

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA**

**SCUOLA DI MEDICINA**

Dottorato di Ricerca in Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche

XXVI Ciclo

Coordinatore: Prof. L. Dominioni



**Trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva attiva su  
valvola cardiaca: studio osservazionale a 15 anni,  
confronto tra protesi biologiche , meccaniche e homograft**

Relatore: Chiar.mo Prof. Lorenzo Dominioni

Co-relatore e Tutor: Dott. Carlos Alberto Mestres Lucio

Tesi di Dottorato di:

Martha Napoleone

Matricola n. 576127

*Al Dr. Carlos Alberto Mestres Lucio,*

*Maestro*

<b>CAPITOLO I.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
INTRODUZIONE.....	6
<b>CAPITOLO II.....</b>	<b>9</b>
<b>ENDOCARDITE INFETTIVA .....</b>	<b>9</b>
DEFINIZIONE CLASSIFICAZIONE.....	10
INCIDENZA E DIAGNOSI.....	14
<i>  Criteri Maggiori.....</i>	<i>15</i>
<i>  Criteri Minori.....</i>	<i>16</i>
<i>  Criteri Minori Integrativi.....</i>	<i>16</i>
<b>CAPITOLO III .....</b>	<b>17</b>
<b>TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA .....</b>	<b>18</b>
INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA .....	19
TIMING CHIRURGICO ALL'INTERVENTO.....	24
<b>CAPITOLO IV.....</b>	<b>26</b>
<b>ENDOCARDITE INFETTIVA E PROTESI VALVOLARI .....</b>	<b>26</b>
SCELTA DELLA PROTESI NELL'ENDOCARDITE INFETTIVA.....	27
SCELTA DELLA PROTESI E APPROCCIO CHIRURGICO ( <i>esperienza del Servizio di Chirurgia</i>	
<i>Cardiovascolare dell'Hospital Clinico di Barcelona)</i> .....	28
<i>  EI su valvola Aortica.....</i>	<i>28</i>
<i>  EI su valvola Mitrale.....</i>	<i>30</i>
<b>CAPITOLO V .....</b>	<b>31</b>
<b>STUDIO .....</b>	<b>31</b>
SCOPO.....	32
POPOLAZIONE .....	32
<i>  Valvolari aortici e Valvolari mitralici .....</i>	<i>36</i>
FOLLOW-UP.....	37
ANALISI STATISTICA.....	38
RISULTATI.....	39
<i>  Sopravvivenza globale .....</i>	<i>39</i>
<i>  Fattori predittivi.....</i>	<i>42</i>
ANALISI STATISTICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA EI SU VALVOLA	
AORTICA .....	43
<i>  Sopravvivenza .....</i>	<i>43</i>
<i>  Fattori predittivi su mortalità a breve e lungo termine.....</i>	<i>46</i>
ANALISI STATISTICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA EI SU VALVOLA	
MITRALICA .....	53
<i>  Sopravvivenza .....</i>	<i>53</i>
<i>  Fattori predittivi su mortalità a breve e lungo termine.....</i>	<i>55</i>
<b>CAPITOLO VI.....</b>	<b>57</b>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>57</b>
<b>CAPITOLO VII.....</b>	<b>64</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>64</b>
<b>CAPITOLO VIII.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>67</b>



# **CAPITOLO I**

## **INTRODUZIONE**

# INTRODUZIONE

L'Endocardite Infettiva (EI) è una malattia che deriva dall'invasione microbica (batteri, funghi, virus) dell'endocardio valvolare o murale (1)

Si tratta di una patologia grave, la cui diagnosi e trattamento prevede un approccio multidisciplinare, tuttavia associata ad un elevato tasso di morbilità e mortalità.

Sono numerosi i progressi effettuati nel corso degli ultimi anni nello studio e nel trattamento dell'EI. L'introduzione della terapia antibiotica nella pratica clinica e il trattamento chirurgico delle endocarditi infettive così come gli sviluppi effettuati in campo sperimentale nei modelli animali di endocardite (2), rappresentano pilastri importanti e fondamentali nel management di tale patologia. (3,4,5)

Nel corso delle ultime decadi, in chirurgia cardiaca ci sono stati importanti avanzamenti che hanno apportato progressi notevoli nella possibilità di un trattamento quanto più radicale possibile di una patologia che può manifestarsi in diverse forme e con vari gradi di estensione e aggressività.

Tra questi si ricordano la possibilità di accesso alle cavità cardiache, la protezione miocardica con cardioplegia e la possibilità di avvalersi dell'uso di diversi tipi di sostituti valvolari(6-7-8-9)

I vantaggi rappresentati dalla chirurgia nel trattamento combinato dell'EI si possono riassumere in:

- Trattamento locale con criteri di radicalità
- Possibilità di ricostruzione
- Riduzione della mortalità
- Eradicazione dell'infezione

E' evidente che non tutti i casi sono uguali soprattutto per le diverse forme anatomiche e cliniche di manifestazione della patologia stessa. Esistono pertanto una serie di condizioni pre- intra- e postoperatorie che possono influire sull' outcome dei pazienti a medio e lungo termine.

Tuttavia la riduzione della mortalità è stata un traguardo importante nelle ultime decadi potendosi collocare attualmente tra un 10 e un 20%. Si tratta tuttavia, di cifre globali riferite alla popolazione totale senza differenziazione di sottogruppi in relazione alla tipologia dei pazienti (insufficienza renale cronica in dialisi, HIV-1, tossicodipendenza ev, infezione di protesi valvolare o PM o DAI) o del tipo di protesi utilizzata che influirebbero sulla mortalità stessa. (5)

L'approccio intra-operatorio in corso di endocarditi dipende innanzitutto dalla localizzazione dell'infezione e pertanto dalla sezione cardiaca coinvolta. Nel trattamento chirurgico delle endocarditi infettive attive su valvola aortica, mitralica e protesi, i risultati a lungo termine dipendenti dalla scelta del sostituto valvolare rimangono incerti. Per l'endocardite su valvola nativa (NVE) non vi e' ancora unanimità di vedute e la scelta del tipo di protesi è ancora chirurgo-dipendente. Molti cardiocirurghi , per motivi di semplicità, preferiscono utilizzare protesi stented ed in questo caso in riferimento alla recente letteratura non esiste netta evidenza a favore dei sostituti biologici rispetto ai meccanici.

Questo lavoro è stato eseguito con lo scopo di valutare i risultati della nostra esperienza nel trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva su valvola nativa o su protesi in posizione aortica o mitralica, mettendo a **confronto tre tipi di sostituti valvolari** : bioprotesi (heterograft), protesi meccaniche e homograft.

