Fungi	45 (1.4%)	6 (1.6%)	39 (1.4%)	
Polimicrobial	54 (1.7%)	12 (3.2%)	42 (1.5%)	
Others	143 (4.6%)	14 (3.7%)	129 (4.7%)	
IE acquisition				
Community-acquired IE	2085 (67.7%)	298 (78.6%)	1787 (66.2%)	<0.001
Nosocomial HAIE	835 (27.1%)	80 (21.1%)	755 (28.0%)	
Non-nosocomial HAIE	160 (5.2%)	1 (0.3%)	159 (5.9%)	
Prosthetic valve				
Native	2284 (72.8%)	285 (75.2%)	1999 (72.5%)	0.535
Early prosthetic	301 (9.6%)	34 (9.0%)	267 (9.7%)	
Late prosthetic	551 (17.6%)	60 (15.8%)	491 (17.8%)	
Cardiac surgery				
Cardiac surgery	1306 (41.7%)	138 (36.4%)	1168 (42.4%)	0.026
Outcome				
Death	934 (29.8%)	109 (28.8%)	825 (29.9%)	0.639
LC group death (N = 308)	131 (42.5%)	12 (33.3%)	119 (43.8%)	0.235
Child A death (N = 151)	48 (31.8%)	3 (17.6%)	45 (31.8%)	0.184
Child B death (N = 103)	54 (52.4%)	4 (50%)	50 (52.6%)	0.886
Child C death (N = 34)	18 (52.9%)	3 (60%)	15 (51.7%)	0.732
Unknown Child death (N = 20)	11 (55.0%)	2 (33.3%)	9 (64.3%)	0.202

Analysis of mortality associated to surgery and time of surgery

Mortality in patients with stage A who underwent surgery was similar to non-cirrhotic patients (28 vs. 27%) and the percentage of indicated but not performed surgery was slightly higher compared with non-cirrhotic patients (30% vs. 24%; *p* = NS) (Table 7).

On the other hand, mortality was higher in patients with stage B operated (B vs. non-cirrhotic, 50% vs. 27% *p* = 0.004

and stage B vs. A, 50% vs. 28%, *p* = 0.044). Sixteen of the 32 patients in stage B who underwent surgery died. Five (31%) of these patients had prosthetic valve IE. The infective endocarditis was caused by *Streptococcus viridans* in 31% of patients, CNS in 25%, *Enterococcus* spp. in 25% and *S. aureus* in 6% of patients. Renal failure was present in ten of the patients who died (62%, *p* = 0.011). Heart failure (started before surgery) was frequent 22 (69%) of which 11 (50%) were severe. Of these last, nine reported an alcohol consumption of >100 gr./day and 4 died (44%).

Table 3 Differences of the principal characteristics between no-cirrhotic and cirrhotic patients.

	No LC N = 2828	LC N = 308	<i>p</i>
Demographic data			
Median age (IQR) Males	67 (22)	60 (23)	< 0.001
Comorbidity	1881 (66.6%)	232 (75.3%)	0.002
- Charlson index (IQR)			
Diagnosis	2 (4)	4 (3)	< 0.001
- Definite IE	2454 (86.8%)	265 (86.0%)	0.718
- Possible IE	374 (13.2%)	43 (14.0%)	
Valve involvement			
- Aortic	1280 (45.3%)	152 (49.4%)	0.017
- Mitral	1168 (41.3%)	103 (33.4%)	
- Mitral–Aortic	380 (13.4%)	53 (17.2%)	
Etiology			
- <i>S. aureus</i>	232 (9.4)	76 (11.5)	0.105
- CNS	264 (9.9)	44 (9.6)	0.932
- <i>Streptococcus</i> spp.	236 (10)	7 (9.4)	0.727
Complications			
- Intracardiac complications	983 (35.2%)	86 (28.3%)	0.016
- Embolic events	652 (23.1%)	78 (25.3%)	0.371
- Renal failure	371 (13.1%)	48 (15.6%)	0.252
- Hemodialysis	113 (9.6%)	19 (14.4%)	0.071
- Septic shock	330 (11.7%)	51 (16.7%)	0.012
- Heart failure	1281 (45.7%)	141 (46.1%)	0.891
- Non-neurological bleeding	60 (2.1%)	13 (4.2%)	0.020
Neurological complications			
- Ischemic	489 (17.3%)	50 (16.2)	0.640
- Ischemic–hemorrhagic	340 (12.0%)	27 (8.8%)	0.091
- Hemorrhagic	65 (2.3%)	8 (2.6%)	0.741
- Hemorrhagic	84 (3.0%)	15 (4.9%)	0.070
IE Acquisition			
- Community acquired	1890 (68%)	196 (65.1%)	0.293
- Nosocomial HAIE	751 (27%)	84 (27.9%)	
- Non-nosocomial HAIE	139 (5%)	21 (7%)	
Native	2042 (72.2%)	252 (78.6%)	
Prosthetic valve			
- Late prosthetic	499 (17.6%)	52 (16.9%)	0.050
- Early prosthetic	287 (10.1%)	14 (4.5%)	
Cardiac surgery			
- On time surgery	1228 (43.5%)	87 (28.2%)	< 0.001
- Delayed surgery	83 (2.9%)	10 (3.2%)	0.762
Outcome			
Death	804 (28.4%)	131 (42.5%)	< 0.001

Results with statistical significance are in bold.

The mortality risk for heart failure was higher in elder patients (RR 2.58; CI: 2.20–3.34 when >70 years) and in patients undergoing delayed surgery (RR 1.99; CI: 1.21–3.27). The MELD was 15.5 vs. 14 and EuroScore 13 vs. 9 ($p = 0.126$) (Fig. 1). Despite its high mortality, as in non-cirrhotic patients, when surgery was indicated and performed without delay, survival rates increased in non-cirrhotic patients and both in stages A and B ($p = 0.001$ for non-cirrhotic; $p = 0.002$ for stage A and $p = 0.046$ for stage B) and significant differences between groups were only found between patients in B stage vs. non-cirrhotic patients because of a higher mortality in cirrhotic patients in this stage (B vs. no LC: 45% vs. 25%, $p = 0.047$).

Finally, increased to 74% when surgery was indicated and not performed (Fig. 2, Table 7). A total of 28 of the 38 patients in stage B with indication of surgery that was not performed died. The median age was 62 years and 21 presented other severe comorbidities. Seventeen patients reported being alcohol users, of which six reported to drink >100 gr./day and liver cirrhosis was induced by HCV in 10 patients. The MELD was 14 vs. 12 ($p = 0.014$). Heart failure was frequent 20 (71%), and it was the cause of death in 17 (53.5%) patients. Six patients drank >100 gr./day and all died of heart failure and eleven patients took <100 gr./day and five also died from heart failure (45%). All deceased alcohol users presented an ejection fraction

**Table 4** Prognostic factors related with mortality in LsIE. Bivariate and Cox regression analysis (N = 3.136).

	Dead N (%)	Alive N (%)	p	HR (IC 95%)	p	HRa (CI 95%)	p
Age median (IQR)	70 (18)	64 (24)	<0.001	1.02 (1.02–1.03)	<0.001	1.02 (1.01–1.02)	<0.001
Sex-Male	575 (62.6)	1525 (69.4)	<0.001	0.85 (0.73–0.98)	0.030	0.85 (0.74–0.98)	0.032
Charlson index (IQR)	3 (4)	2 (4)	<0.001	1.03 (1.00–1.06)	0.030	1.03 (1.00–1.06)	0.035
Liver cirrhosis	120 (13)	168 (7.7)	<0.001	1.51 (1.23–1.85)	<0.001	1.51 (1.23–1.85)	<0.001
Etiology							
<i>S. aureus</i>	309 (33.4)	345 (15.7)	<0.001	1.54 (1.30–1.83)	<0.001	1.55 (1.30–1.83)	<0.001
<i>Streptococcus viridans</i> group	100 (10.8)	661 (30.2)	<0.001	0.67 (0.52–0.85)	0.001	0.67 (0.53–0.85)	0.001
CNS	179 (19.4)	274 (12.5)	<0.001	1.36 (1.12–1.66)	0.002	1.36 (1.12–1.65)	0.002
IE acquisition							
- Community acquired	492 (54.1)	1578 (73.3)	<0.001	Ref	0.661		
- Nosocomial HAIE	368 (40.5)	464 (21.6)		1.01 (0.86–1.18)	0.898		
- Non-nosocomial HAIE	49 (5.4)	111 (5.2)		0.87 (0.64–1.19)	0.403		
Valvule involvement							
Aortic	378 (41.9)	1038 (47.4)	0.001	Ref	0.051	Ref	0.052
Mitral	379 (41.0)	882 (40.3)		1.00 (0.85–1.17)	0.940	1.01 (0.86–1.18)	0.938
Mitral–Aortic	158 (17.1)	271 (12.4)		1.26 (1.03–1.53)	0.022	1.26 (1.03–1.53)	0.022
Prosthetic valve							
Native	614 (66.5)	1653 (75.4)	<0.001	Ref	0.006	Ref	0.004
Early prosthetic	189 (20.5)	358 (16.3)		1.32 (1.11–1.58)	0.002	1.33 (1.11–1.58)	0.002
Late prosthetic	121 (13.1)	180 (8.2)		1.19 (0.95–1.50)	0.132	1.21 (0.97–1.50)	0.090
Complications							
Heart failure	615 (66.8)	797 (36.7)	<0.001	2.04 (1.75–2.37)	<0.001	2.04 (1.75–2.37)	<0.001
Septic shock Neurological	266 (29.0)	112 (5.9)	<0.001	2.54 (2.17–2.99)	<0.001	2.55 (2.17–2.99)	<0.001
complication Renal failure	234 (25.3)	301 (13.7)	<0.001	1.51 (1.29–1.76)	<0.001	1.51 (1.29–1.76)	<0.001
Intracardiac complications	511 (55.5)	595 (27.2)	0.001	1.33 (1.15–1.54)	<0.001	1.34 (1.15–1.55)	<0.001
Surgery							
On time surgery	359 (38.9)	948 (43.3)	0.023				
Delayed surgery	267 (28.9)	767 (35.0)	0.001	0.74 (0.63–0.87)	<0.001	0.74 (0.64–0.86)	<0.001
	92 (33.7)	181 (8.3)	0.126				

Table 5 Related LC and IE mortality by Child–Pugh stages and need of cardiac surgery (regardless of the surgical time).