E' stato eseguito uno studio prospettico osservazionale su una popolazione di **277** **pazienti** con endocardite infettiva aortica o mitralica attiva su valvola nativa o su protesi che ha richiesto ricambio valvolare in un periodo di tempo di 15 anni presso il Servizio di Chirurgia Cardiovascolare dell' Hospital Clinico di Barcellona

# **CAPITOLO II**

## **ENDOCARDITE INFETTIVA**

## **Definizione**

L'Endocardite Infettiva (EI) è un'infezione microbica endovascolare delle strutture miocardiche native (per es. valvole, endocardio atriale o ventricolare) o impiantate chirurgicamente (ad esempio valvole protesiche, pacemaker o elettrodi di un ICD), e coinvolgente anche i grossi vasi intratoracici (includendo anche il dotto arterioso pervio, lo shunt artero-venoso, la coartazione dell'aorta). Sebbene le considerazioni di rilevanza clinica e terapeutica possano essere molto simili, le infezioni di cateteri localizzati all'interno del cuore ma non connesse con la struttura endocardica dovrebbero essere classificate come infezioni polimero-associate piuttosto che EI. La caratteristica precoce di una EI è una vegetazione di dimensioni variabili contenente piastrine, eritrociti, fibrina, cellule infiammatorie e microrganismi. Tuttavia distruzioni, ulcerazioni o formazioni ascessuali possono caratterizzare la prima immagine ecocardiografica.

## **Classificazione**

Sebbene precedentemente si distingueva tra endocardite acuta, subacuta e cronica, attualmente, le nuove linee guida sulle endocarditi infettive, suggeriscono una nuova classificazione che fa riferimento a:

- a) attività della malattia e recidive,
- b) metodologie diagnostiche,
- c) patogenesi,
- d) localizzazione anatomica,
- e) microbiologia.

a) Il primo punto della nuova classificazione prende in considerazione lo stato di attività, differenziando tra endocardite acuta e guarita; dato importante soprattutto in riferimento ai pazienti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico. La diagnosi di endocardite attiva si pone in caso di positività delle emocolture e febbre al momento dell'intervento chirurgico, oppure in presenza di colture positive ottenute durante l'intervento chirurgico, o qualora si riscontri una morfologia infiammatoria durante l'intervento, o nel caso in cui l'atto chirurgico sia stato eseguito prima di completare un ciclo completo di antibiotico terapia. Recentemente l'endocardite si definisce attiva quando la diagnosi sia stata posta entro 2 mesi prima dell'intervento chirurgico. L'EI è definita "**ricorrente**" quando la causa del nuovo episodio di EI è un germe differente rispetto al germe del precedente episodio, "**recidivante**" quando lo stesso germe si ripresenta come causa del secondo episodio; in tutti e due i casi si tratta di un EI che si sviluppa ancora dopo l'eradicazione di una precedente endocardite, mentre nel caso di EI "**persistente**" l'infezione non è mai stata completamente eradicata.

L'endocardite ricorrente è gravata da un alto tasso di mortalità.

b) La diagnosi di EI *certa* (o definita) si pone se durante setticemia o infezione sistemica può essere dimostrato il coinvolgimento dell'endocardio, preferibilmente mediante ecocardiografia transesofagea (TEE) multiplana. Se c'è un forte sospetto clinico ma il coinvolgimento dell'endocardio non è stato dimostrato, l'endocardite deve essere classificata come *sospetta*. Se l'endocardite è solo un'alternativa nell'ambito di una diagnosi differenziale di un paziente con iperpiressia, situazione particolarmente importante qualora siano applicabili i criteri di Duke, è necessario usare il termine di EI "*possibile*".

c) Le endocarditi su valvola nativa (NVE), protesica (PVE) o in soggetti con storia di abuso di stupefacenti per via endovenosa (IVDA) differiscono in riferimento alla

patologia. La PVE dovrebbe essere classificata come *precoce* se si tratta di un'infezione più probabilmente acquisita nel periodo perioperatorio, dunque come infezione nosocomiale, e *tardiva* se invece l'infezione è più probabile che sia stata acquisita in comunità. A causa delle significative differenze nella microbiologia della PVE osservate entro 1 anno dall'intervento o più tardivamente, *il cut-off tra endocardite precoce e tardiva dovrebbe essere posto ad 1 anno.*

d) A causa della differenza nella presentazione e nella prognosi a seconda che vi sia un coinvolgimento da parte delle strutture delle sezioni destre e sinistre del cuore, nella definizione deve essere specificato se si tratti di EI del cuore destro o sinistro, rispettivamente.

Se il sito anatomico dell'infezione è stato localizzato in modo corretto, in particolare mediante TEE, questo deve comparire nella definizione (per esempio, lesione localizzata a livello della valvola mitrale, della valvola aortica, della parete).

e) Qualora sia stato identificato uno specifico agente patogeno, questo deve essere citato nella definizione, poiché ciò fornisce informazioni determinanti riguardo alla presentazione clinica, alla terapia, alla prognosi. Se invece le colture, i test sierologici, le metodiche di istologia e/o di biologia molecolare (come la reazione polimerasica a catena-PCR) risultassero negativi, questa informazione deve essere inclusa nella definizione (EI con esami colturali, sierologici, istologici, PCR negativi). Se tutte le tecniche effettuate risultassero negative, il termine EI "microbiologicamente negativa" è appropriato.

## **Incidenza**

Nonostante i notevoli progressi nella profilassi antibiotica e nel trattamento di tale patologia, l'incidenza dell'Endocardite infettiva non ha subito cambi significativi nel corso degli anni (10)

L'incidenza dell'Endocardite Infettiva sia su valvola nativa che su protesi si stima attorno a 5,0-7,9/100,000 pazienti/anno per le valvole native e 0,2-1,4/100 pazienti/anno per le EI su protesi. (11)

## **Diagnosi**

A tutt'oggi si utilizzano i criteri proposti dalla Duke University, che enfatizzano il ruolo dell'ecocardiografia in aggiunta agli elementi derivanti dalle analisi microbiologiche e/o anatomo-patologiche.

Il gruppo del St. Thomas Hospital ha proposto l'introduzione di ulteriori criteri minori. L'applicazione dei criteri di Duke modificati o dei criteri di St. Thomas ha determinato un decisivo miglioramento della performance diagnostica in casi di EI (Tab. 1-2-3)

Tabella 1: Criteri di Duke modificati per la diagnosi di EI.

<b>Endocardite certa</b>
<b>Evidenza istologica e/o microbiologica di infezione all'intervento chirurgico o al riscontro autoptico</b>
<b>2 criteri maggiori</b>
<b>1 criterio maggiore e 3 criteri minori</b>
<b>5 criteri minori</b>
<b>Endocardite possibile</b>
<b>1 criterio maggiore e 1 criterio minore</b>
<b>3 criteri minori</b>
<b>ENDOCARDITE ESCLUSA</b>
<b>Reperti negativi all'intervento chirurgico o al riscontro autoptico in un paziente trattato con terapia antibiotica per un periodo uguale od inferiore a 4 giorni</b>
<b>Solida diagnosi alternativa</b>
<b>Risoluzione della malattia con terapia antibiotica per un periodo uguale od inferiore a 4 giorni</b>
<b>Assenza di criteri per EI possibile</b>

Tabella 2: Continua Criteri di Duke modificati per la diagnosi di EI.