	Total LC N = 308	Child – A N = 151	Child – B N = 103	Child – C N = 34	Unknown N = 20
Total deaths	131 (42.5%)	48 (31.8%)	54 (52.4%)	18 (52.9%)	11 (55.0%)
Liver cirrhosis related mortality	49 (37.4%)	14 (29.2%)	23 (42.6%)	10 (55.6%)	2 (18.2%)
Endocarditis related mortality No surgery (overall)	82 (62.2%)	34 (70.8%)	31 (57.4%)	8 (44.4%)	9 (81.8%)
	99 (75.6%)	34 (70.8%)	38 (70.3%)	17 (94.4)	10 (91.0%)
Liver cirrhosis related mortality	37 (37.4%)	11 (32.4%)	16 (42.1%)	9 (52.9%)	1 (10.0%)
Endocarditis related mortality	62 (62.6%)	23 (67.6%)	22 (57.9%)	8 (47.1%)	9 (90.0%)
- Surgery non necessary	21 (16%)	7 (14.6%)	10 (18.5%)	3 (16.6%)	1 (9.0%)
Liver cirrhosis related mortality	11 (52.4%)	3 (42.8%)	6 (60.0%)	2 (66.7%)	0
Endocarditis related mortality	10 (47.6%)	4 (57.2%)	4 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (100%)
- Surgery indicated and not performed	78 (59.5%)	27 (56%)	28 ^{a, b} (51.8%)	14 (77.8%)	9 (81.8%)
Liver cirrhosis related mortality	25 (32.0%)	7 (26%)	10 (35.7%)	7 (50.0%)	1 (11.1%)
Endocarditis related mortality	53 (68%)	20 (74%)	18 (64.3%)	7 (50.0%)	8 (88.9%)
Surgery performed	32 (24.4%)	14 (29.2%)	16 ^{a, b} (29.7%)	1 (0.6%)	1 (9.0%)
Liver cirrhosis related mortality	12 (38.5%)	3 (21.4%)	7 (43.8%)	1 (100%)	1 (100%)
Endocarditis related mortality	20 (62.5%)	11 (78.6%)	9 (56.2%)	0	

^a Child–Pugh B: Of the 38 patients with surgery indicated 28 (74%) died without undergoing surgery (Table 7). Cirrhosis related mortality: 10 (35.7%); IE related mortality: 18 (64.3%).

^b Child–Pugh B: Of the 32 patients who underwent surgery 16 died (50%) (Table 7). Cirrhosis related mortality: 7 (43.8%); IE related mortality: 9 (56.2%).

Table 6 Mortality-associated factors depending on the Child stage.

	No LC		Child—Pugh A		Child—Pugh B		Child—Pugh C	
	Total N = 2828 (%) ¹	Death* N = 804 (%) ²	Total N = 151 (%)	Death N = 48 (%)	Total N = 103 (%)	Death N = 54 (%)	Total N = 34 (%)	Death N = 18 (%)
Median age (IQR)	67 (22)	71 (17)	59 (26)	59.2 (26) ^{b, **}	63 (19)	63 (22) ^{b, **}	60 (14)	59.5 (14) ^{c, **}
Charlson index (IQR)	2 (4)	3 (4) ^{c, *}	3 (4)	3 (3) ^{a, **}	5 (3)	5 (3) ^{b, **}	4 (3)	4.5 (3) ^{c, *}
Median MELD value (IQR)	—	—	9 (6)	9 (6) ^{a, **}	14 (9)	15 (10) ^{β, **}	20.5 (10)	23 (12) ^{γ, **}
Definite IE	2454 (87)	711 (29)	128 (84)	42 (33) ^{a, *}	87 (84)	47 (54) ^{b, **}	30 (88)	15 (50) ^{c, *}
Health-care associated IE	751 (27)	325 (43)	33 (22)	16 (48)	31 (30)	20 (64) ^{b, *}	17 (50)	7 (41)
Prosthetic valve IE	785 (29)	280 (36)	40 (26)	15 (37) ^{a, **}	17 (16)	12 (71) ^{b, **}	6 (18)	3 (50)
<i>Staphylococcus aureus</i>	582 (21)	275 (47)	39 (26)	16 (41)	22 (21)	12 (54)	11 (32)	6 (54)
CNS	412 (15)	157 (38)	16 (11)	6 (37) ^{a, *}	14 (14)	11 (79) ^{b, **}	11 (32)	5 (45)
<i>Enterococcus</i> spp	388 (14)	98 (25)	18 (12)	4 (22)	21 (20)	12 (57) ^{a, *}	4 (12)	3 (75)
Intracardiac complications	983 (35)	336 (34)	47 (31)	17 (36) ^{a, *}	28 (27)	17 (61) ^{b, **}	5 (15)	3 (60) ^{c, *}
Renal failure	371 (13)	144 (39)	21 (14)	7 (33)	19 (18)	11 (58)	5 (15)	1 (20)
Septic shock	330 (12)	229 (69)	26 (17)	21 (81)	14 (14)	11 (79)	8 (24)	5 (62)
Heart failure	1280 (46)	540 (42)	67 (44)	32 (48)	56 (55)	36 (64) ^{b, **}	9 (26)	7 (78) ^{c, *}
Neurologic complications	489 (17)	205 (42)	26 (17)	14 (54)	15 (15)	11 (73) ^{b, *}	5 (18)	4 (80)
Nephrotoxic treatment	1132 (40)	309 (27)	40 (26)	16 (40)	16 (15)	9 (56) ^{b, *}	0	0
Multiple organ failure	126 (6)	126 (100)	9 (6)	9 (100)	10 (10)	10 (100)	3 (9)	3 (100)
Non-neurological bleeding	60 (2)	60 (100)	3 (3)	3 (100)	8 (8)	8 (100)	2 (6)	2 (100)
Cardiac surgery	1222 (65)	329 (27)	50 (53)	14 (28) ^{a, *}	31 (45)	15 (48) ^{b, **}	1	1 (100) ^{c, **}
Median EuroScore (IQR)	9 (5)	13 (5)	8 (6)	14 (5) ^{a, *}	9 (6)	12 (4) ^{b, *}	7.5 (4)	13 (5)

* Total percentage of death No LC 804 (28.4%) Child—Pugh A 48 (31.8%) Child—Pugh B 54 (52.4%) Child—Pugh C 18 (52.9%).

1) Percentage of patients with a factor between all patients of this group.

2) Percentage of death with a factor between the patients with this factor.

a Compared Child—Pugh A vs. Non Cirrhosis +p < 0.1.

b Compared Child—Pugh B vs. Non Cirrhosis *p < 0.05.

c Compared Child—Pugh C vs. Non Cirrhosis **p < 0.01.

α compared Child—Pugh A vs. Child—Pugh B.

β compared Child—Pugh B vs. Child—Pugh C.

χ compared Child—Pugh A vs. Child—Pugh C.



Table 7 Mortality related to carried surgery and time of surgery.

	No LC		Child–Pugh A		Child–Pugh B		Child–Pugh C	
	Total N = 2828 (%)	Death* N = 804 (%)	Total N = 151 (%)	Death N = 48 (%)	Total N = 103 (%)	Death N = 54 (%)	Total N = 34 (%)	Death N = 18 (%)
Surgery not indicated	932 (33)	137 (14)	56 (37)	7 (12) ^{α,*}	33 (32)	10 (30) ^{β,*}	14 (41)	3 (21)
Surgery indicated and performed	1227 (43)	329 (27)	50 (33)	14 (28) ^{α,*}	32 (30)	16 (50) ^{β,*}	1 (3)	1 (100)
- Without delay	978 (34)	248 (25)	37 (24)	9 (24)	20 (20)	9 (45) ^{β,*}	1 (3)	1 (100)
Median additive EuroScore (IQR)	9 (5)	13 (5)	9 (6)	14 (5) ^{α,*}	9 (5)	10 (5) ^{β,+}	–	–
MELD >15 ^α (%)	–	–	7 (28)	4 (57)	6 (37)	4 (66)	1 (100)	1 (100)
Median MELD (IQR)	–	–	11 (8)	18 (11)	14 (8)	15 (9)	23	23
- With delay	249 (9)	81 (32)	13 (9)	5 (38)	12 (12)	7 (58)	0	0
Median additive EuroScore (IQR)	10 (5)	13 (5)	9 (11)	14 (6)	11 (6)	12 (5)	–	–
MELD >15 ^β (%)	–	–	2 (22)	1 (50)	7 (58)	5 (71)	–	–
Median MELD (IQR)	–	–	9 (7)	10 (9)	15 (14)	16 (10)	–	–
Surgery indicated and not performed	669 (24)	338 (50)	45 (30)	27 (60)	38 (37)	28 (74) ^{β,**}	19 (56)	14 (74) ^{γ,*}
Median additive EuroScore (IQR)	12 (7)	14 (6)	12 (7)	14 (4) ^{α,+}	13 (6)	13 (3) ^{β,+}	14 (7)	14 (5)
MELD >15 ^β (%)	–	–	6 (17)	3 (50)	16 (47)	13 (81)	11 (85)	9 (82)
Median MELD (IQR)	–	–	9 (5)	9 (6) ^{α,**}	14 (10)	17 (14) ^{β,+}	23 (13)	23 (15) ^{γ,**}

* Total percentage of death No LC 804 (28.4%) Child–Pugh A 48 (31.8%) Child–Pugh B 54 (52.4%) Child–Pugh C 18 (52.9%).

^α MELD index was reported only for 25 patients with Child–Pugh-A and 16 patients with CP-B.

^β MELD index was reported only for 12 patients Child–Pugh-A and 12 patients CP-B.

^γ MELD index was reported only for 36 patients Child–Pugh-A and 34 patients CP-B and 13 patients CP-C.

a Child–Pugh A vs. Non Cirrhosis +p < 0.1.

b Child–Pugh B vs. Non Cirrhosis +p < 0.05.

c Child–Pugh C vs. Non Cirrhosis +p < 0.01.

^α Child–Pugh A vs. Child–Pugh B.

^β Child–Pugh B vs. Child–Pugh C.

^γ Child–Pugh A vs. Child–Pugh C.