<b>Criteri Maggiori</b>
<b>Emocolture positive per EI</b>
<b>Microorganismi tipici compatibili con EI isolati da 2 emocolture separate:</b>
Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Staphilococcus aureus, o gruppo HACEK
Enterococchi acquisiti in comunità in assenza di un focus primario
<b>Microorganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive, definite come:</b>
almeno 2 emocolture positive ottenute distanziate da più di 12 ore
tutte e 3 o la maggior parte di 4 emocolture separate, la prima e l'ultima distanziate da più di 1 ora
<b>Singola emocoltura positiva per Coxiella burnetii o titolo anticorpale IgG antifase I superiore a 1/800</b>
<b>Evidenza di interessamento endocardico</b>
<b>Risultati ecocardiografici positivi per EI</b> (TEE raccomandato per valvole protesiche, EI possibile secondo criteri clinici, o EI complicata [ad es., ascesso paravalvolare])
<b>Nuova insufficienza valvolare</b> (peggioramento o variazione di un soffio preesistente non costituiscono criterio sufficiente)

## **Criteria Minori**

**Condizione cardiaca predisponente o uso di droghe per via endovenosa**

**Temperatura > 38°C**

**Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurismi micotici, emorragia intracranica o congiuntivale, lesioni di Janeway**

**Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide**

**Evidenza microbiologica: una emocoltura positiva non costituente criterio maggiore (come definito sopra) o evidenza serologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con EI**

Tabella 3: Criteri minori integrativi (St. Thomas Hospital) per la classificazione di Duke.

## **Criteria Minori Integrativi**

**Splenomegalia di nuovo riscontro**

**Ippocratismo digitale di nuovo riscontro**

**Emorragie subungueali**

**Petecchie**

**VES elevata (più di 1.5 volte il limite superiore del range di normalità [ $>30$  mm/h**

**in pazienti di età <60 anni;  $>50$  mm/h in pazienti di età >60 anni])**

**Elevata proteina C reattiva (>10 mg/dl)**

**Microematuria (esclusi pazienti con urinocoltura positiva, donne con flusso mestruale in atto, pazienti con insufficienza renale cronica terminale, pazienti con catetere vescicale)**

Oltre ai criteri classici di classificazione di Duke, con le modificazioni addotte dall'aggiunta dei criteri di St. Thomas, nella valutazione diagnostica è d'obbligo menzionare l'importanza dello studio post-mortem nel quale è possibile identificare la presenza di endocardite infettiva in valvole espantate che spesso sfuggono alla diagnosi preoperatoria, come per esempio, nei casi con emocolture negative.

Un cenno va fatto anche alle tecniche di diagnosi molecolare dell'endocardite infettiva.

Tra queste, di sempre maggiore importanza e diffusione, negli ultimi anni è lo studio della "genomic sequences" ossia l'analisi del 16S rRNA, per la classificazione degli organismi coinvolti. (38, 39)

# **CAPITOLO III**

## **TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA**

## Indicazioni alla chirurgia

In linea generale le indicazioni al trattamento chirurgico dell'Endocardite Infettiva dipendono da:

- Situazione clinica del paziente
- Valvola interessata (nativa o protesica)
- Localizzazione dell'infezione (EI a carico delle sezioni destre e/o sinistre)
- Caratteristiche anatomiche ed estensione dell'infezione

La chirurgia ha un'indicazione assoluta in almeno il 30% delle EI attive e in un altro 20-40% dopo la guarigione (12,13,14)

La prognosi è migliore se l'intervento è effettuato prima che si sviluppi una grave compromissione cardiaca e prima che le condizioni generali del paziente si deteriorino, indipendentemente dalla durata della terapia antibiotica precedentemente iniziata (16).  
L'età di per sé non è una controindicazione alla chirurgia.

Nella pratica clinica attualmente le indicazioni basilari all'intervento chirurgico in caso di EI sono rappresentate da:

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Complicanze locali
- Stato settico persistente
- Embolizzazione sistemica
- EI su protesi, PM y DAI
- EI micotica

Obiettivi principali nella chirurgia dell'EI sono rappresentati da:

1. Eliminazione del tessuto danneggiato dal processo infettivo (valvola e strutture adiacenti)
2. Trattamento delle eventuali complicanze
3. Ricostruzione anatomica della struttura valvolare coinvolta

In caso di Endocardite Infettiva attiva su **valvola nativa**, è importante considerare: a) lo stato emodinamico in atto, il recente peggioramento di un'insufficienza valvolare acuta e la conseguente gravità dello scompenso cardiaco congestizio; b) la persistenza dell'infezione/sepsi; c) i processi infettivi locali o sistemici non adeguatamente controllati; d) i microrganismi coinvolti; e) la morfologia delle vegetazioni ed eventi embolici; f) le complicanze neurologiche.

a) Lo scompenso cardiaco congestizio è l'indicazione più comune al trattamento chirurgico. La mortalità nello scompenso cardiaco congestizio causata da insufficienza aortica acuta è stata drammaticamente ridotta grazie alla chirurgia.

b) Febbre persistente e dimostrazione di batteriemia per più di 7 giorni nonostante terapia antibiotica adeguata indicano il fallimento della terapia conservativa e sono associate ad aumentata mortalità. Nelle recidive causate da batteri "difficili" o multiresistenti è indicato il trattamento chirurgico. Anche se la durata preoperatoria della terapia antibiotica non influenza la mortalità legata all'intervento, una copertura antibiotica adeguata durante l'intervento è essenziale. Un'adeguata terapia antibiotica non dovrebbe autorizzare a posticipare la chirurgia. La terapia chirurgica durante un'EI attiva è associata ad un rischio aumentato di PVE e di rigurgiti paraprotetici sterili.

c) Nei casi in cui l'infezione è limitata alle strutture valvolari con o senza distruzione di una o più valvole, l'EI viene considerata localmente limitata o controllata. Se sono

coinvolte strutture peri- o paravalvolari e la patologia include cellulite, ascesso, pseudoaneurisma, comunicazioni anomale come le fistole o rottura di una o più valvole, disturbi di conduzione, miocardite o altri segni di estensione locale, l'infezione viene considerata localmente non controllata.

d) Oltre alle indicazioni stabilite, la chirurgia andrebbe considerata se il microrganismo coinvolto frequentemente non risponde alle terapie antibiotiche, ad esempio i funghi, *Brucella spp.* e *Coxiella spp.*, che hanno dimostrato di non essere efficacemente eliminati senza la terapia chirurgica, e se i germi hanno un rapido potenziale distruttivo.

e) Embolizzazioni (ricorrenti) dopo un adeguato trattamento antibiotico possono rappresentare un'indicazione alla chirurgia. Se le vegetazioni sono mobili e di dimensioni > 10-15 mm sulla valvola mitrale, se stanno aumentando nonostante terapia antibiotica o se sono delle vegetazioni mitraliche "kissing", bisognerebbe considerare precocemente la chirurgia.

f) La stenosi severa di valvola nativa è un'evenienza molto rara ma anch'essa un'indicazione alla chirurgia di urgenza.

g) Le complicanze neurologiche sono osservate in più del 40% dei pazienti con EI attiva. La letteratura disponibile riguardo al ruolo di primo piano della chirurgia durante EI attiva è consistente e convincente.

In caso di Endocardite infettiva attiva **su protesi valvolare** è importante considerare il timing di insorgenza dell'infezione.

Nei casi di PVE precoce, la chirurgia dovrebbe essere generalmente presa in considerazione.

È indicata anche nelle PVE tardive complicate da disfunzione valvolare protesica, coinvolgimenti perivalvolari, emocolture persistentemente positive, formazione di ascessi, anomalie della conduzione o grosse vegetazioni in particolare se sono coinvolte le valvole sinistre e gli agenti eziologici sono stafilococchi. L'ostruzione meccanica delle valvole protesiche è un'urgenza chirurgica (17).

Per quanto riguarda le indicazioni chirurgiche sulla base della localizzazione dell'infezione, in caso di endocarditi a carico delle **sezioni sinistre del cuore**, i due obiettivi primari della chirurgia sono rappresentati :

- dal controllo dell'infezione attraverso la rimozione del tessuto infetto e necrotico
- la ricostruzione della morfologia cardiaca tramite riparazione o sostituzione delle valvole coinvolte e delle strutture adiacenti (per esempio, radice aortica, aorta ascendente, se necessario)

La rimozione deve essere il più radicale possibile.

In caso di coinvolgimento **delle sezioni destre** l'approccio è più conservativo. La chirurgia va presa in considerazione solo in caso di febbre persistente dopo tre settimane di corretta terapia antibiotica. Le tecniche chirurgiche includono anche in questo caso la rimozione delle aree infette con o senza riparazione della valvola, l'escissione della tricuspide con o senza rimpiazzo mediante protesi della valvola. La valvola polmonare è in genere non sostituita o nel caso ciò sia giudicato indispensabile , viene utilizzato un homograft polmonare. La mortalità in caso di sostituzione protesica è alta, specie nei tossico-dipendenti con alta incidenza di reinfezione o rigurgiti perivalvolari. L'escissione valvolare può complicarsi con insufficienza destra acuta nei soggetti con elevate pressioni polmonari pre-intervento o con tromboembolia polmonare multipla.

Un accenno va fatto anche in caso di endocardite su pace-maker e/o defibrillatori.

I criteri di intervento sono gli stessi delle endocarditi destre L'infezione deve essere completamente eradicata prima di inserire un nuovo sistema.

## Timing Chirurgico all'Intervento

Tabella 4

<b>Timing all'intervento Cardiochirurgico</b>
<b>Indicazione all'intervento in emergenza ( stesso giorno )</b>
Insufficienza aortica acuta con precoce chiusura mitralica
Rottura di un aneurisma del seno di Valsalva nel cuore dx
Rottura in pericardio
<b>Indicazione all'intervento cardiaco urgente ( entro 1-2 gg)</b>
Insufficienza aortica o mitralica acuta con insufficienza cardiaca associata NYHA III – IV
Evidenza di ascesso aortico o anulare , aneurisma dei seni di Valsala veri o falsi , formazioni di fistole o di nuovi disturbi di conduzione
Presenza di eventi embolici maggiori + vegetazioni mobili a 10 mm + appropriata terapia antibiotica < 7-10 gg
Vegetazioni mobili > 15 mm + appropriata terapia antibiotica < 7-10 gg
Instabilità della protesi
Ostruzione valvolare
Perforazione settale
Assenza di efficace terapia antibiotica disponibile

**Indicazione elettiva alla chirurgia cardiaca Classe ( il prima possibile )**

Endocardite stafilococcica su valvola protesica

Endocardite protesica nei primi due mesi da una sostituzione valvolare

Evidenza di leak paraprotetico progressivamente peggiorativo

Presenza di disfunzione valvolare e persistenza di segni di infezione

( febbre e/o batteriemia ) dopo 7-10 gg di appropriato trattamento antibiotico ed esclusione di cause extracardiache di infezione

Endocarditi infettive causate da muffe

Endocarditi infettive causate da lieviti

Endocarditi causate da organismi di difficile trattamento

# **CAPITOLO IV**

## **ENDOCARDITE INFETTIVA E PROTESI VALVOLARI**

## **Scelta della protesi nell'endocardite infettiva**

Per l'endocardite su valvola nativa (NVE) non vi è ancora unanimità di vedute e la scelta del tipo di protesi è ancora chirurgo-dipendente. Molti cardiocirurghi, per motivi di semplicità, preferiscono utilizzare protesi stented ed in questo caso in riferimento alla recente letteratura non esiste netta evidenza a favore delle biologiche rispetto alle meccaniche.

Da parte di alcuni, in particolare nell'endocardite aortica con ascessi perianulari e su protesi (16) così come per la ricostruzione del tratto di efflusso ventricolare sx (quando danneggiato o coinvolto per estensione dell'infezione) è stato proposto l'uso di homografts criopreservati a prescindere dall'entità del danno, se necessario assieme a tessuto pericardico, per ridurre il rischio di ricorrenza di endocardite.

Non vi è peraltro nessuna evidenza di un diverso rischio di endocardite ricorrente precoce o tardiva o di una diversa aspettativa di vita, legato all'utilizzo di materiale protesico o di homografts e viene quindi raccomandato un approccio individualizzato.

L'utilizzo di homograft inoltre, può comportare problemi preoperatori (approvvigionamento/organizzazione), intraoperatori (tecnica/learning curve), postoperatori (eventuale undersizing/mismatch) ed è per questo necessario valutarne l'applicabilità nelle singole situazioni ospedaliere.

Esiste il razionale (per analogia strutturale) ed anche qualche lavoro interessante a favore del recente utilizzo di protesi stentless che comportano una notevole riduzione dei problemi sovraesposti (approvvigionamento/mismatch) e quindi dovrebbero costituire un compromesso ideale tra difficoltà tecnica ed outcome.

Il coinvolgimento dell'anello valvolare o dei tessuti adiacenti potrebbe rendere, in caso di mancato trattamento, meno sicuro il posizionamento di una protesi valvolare. Quando possibile va sempre tentata la chirurgia riparativa. Nel caso di perforazione di un lembo o di una cuspidè può essere utilizzato un patch pericardico: in particolare il riconoscimento precoce di una lesione secondaria a carico del lembo anteriore mitralico di origine aortica ( "kissing") è spesso trattabile con escissione e riparazione tramite patch di pericardio autologo, valutando caso per caso con TEE intraoperatorio se il grado di insufficienza mitralica post-riparazione sia accettabile. Difetti tissutali conseguenti a rimozione di materiale necrotico a livello sub-anulare, anulare o sopra-anulare devono essere rimpiazzati preferibilmente da pericardio autologo, riservando al minimo indispensabile l'utilizzo di materiale estraneo.