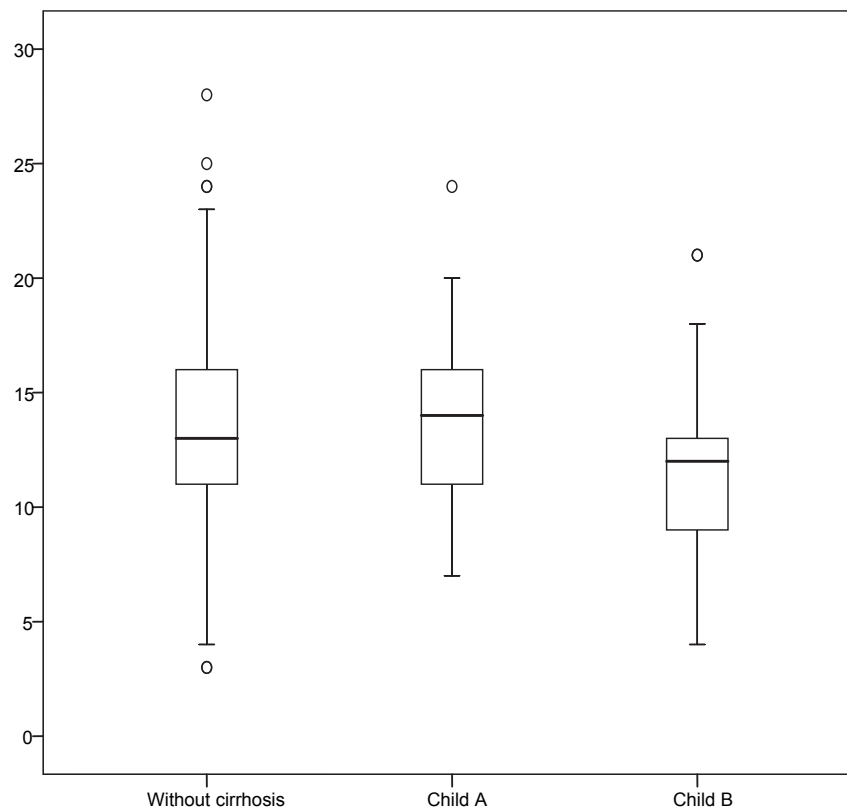


Figure 1 Patients with fatal outcome after surgery: Standard EuroScore and Child–Pugh.

(EF) >50% by TTE/TEE. Seventeen (60.4%) developed renal failure, 12 (44.4%) intracardiac complications, 11 (39%) central nervous system involvement, 6 (24%) septic shock, 4 multiple organ dysfunction syndrome and 3 non-neurological bleeding. The EuroScore was 12 vs. 10 for living patients ($p = 0.122$).

Discussion

To our knowledge, this is the largest cohort study conducted in patients with LC and LsIE. Previous studies reported smaller sample sizes and grouped left- and right-sided IE and sometimes the three LC stages indistinctly. In addition, conclusions could not be drawn concerning cardiac surgery.^{35–38} Cirrhotic patients experienced non-neurological bleeding, encephalopathy and sepsis more frequently, and surgery is many times not offered despite a hemodynamic indication due to the concern of major complications in the postoperative period and that health status will remain compromised even more after the operation because of the deterioration of liver dysfunction after a prolonged cardiopulmonary bypass. In this study cirrhotic patients with LsIE showed high mortality rates, although differences were observed when the results were analyzed by Child–Pugh stages. The response of LsIE in patients with stage A cirrhosis is similar to non-cirrhotic patients with a similar surgical outcome that was well predicted by the EuroScore. However, the prognosis worsens in more advanced stages as

has been pointed by others.^{7,39} As compared to non-cirrhotic patients with LsIE, cirrhotic patients were younger males with more nosocomial infections and, in a considerable proportion, advanced stage-LC. The main microbiological etiologies do not differ from non-cirrhotic patients with the exception of patients in stage B which presented a higher proportion of SCN isolates, probably due to a health-care acquisition as it has been reported before.³⁹ The liver plays an important part in the defense against bacterial infections and liver disease can increase susceptibility to infection. There are many different causes, such as the dysfunction of the mucosa barrier, a relative deficiency of immunoglobulins and complement components and also the dysfunction of the reticuloendothelial system. Furthermore, blood stasis and shunting through perihepatic collateral veins occur with cirrhosis and portal hypertension, encouraging the persistence of the bacteremia. In this study cirrhotic patients developed more frequently septic shock and this condition was a prognostic factor for a worse outcome in stage A in which considerable proportion of patients with indication of surgery were not operated because a deteriorated clinical status produced by the septic condition. Taking account the etiology in this report, the initial bacteremia that caused the endocarditis probably had a vascular origin in the majority of cases. Physicians must be aware of the risk of endocarditis with invasive procedures in cirrhotic patients, and maintain proper aseptic measures during the manipulation of vascular lines. Prompt diagnosis and treatment of these bacteremia may prevent