Piccoli ascessi si possono chiudere con patch di pericardio autologo, ma va tenuto presente che in mancanza di drenaggio il successo di tale tecnica sarà possibile solo in presenza di cavità sterile. Se però l'ascesso è esteso o a ferro di cavallo , occorre una ricostruzione dell'anello valvolare prima dell'inserzione della protesi, e la tecnica risentirà dell'estensione verticale del difetto tissutale.

## **Scelta della protesi e approccio chirurgico (esperienza del Servizio di Chirurgia Cardiovascolare dell'Hospital Clinico-Barcelona) (5)**

### **EI su valvola aortica**

In caso di EI su valvola aortica, nella quasi totalità dei casi, si procede a sostituzione valvolare. La scelta del tipo di protesi da utilizzare dipende sostanzialmente dalle caratteristiche delle lesioni anatomiche provocate dall'estensione e dal grado di aggressività dell'infezione stessa.

Per quanto riguarda l'esperienza del Servizio di Chirurgia Cardiovascolare dell'Hospital Clinico di Barcelona, in generale la scelta della protesi in caso di sostituzione valvolare aortica per endocardite infettiva è basata sul seguente razionale:

- Homograft: in genere utilizzato in caso di infezione estesa oltre l'anulus aortico (ascesso, fistola), coinvolgimento della radice aortica. L'utilizzo di questo tipo di protesi, sebbene tecnicamente gravato, come già accennato, da una serie di difficoltà tecniche pre-intra- e postoperatorie, è indicato in casi complessi in quanto garantisce la massima radicalità del trattamento, non richiede terapia anticoagulante e sembra avere una maggiore resistenza al rischio di recidiva dell'infezione, tanto da sostituire in molti casi l'uso di tubo valvolato meccanico (18,19,20)

Altra indicazione all'uso di homograft è rappresentata dai casi di endocardite su protesi, intervento già gravato da una maggiore difficoltà tecnica e spesso associato ad estensione delle lesioni alle strutture anatomiche circostanti

- Protesi biologica: questo tipo di protesi (porcina o di pericardio bovino) viene spesso utilizzata in casi di controindicazioni alla terapia anticoagulante, abuso di stupefacenti per via endovenosa, HIV, con risultati eccellenti (21)
- Protesi meccanica: In generale utilizzate in casi di Ei non complicate senza controindicazioni al trattamento anticoagulante.

## **EI su valvola mitrale**

L'approccio chirurgico così come la scelta del tipo di protesi in caso di Ei su valvola mitrale dipende soprattutto dal coinvolgimento o meno dell'anulus mitralico da parte di ascessi che condiziona ovviamente l'outcome dell'intervento stesso in termini di fuga perivalvolare o aneurismi sottovalvolari. (22)

Nei casi di patologia mitralica degenerativa si preferisce, quando possibile, effettuare una riparazione con anello preservando così la valvola nativa ovviamente dopo aver escluso il coinvolgimento della valvola stessa e provveduto alla riparazione delle strutture adiacenti.

Qualora fosse indicata la sostituzione con condotto protesico la scelta della protesi segue generalmente gli stessi criteri utilizzati per la valvola aortica sebbene non ci siano ancora dati concreti in letteratura che mettano a confronto risultati a lungo termine tra i diversi tipi di protesi.

Per quanto riguarda l'uso di Homograft in caso di sostituzione valvolare mitralica attualmente tale tecnica è gravata da una serie di limitazioni dovute alla difficoltà tecnica che non garantisce un impianto ottimale e dalla ridotta disponibilità dei condotti. I risultati attualmente disponibili, inoltre evidenziano un elevato tasso di disfunzione a breve termine. (23,24)

# **CAPITOLO V**

## **STUDIO**

## **Scopo**

Questo lavoro è stato eseguito con lo scopo di valutare i risultati della nostra esperienza (Servicio de Cirugia Cardiovascular del Hospital Clinic Universitari-Barcelona- Espana), nel trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva su valvola nativa o su protesi in posizione aortica o mitralica, mettendo a **confronto tre tipi di sostituti valvolari** : bioprotesi (heterograft), protesi meccaniche e homograft.

**L'obiettivo primario** è rappresentato dall'impatto sulla mortalità a lungo termine dell'uso di tre tipi di sostituti valvolari, dall'incidenza di re-endocardite e dalla percentuale di reintervento.

*E' stata inoltre condotta un'osservazione sui determinanti di mortalità precoce e sopravvivenza a lungo termine.*

E' stato eseguito uno studio prospettico osservazionale su una popolazione di **277 pazienti** con endocardite infettiva aortica o mitralica attiva su valvola nativa o su protesi che ha richiesto ricambio valvolare in un periodo di tempo di 15 anni.

## **Popolazione**

Dal Gennaio del 1995 al 20 Agosto 2010, 277 pazienti adulti, operati consecutivamente, 198 maschi (71.48%) e 79 femmine (28.52%), con endocardite infettiva definita secondo i criteri di Duke, sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico presso il Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare del Hospital Clinic e Universitari de Barcelona (Spagna).

Tutti i pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico per EI sono stati sottoposti a diagnosi e trattati dal Gruppo di Lavoro per l'EI dell'Ospedale Clinico di Barcellona,

presente dal 1979. Il Gruppo di Lavoro è composto da membri del Servizio di Malattie Infettive, Chirurgia Cardiovascolare, Microbiologia, Cardiologia e altri Servizi (Appendice 1). Parte dei risultati medici e chirurgici sono stati pubblicati (25-26).

Members of the Hospital Clinico Endocarditis Study Group			
Infectious diseases	Cardiology	Cardiovascular surgery	Microbiology
J.M. Miró	J.C. Paré	C. A. Mestres	F. Marco
A del Río	C. Falces	R. Cartañá	M. Almela
C. Cervera	M. Azqueta	S. Ninot	M.T. Jiménez-deAnta
A. Moreno	M. Sitges	J.L. Pomar	
J.M. Gatell	L.I. Mont		
Other services	Pathology	Experimental endocarditis lab	External collaborators
D. Soy	N. Pérez	C. García de la María	G. R. Corey
M. Brunet	J. Ramírez	Y. Arnedo	V. Fowler
E. de Lazzari	T. Ribalta	M.E. Díaz	C. Cabell
			J. Gavalda
			A. Pahissa

L'età media dell'intera popolazione è di  $57,29 \pm 15.5$  anni.

In riferimento al **tipo** di protesi utilizzata, 75 pazienti (27.08%) hanno ricevuto una protesi meccanica con età media di  $56.5 \pm 12.9$  anni, 113 (40.79%) hanno ricevuto una protesi biologica con età media di  $59.84 \pm 16.3$  anni, 66 (24.19%) pazienti hanno ricevuto un homograft con un'età media di  $52.02 \pm 15.2$  anni e 20 pazienti (7.22%) un anello da anuloplastica.

Suddividendo la popolazione per **localizzazione** dell'EI individuiamo: 148 pazienti (53.42%) con EI su valvola aortica, 65 pazienti (23.46%) con EI su valvola mitrale, 41 pazienti (14.80%), con EI su doppia valvola, 8 pazienti (2.88%) con EI in localizzazione destra e 15 pazienti (5.42%) con EI su pacemaker.

Analizzando le **condizioni cliniche pre-operatorie**, in generale possiamo dire che si tratta di una popolazione con un EuroSCORE standard medio di  $10.42 \pm 3.9$  e con un EuroSCORE logistico di  $27.05 \pm 22.1$ . Il 131 (47.29%) della popolazione è andata incontro ad un'intervento in regime d'elezione, 65 (23.46%) in regime d'urgenza e 81 (29.24%) in regime di emergenza (27) (Tab. 5)

**Tab. 5 Popolazione**

	<b>Popolazione Totale (277)</b>	<b>P</b>
<b>DATI PREOPERATORI</b>		
Età	57.29±15.5	NS
Sesso	198 (71.48%)M	NS
Euroscore Standard	79 (28.52%)F	0.000
Euroscore Logistico	10.42±3.9	0.000
Classi NYHA:	27.05±22.2	0.000
I	100 (36.1%)	
II	78 (28.16%)	
III	67 (24.19%)	
IV	32 (11.55%)	
Redo	39 (14.08%)	0.08
Localizzazione EI	148 (53.42%)	
Valvola Aortica	65 (23.46%)	
Valvola Mitrale	41 (14.80%)	
Doppie Valvole	8 (2.88%)	
Localizzazione Destra	15 (5.42%)	
Pacemaker		
<b><u>Co-Morbilità</u></b>		
IMA	7 (2,54%)	NS
Arteropatia Periferica	13 (4.69%)	NS
BPCO	15 (5.43%)	NS
Deficit Neurologici	10 (3.61%)	NS
Epatopatia:		
Child A		0.012
Child B	5 (1.81%)	0.003
Child C	8 (2.89%)	0.003
HCV	1 (0.36%)	0.003
HIV	41 (14.80%)	NS
Insufficienza Renale	9 (6.34%)	0.012
	11 (3.87%)	0.025
<b><u>Dati Infettivi</u></b>		
Febbre	175 (63.17%)	NS
Leucocitosi	$10.255 \times 10^9 \pm 5.672$ (236 pz)	0.0012

<b><u>Dati Microbiologici</u></b>		
<i>Staphylococcus species</i>		
<i>Sterptococcus species</i>	92 (33.21%)	NS
<i>Enterococcus species</i>	82 (29.60%)	NS
<i>Gram Negativi</i>	36 (13%)	NS
<i>Polibacteriana</i>	12 (4.33%)	NS
<i>Funghi</i>	10 (3.61%)	NS
<i>E. coli</i>	10 (3.61%)	NS
<i>Haemophilus Influenza</i>	4 (1.44%)	NS
<i>Emocolture negative</i>	3 (1.08%)	NS
	28 (10.11%)	0.01
<b><u>Dati Ecocardiografici</u></b>		
FE pre-op		
Ipertensione Polmonare Severa (>60 mmHg)	53.88%±11.4	0.014
Versamento Pericardico:	62±22.6 mmHg	0.001
<i>Assente</i>		
<i>Lieve-moderato</i>	222 (80.40%)	0.052
<i>Severo</i>	53 (19.13%)	
Localizzazione dell'endocardite:	2 (0.72%)	
<i>Sinistra</i>	249 (89.89%)	NS
<i>Destra</i>	13 (4.69%)	
<i>Mista</i>	6 (2.17%)	
<i>Pacemaker</i>	9 (3.25%)	
Vegetazioni	187 (68%)	NS
Ascessi	73 (26.55%)	0.002
Fistole	14 (10.45%)	0.000
<b>DATI INTRAOPERATORI</b>		
Chirurgo esperto		
Interventi su Aorta Toracica	125 (45.29%)	NS
DIV	17 (6.14%)	NS
Cross Clamp Aortico (min)	4 (1.45%)	NS
CEC (min)	78.79 ±46.09	0.039
	119.75±69.5	0.000
Tipo di Sostituto Utilizzato:		
<i>Valvola Meccanica</i>	75 (27.08%)	
<i>Valvola Biologica</i>	113 (40.79%)	
<i>Homograft</i>	66 (24.19%)	
<i>Anello Mitralico</i>	20 (7.22%)	

## Valvolari Aortici e Valvolari Mitralici

Il gruppo “Valvolari Aortici” è formato da 148 pazienti, 107 (72.30%) maschi e 41 (27.70%) femmine, con età media di 56,40±15.87.

Il gruppo “Valvolari Mitralici” è composto da 65 pazienti, 41 (63.08%) maschi e 24 (36.92%) femmine, con età media di 58.22±14.27.

Le caratteristiche dei due gruppo nello specifico vengono elencate nella seguente Tabella 6.

Tab 6.Database dei pazienti Valvolari Aortici e Valvolari Mitralici.

	Aortici (148)	Mitralici (65)
<b>DATI PREOPERATORI</b>		
Età	56.40±15.87	58.22±14.27
Sesso	107(72.30%)M 41 (27.70%)F	41 (63.08%)M 24 (36.92%)F
Euroscore Standard	10.73±3.85	9.78±3.90
Euroscore Logistico	28.56±22.28	24.13±21.23
Classi NYHA	2.15±1.04	2.12±1.01
EI Nativa	117 (79.05%)	45 (69.23%)
EI Protesi	31 (20.94%)	20 (30.77%)
<b><u>Dati Microbiologici</u></b>		
<i>Staphylococcus species</i>	46 (31.76%)	20 (30.77%)
<i>Streptococcus species</i>	51 (34.46%)	14 (21.54%)
<i>Enterococcus species</i>	20 (13.51%)	11 (16.92%)
<i>Gram Negativi</i>	4 (2.70%)	6 (9.23%)
<i>Polibacteriana</i>	6 (4.05%)	2 (3.08%)
<i>Funghi</i>	2 (1.35%)	5 (7.69%)
<i>E. coli</i>	2 (1.35%)	0 (0%)
<i>Haemophilus Influence</i>	2 (1.35%)	1 (1.54%)
<i>Emocolture negative</i>	14 (9.46%)	6 (9.23%)
<b><u>Dati Ecocardiografici</u></b>		
Vegetazioni	96 (64.87%)	41 (63.08%)
Ascessi	59 (39.87%)	4 (6.15%)
Fistole	13 (8.79%)	0 (0%)

<b>DATI INTRAOPERATORI</b>		
Chirurgo esperto	70 (47.29%)	27 (41.54%)
Interventi su Aorta Toracica	13 (8.78%)	0 (0%)
DIV	4 (2.71%)	1 (1.54%)
Cross Clamp Aortico(min)	80.54±42.83	69.45±27.22
CEC (min)	123.01 ±72.88	104.92±40.95
Tipo di Sostituto Utilizzato:		
<i>Valvola Meccanica</i>	53 (35.81%)	41 (63.08%)
<i>Valvola Biologica</i>	72 (48.64%)	17 (21.32%)
<i>Homograft</i>	20 (13.51%)	-
<i>Ring</i>	-	7 (10.78%)
Procedure Conservative	3 (2.02%)	-

## Follow-up

**L'inizio del follow up è stato definito sulla data dell'intervento cardiocirurgico e chiuso in data 1/09/2010.**

E' stato eseguito avvalendoci di un intervista telefonica e un programma che ci ha permesso di connetterci al registro anagrafico della regione Catalunya. E' stato completato nel 100% della popolazione. Durante il periodo di Follow up tutti i pazienti sono stati controllati con periodicità annuale presso l'ambulatorio del Servizio di Chirurgia Cardiovascolare e del servizio di Malattie Infettive. Tutti i pazienti sono stati monitorizzati con Emocolture di controllo a 1, 6 e 12 mesi dalla dimissione relativa al ricovero per l'intervento cardiocirurgico. Tutti i pazienti sono stati monitorizzati ogni anno mediante studio Ecocardiografico transtoracico.