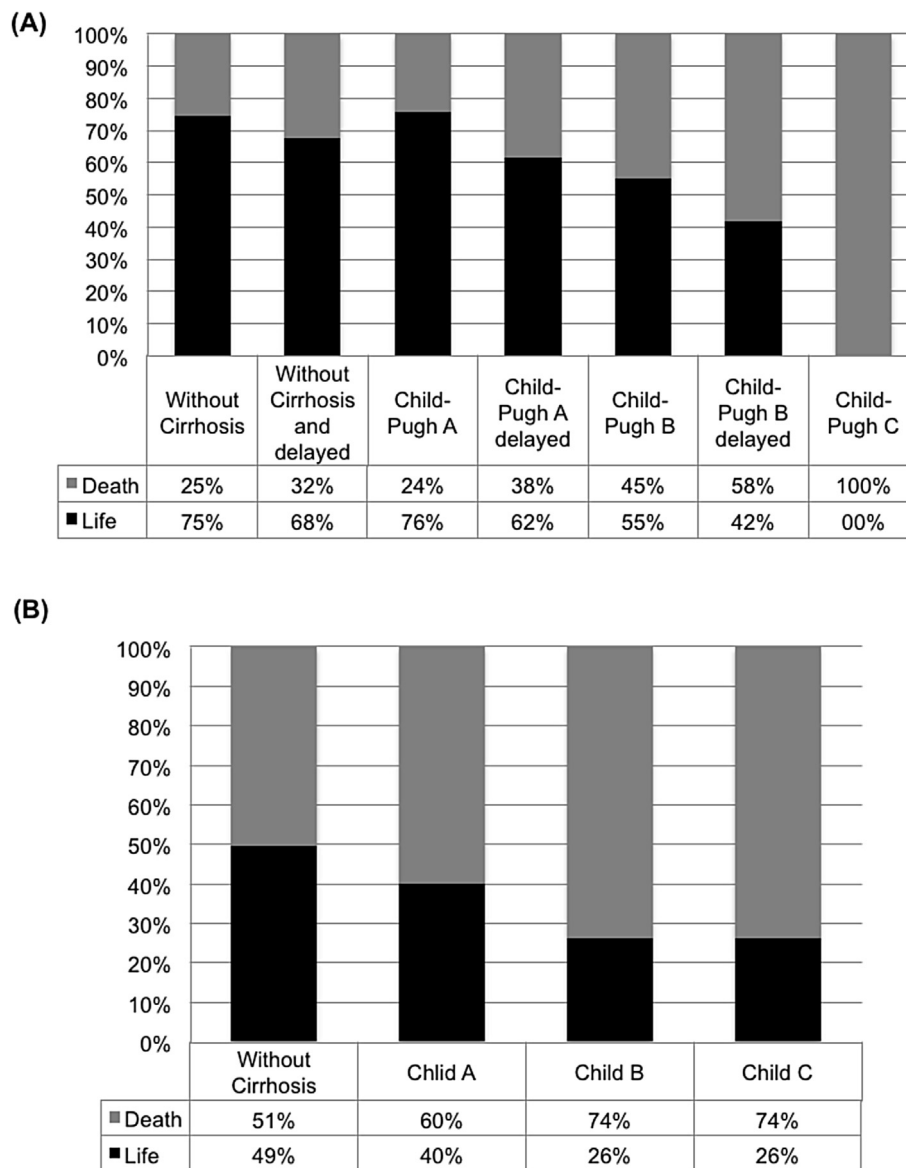


Figure 2 Relationship between surgery and mortality. (A) Surgery performed. (B) Surgery indicated and not performed.

irreversible valvular damage and this condition should always be thought of in patients with persistent positive blood cultures and previous vascular manipulation.

Mortality was very high in stage B – above 50% especially in patients undergoing delayed surgery (58%) or not undergoing any surgery at all (74%), although the rate of mortality in patients without surgical indication was also much higher compared to non-cirrhotic patients (30% vs. 14%). The development of heart failure increased the risk of death in these patients remarkably, worsening the liver cirrhosis and causing multiple organ dysfunction syndrome or digestive bleeding. In this situation, the EuroScore demonstrated no prognostic value in this study. Of special note is the subgroup of patients with alcohol-induced stage B cirrhosis who developed heart failure. Data show that the survival rate for these patients improved with surgery. However, if surgery was not performed, mortality in alcohol users rose to 100%. In these patients, TTE/TEE did not show

a worse ejection fraction (EF) or dilated cardiomyopathy. Although this study was not designed for assessing diastolic dysfunction in these cases, previous studies⁴⁰ have shown that alcohol-induced myocardial injury may lead to diastolic dysfunction (DD) without a decrease in EF. This impairs myocardial function under stress conditions such as in LsIE. In a recent study⁴¹ Nazar A et al. demonstrated that DD is associated with a Child–Pugh score of 9 (± 2) and a MELD score of 16 (± 8). These data, may explain the clinical evolution of our alcoholic patients. Furthermore, a considerable proportion of cirrhotic patients in this study developed a prosthetic valve endocarditis with a well-based indication of surgery due to intracardiac complications (valvular dehiscence, abscess, aorto-cavitary fistula...) that is going to progress without a surgical intervention. In this setting, a prompt surgical approach is critical because the more difficulty in the repair, the more prolonged time in the cardiopulmonary bypass that is a

sensitive worse prognostic factor in these patients.⁷ This fact could explain in part the worse results when the operation was delayed.

Finally, it must be noted that Enterococcal and Staphylococcal prosthetic valve infections were common in deceased patients with stage B liver cirrhosis, who generally developed intracardiac complications leading to death. Renal failure and the use of nephrotoxic drugs were more frequent in this group. This should be considered, since there are effective active protocols and drugs available against *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. with low nephrotoxic effects.^{42–46}

Patients in stage C had a poor evolution with frequent non-cardiac complications and surgery was frequently not offered despite a clear surgical indication. The risk of mortality was judged unacceptably high in patients with an advanced disease and a short-term survival.

Limitations

This study presents some limitations. Firstly, the long study period might produce a population bias, given that the characteristics of the population might have changed, or the management of the disease have improved. However, the almost total uniformity of the data obtained for both periods allowed us to perform a joint analysis and no significant differences were either found among the three cohorts. Secondly, although the Child–Pugh's classification by functional stages reduces the statistical power, the data obtained can be useful in the therapeutic decision making process. Finally, the absence of patients with stage C cirrhosis who underwent surgery prevented us from obtaining any information related to this. Nevertheless, this study provides enough data to support an interventionist approach to stage cirrhosis and highlights the importance of performing early surgery on patients with stage B cirrhosis.

Conclusions

We conclude that the course of LsIE in patients with stage A cirrhosis is very similar to that in non-cirrhotic patients and the mortality increased in patients undergoing surgery with a high EuroScore that predicted mortality. In stages B and C mortality is very high in operated and non-operated patients. However, patients with stage B and a MELD score ≤ 15 with no comorbidities who develop heart failure could be considered for prompt cardiac surgery, but, unlike stage A, the surgical risk for stage B measured by the EuroScore has no predictive value, and the clinical status of liver cirrhosis must be well-balanced. Mortality was very high in stage C and a high percentage of patients did not undergo surgery when indicated and died, and only one patient was operated. So, it is not possible to draw conclusions about the value of surgery in this situation.

Funding sources

This study was supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (Spanish Ministry of Sciences and Innovation, REIPI RD06/0008). Health Institute Carlos III, and co financed

by the European Development Regional Fund (REIPI RD06/0008) "A way to achieve Europe", Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

Disclosures

The authors have nothing to disclose.