## **Analisi statistica**

La mortalità perioperatoria, intesa come mortalità a 30gg dall'intervento e la mortalità nel corso del follow up sono state indagate rispettivamente mediante l'uso della analisi bivariata e multivariata logistica e mediante una analisi bivariata e multivariata nel dominio del tempo.

Sono state analizzate tabelle di contingenza per le variabili fattoriali, test t per le variabili continue e curve di sopravvivenza; sono stati utilizzati limiti di confidenza del 70%.

Nei sottogruppi omogenei di pazienti con endocardite aortica isolata e nei pazienti con endocardite mitralica isolata l'analisi è stata approfondita utilizzando l'analisi logistica bivariata per identificare l'odds ratio dei fattori incrementali di rischio e dei fattori protettivi.

Mediante "bootstrap" dell'analisi logistica sono stati identificati i fattori di rischio che ricorrono più frequentemente che sono stati poi utilizzati nella regressione multivariabile, il cui risultato è stato espresso graficamente.

Nel caso della analisi condotta nel dominio temporale, si è proceduto mediante il calcolo di curve di sopravvivenza attuariali e al loro confronto per mezzo del Logrank test.

L'hazard ratio dei singoli fattori di rischio è stato analizzato mediante una regressione parametrica di Weibull bivariata.

In entrambi i gruppi Aortico e mitralico è stato eseguito il confronto empirico della sopravvivenza dei pazienti all'interno di blocchi comparabili per propensity score nella selezione di valvole biologiche vs. meccaniche. L'analisi multivariabile ha tenuto conto di questo parametro di aggiustamento e lo ha forzatamente incluso tra le covariate.

# Risultati

## Sopravvivenza globale

La sopravvivenza dell'intera popolazione di 277 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico per endocardite infettiva, indipendentemente dalla localizzazione e dal tipo di sostituto utilizzato viene analizzata nel seguente grafico 1

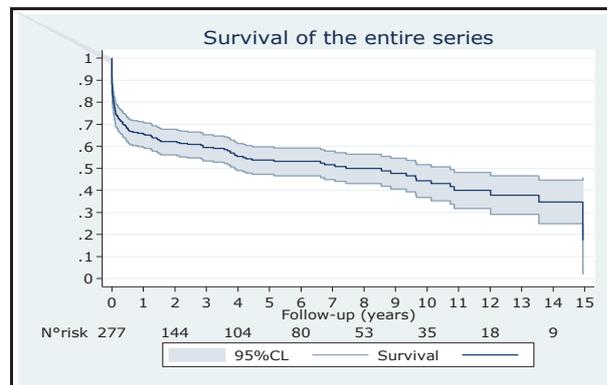
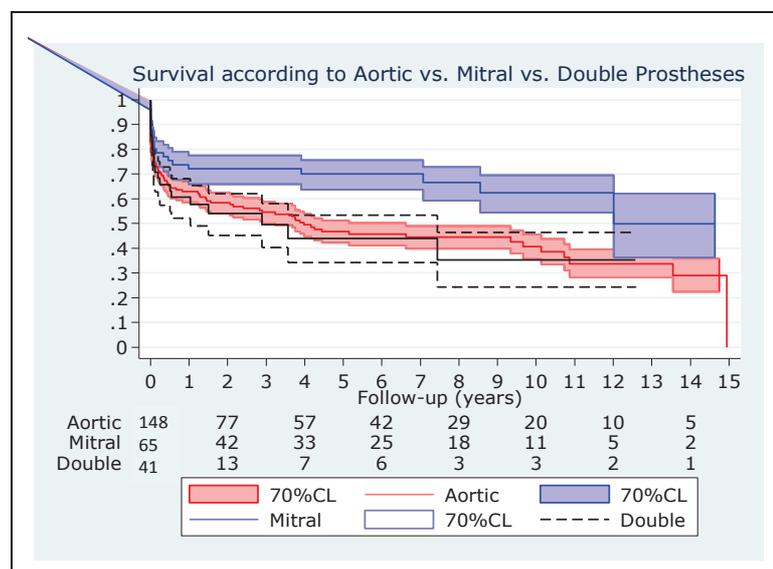


Grafico. 1 Sopravvivenza di tutte le serie.

Time	Total	Fail	Function	Error	95% Conf Interval	
0	277	0	1.0000	-	-	-
1	164	94	0.6551	0.0289	0.5952	0.7083
5	91	25	0.5374	0.0320	0.4726	0.5978
10	36	10	0.4438	0.0382	0.3679	0.5169
15	2	6	0.1735	0.1253	0.0196	0.4581

**La popolazione è suddivisa per protesi in riferimento alla localizzazione: tre gruppi Aortici, Mitralici e Doppia protesi.**

*I pazienti con EI su valvola mitrale hanno un risultato in termini di sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti con intervento su valvola aortica. La doppia procedura ha una prognosi a lungo termine peggiore. (grafico 2)*



**Grafico 2: Confronto della Sopravvivenza tra Protesi Aortiche, Mitraliche e Doppia Protesi.**

*Passo successivo è l'analisi che prevede la suddivisione in tre gruppi in riferimento ai tre principali tipi di sostituto utilizzati: protesi meccaniche, biologiche, homograft.*

Il grafico evidenzia **il miglior risultato dei sostituti meccanici e il peggiore degli homograft** con un andamento statisticamente significativo.

Il secondo grafico studia gli **homograft in confronto con gli altri tipi di sostituti** che vengono *inseriti in un unico gruppo*: anche in questo caso il risultato precedentemente descritto viene confermato. (Grafico 3 e 4).