Acknowledgments

Special thanks to Ivan Adan (GAMES group) for his coordination work in this study.

Appendix 1

Members of GAMES:

Hospital Costa del Sol, (Marbella): Fernando Fernández Sánchez, Marian Nouredine, Gabriel Rosas, Javier de la Torre Lima; **Hospital Universitario de Cruces, (Bilbao):** Ane Josune Goikoetxea-Agirre, José Aramendi, Elena Bereciartua, María Victoria Boado, Marta Campaña Lázaro, Juan José Goiti, José Luis Hernández, José Ramón Iruretagoyena, Josu Irurzun Zuazabal, Leire López-Soria, Miguel Montejo, Pedro María Pérez, Regino Rodríguez, Roberto Voces; **Hospital Universitario Virgen de la Victoria, (Málaga):** Josefa Ruiz Morales, Radka Ivanova Georgieva, Ma Victoria García López, Manuel Márquez Solero, Isabel Rodríguez Bailón, Gemma Sanchez Espín, Juan Otero; **Hospital Universitario Donostia-Policlínica Gipuzkoa, (San Sebastián):** Miguel Angel Goenaga Sánchez, Ana María Cuende, Eduardo Gaminde, Pedro Idígoras, José Antonio Iribarren, Alberto Izaguirre Yarza, Carlos Reviejo, Tomás Echeverría, Eduardo Gaminde, Ana Fuertes; **Hospital General Universitario de Alicante, (Alicante):** Rafael Carrasco, Vicente Climent, Patricio Llamas, Esperanza Merino, Joaquín Plazas, Sergio Reus; **Complejo Hospitalario Universitario A Coruña Hospital Juan Canalejo, (A Coruña):** Jose María Bravo Ferrer, Nemesio Álvarez, María del Mar Carmona, Laura Castelo, José Cuenca, Pedro Llinares, Enrique Miguez Rey, María Rodríguez Mayo, Dolores Sousa, Ma Carmen Zúñiga; **Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez, (Huelva):** Francisco Javier Martínez-Marcos, JM Lomas Cabezas; **Hospital Universitario de Canarias, (Canarias):** Ma del Mar Alonso, Beatriz Castro, Dácil García Marrero, Ma del Carmen Durán, Ma Antonia Miguel Gómez, Juan La Calzada, Ibrahim Nassar; **Hospital Regional Universitario Carlos Haya, (Málaga):** Antonio Plata Cíezar, José Ma Reguera Iglesias; **Hospital Universitario Central Asturias, (Oviedo):** Víctor Asensi Álvarez, Carlos Costas, Jesús de la Hera, Jonathan Fernández Suárez, José Manuel García Ruiz, Lisardo Iglesias Fraile, José López Menéndez, Pilar Mencía Bajo, Carlos Morales, Alfonso Moreno Torrico, Carmen Palomo, Begoña Paya Martínez, Ángeles Rodríguez, Raquel Rodríguez García, Mauricio Telenti; **Hospital Universitario Clínic de Barcelona, (Barcelona):** Jose María Miró, Manuel Almela, Yolanda Armero, Manuel Azqueta, Ximena Castañeda, Carlos Cervera, Carlos Falces, Cristina García-de-la-Maria, José M. Gatell, Jaume Llopis, Francesc Marco, Carlos A. Mestres, Asunción Moreno, Salvador Ninot, José Ramírez, Marta Sitges, Carlos Paré, Juan M. Pericás; **Hospital**



General Universitario Gregorio Marañón, (Madrid): Patricia Muñoz, Javier Bermejo, Emilio Bouza, Viviana de Egea, Alia Eworo, Ana Fernández Cruz, Ma Eugenia García Leoni, Marcela González del Vecchio, Víctor González Ram-allo, Martha Kestler Hernández, Mercedes Marín, Manuel Martínez-Sellés, Ma Cruz Menárguez, Hugo Rodríguez-Abella, Marta Rodríguez-Créixems, Jorge Rodríguez Roda, Blanca Pinilla, Ángel Pinto, Maricela Valerio, Eduardo Verde Moreno; **Hospital Universitario La Paz**, (Madrid): Isabel Antorrena, Mar Moreno, José Ramón Paño, Sandra Rosillo, María Romero, Araceli Saldaña; **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**, (Santander): M. Carmen Fariñas, Carlos Armiñanzas Castillo, Ana Arnaiz, José Berrazueta, Sara Bellisco, Manuel Cobo Belaustegui, Raquel Durán, Concepción Fariñas-Álvarez, Carlos Fernández Mazarrasa, Rubén Gómez Izquierdo, Claudia González Rico, José Gutiérrez Díez, Rafael Martín Durán, Marcos Pajarón, José Antonio Parra, Ramón Teira, Jesús Zarauza; **Hospital Universitario Puerta de Hierro**, (Madrid): Pablo García Pavía, Jesús González, Beatriz Orden, Antonio Ramos, Elena Rodríguez González; **Hospital Universitario Ramón y Cajal**, (Madrid): Tomasa Centella, José Hermida, José Moya, Pilar Martínez, Enrique Navas, Enrique Oliva, Alejandro del Río, Soledad Ruiz; **Hospital Universitario Virgen Macarena**, (Sevilla): Juan Gálvez Acebal, Antonio de Castro, Marina de Cueto, Pastora Gallego, Jesús Rodríguez Baño; **Hospital Universitario Virgen del Rocío**, (Sevilla): Arístides de Alarcón, Emilio García Cabrera, José Antonio Lepe, Rafael Luque Márquez, Encarnación Gutiérrez-Carretero, Julia Eslava Galán; **Hospital San Pedro**, (Logroño): Luis Javier Alonso, José Manuel Azcona Gutiérrez, José Ramón Blanco, Lara García, José Antonio Oteo; **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**, (Barcelona): Natividad de Benito, Mercé Gurgu, Cristina Pacho, Roser Pericas, Guillem Pons; **Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela**, (A Coruña): M. Álvarez, A. L. Fernández, Amparo Martínez, A. Prieto, Benito Regueiro, E. Tijeira, Marino Vega; **Hospital Santiago Apóstol**, (Vitoria): Andrés Canut Blasco, José Cordo Mollar, Juan Carlos Gainzarain Arana, Oscar García Uriarte, Alejandro Martín López, Zuriñe Ortiz de Zárate, José Antonio Urturi Matos; **Hospital SAS Línea de la Concepción**, (Cádiz): María Belén Nacle, Antonio Sánchez, Luis Vallejo; **Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca** (Murcia): José María Arribas Leal, Elisa García Vázquez, Alicia Hernández Torres, Joaquín Ruiz Gómez, Gonzalo de la Morana Valenzuela; **Hospital de Txagorritxu**, (Vitoria): Ángel Alonso, Javier Aramburu, Felicitas Elena Calvo, Anaí Moreno Rodríguez, Paola Tarabini-Castellani; **Hospital Virgen de la Salud**, (Toledo): Eva Heredero Gálvez, Carolina Maicas Bellido, María Antonia Sepúlveda; **Hospital Rafael Méndez**, (Lorca-Murcia): Eva Cascales Alcolea, Pilar Egea Serrano, José Joaquín Hernández Roca, **Hospital Virgen de las Nieves** (Granada): Carmen Hidalgo Tenorio.

References

- Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infections related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1510–7.
- Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, de la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013;516–25.
- Hung TH, Hsieh YH, Tsen KC, Tsai CC, Tsai CC. The risk for bacterial endocarditis in cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Int J Infect Dis* 2013;17:e391–3.
- Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. In: Child CI, editor. *Surgery and portal hypertension*. Philadelphia, PA: Saunders; 1964. p. 50–8.
- Pug RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–9.
- Xiao YB, Zhong QJ. Open-heart surgery in patients with liver cirrhosis: indications, risk factors, and clinical outcomes. *Eur Surg Res* 2007;39(2):67–74.
- Modi A, Vohra HA, Barlow CW. Do patients with liver cirrhosis undergoing cardiac surgery have acceptable outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;630–4.
- Lin CH, Hsu RB. Cardiac surgery in patients with liver cirrhosis: risk factors for predicting mortality. *World J Gastroenterol* 2014;20(35):12608–14.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–6.
- Yu JW, Wang GQ, Li SC. Predicting of the prognosis in patients with acute or chronic hepatitis using the MELD scoring system. *Hepatology* 2006;21:1519–24.
- Saab S, Landaverde C, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Yersiz H, et al. The MELD score in advanced liver disease: association with clinical portal hypertension and mortality. *Exp Clin Transplant* 2006;4:395–9.
- Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1147–58.
- Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132:1261–9.
- Huo T, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic for liver cirrhosis. The model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008;28:606–13.
- Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005;242:244–51.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroScore multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816–22.
- Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, et al. Aortic valve replacement in octogenarians. Utility of risk stratification with EuroScore. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1440–5.
- Wendt D, Osswald B, Thielmann M, Kayser K, Tossios P, Massoudy P, et al. The EuroScore still helpful in patients undergoing isolated aortic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:239–44.
- Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartanà R, Pomar JL, et al. Hospital Clínico Endocarditis Study Group. Pre-operative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroScore model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:281–5.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Spanish Collaboration on Endocarditis. Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES). Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol* 2014;175:133–7.

21. Ivanova Georgieva R, García López MV, Ruiz-Morales J, Martínez-Marcos FJ, Lomas JM, Plata A, et al. Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases SAEI. *Streptococcus agalactiae* left-sided infective endocarditis. Analysis of 27 cases from a multicentric cohort. *J Infect* 2010;**61**(1):54–9.
22. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, 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* 2011;**17**:769–75.
23. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–8.
24. Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, et al. Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)* 2007;**86**:195–202.
25. Evangelista A, González-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:614–7.
26. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:167–84.
27. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis. Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004;**38**:843–50.
28. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010;**16**:1683–90.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**:373–83.
30. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:6A–13A.
31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;**41**:580–637.
32. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;**11**(2):R31.
33. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;**286**:1754–8.
34. Freeman DH. *Applied categorical data analysis*. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
35. Pérez De Isla L, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, Aubele A, et al. Infective endocarditis in patients with chronic liver disease: clinical and prognostic assessment. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**:794–800.
36. McCashland TM, Sorrell MF, Zetterman RK. Bacterial endocarditis in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:924–7.
37. Hsu RB, Chen RJ, Chu SH. Infective endocarditis in patients with liver cirrhosis. *J Formos Med Assoc* 2004;**103**:355–8.
38. Oksenberg D, Castelli A, Fica A. Infective endocarditis in patients with chronic hepatic failure. A four cases series. *Rev Chilena Infectol* 2009;**26**:258–62.
39. Fernández Guerrero ML, González Lopez J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;**29**:1271–5.
40. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:453–62.
41. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;**58**:51–7.
42. Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, Del Río A, de la Maria CG, Mestres C, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**38**:365–70.
43. Sarriá Cepeda C. Daptomicina en el tratamiento de las infecciones por Gram positivos en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;**30**(Suppl. 1): 38–42.
44. Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**38**:192–6.
45. Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:4042–5.
46. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:1261–8.