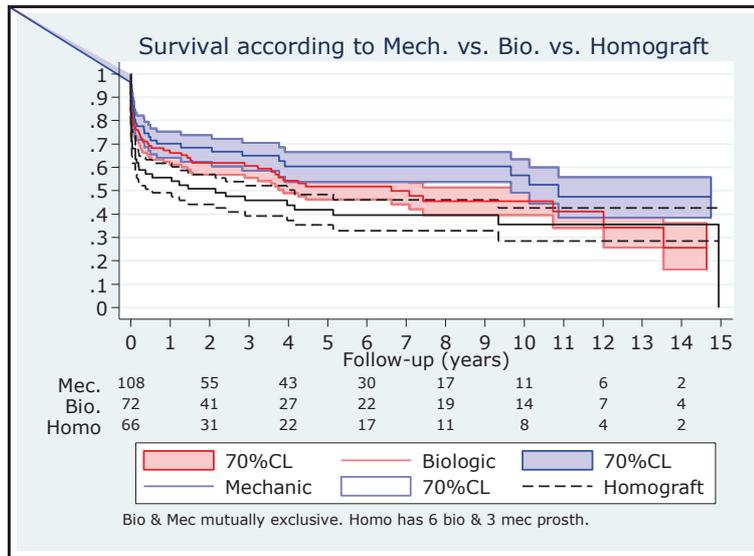


Grafico 3: Confronto della Sopravvivenza tra Protesi Meccaniche, Biologiche e Homograft.

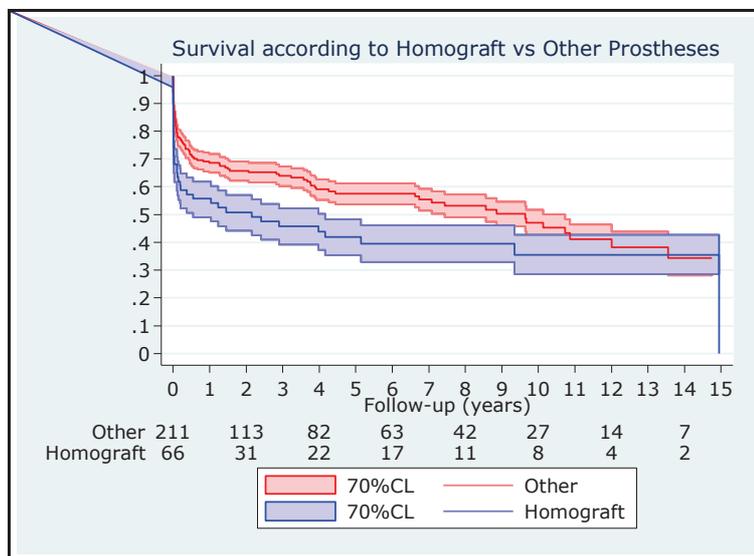
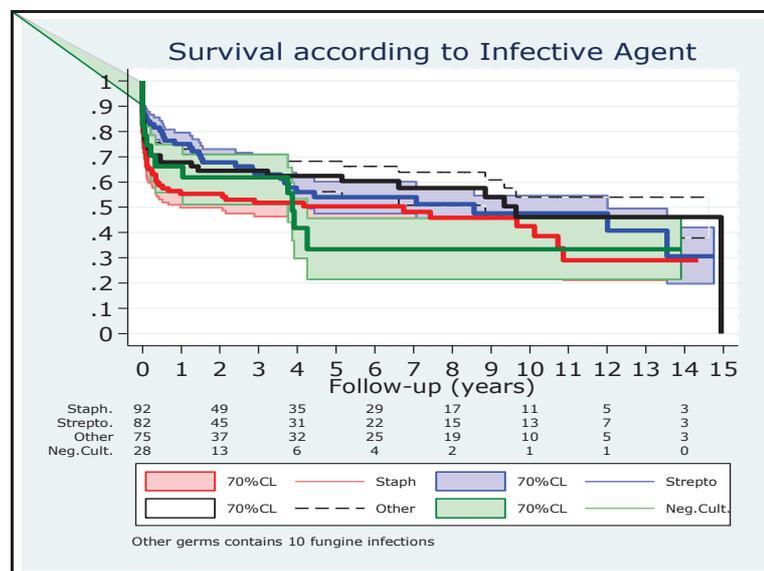


Grafico 4: Confronto Sopravvivenza tra Homograft e altre Protesi.

## Fattori predittivi

*Fattori preoperatori, intraoperatori, che possono modificare ed interferire in maniera statisticamente significativa sulla sopravvivenza a lungo termine della popolazione.*

**Il primo fattore** analizzato in termini di importanza, considerato l'argomento del nostro studio, è **l'agente microbiologico**; l'infezione da *Staphylococcus Species*, in particolare da *Staphylococcus Aureus*, che rappresenta la maggior parte di questo gruppo, **condiziona negativamente la curva di sopravvivenza** rispetto agli altri agenti patogeni. Notiamo, inoltre, come il gruppo rappresentato dai pazienti le cui Emocolture al momento del ricovero ospedaliero risultavano negative, abbiamo la stima di sopravvivenza peggiore.



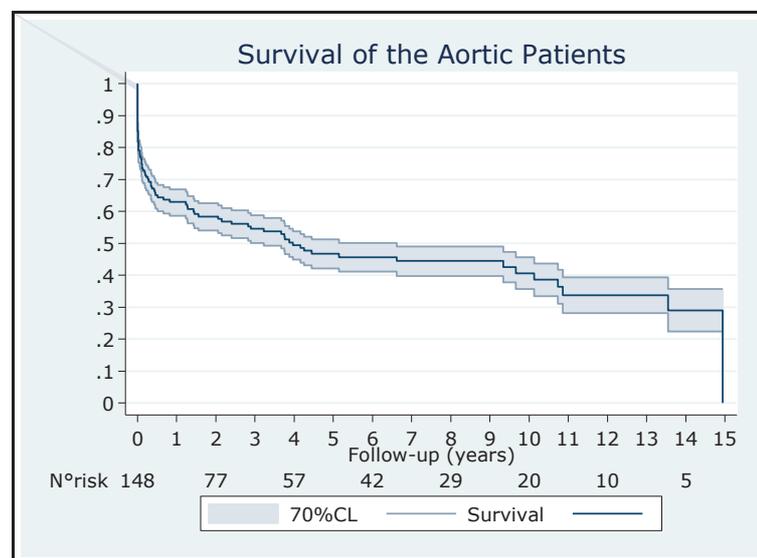
**Grafico 5: Sopravvivenza in relazione al microrganismo.**

Sono state individuate altre sette *variabili con significatività statistica predittiva sulla sopravvivenza a lungo termine maggiori*: Euroscore, condizioni preoperatorie rappresentate da insufficienza cardiaca stimata secondo classi NYHA, insufficienza renale e insufficienza epatica e due dati predittivi ecocardiografici quali la *Frazione d'Eiezione* e *l'ipertensione polmonare* e come dato intraoperatorio i *tempi di clampaggio*

## **Analisi Statistica sulla popolazione dei pazienti affetti da EI su valvola aortica**

### **Sopravvivenza**

Sopravvivenza nel sottogruppo dei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica per EI. Il seguente grafico riporta la sopravvivenza a lungo termine. (Grafico 6).



**Grafico 6: Sopravvivenza generale nei pazienti con EI su valvola Aortica.**

Si mette adesso a confronto il grafico della sopravvivenza a lungo termine e la libertà da reintervento. (Grafico 7).

Sull'intera popolazione di 148 pazienti, 25 (16.89%) hanno subito un reintervento sulla precedente protesi impiantata e di questi 12 (8.11%) per reendocardite ricorrente.

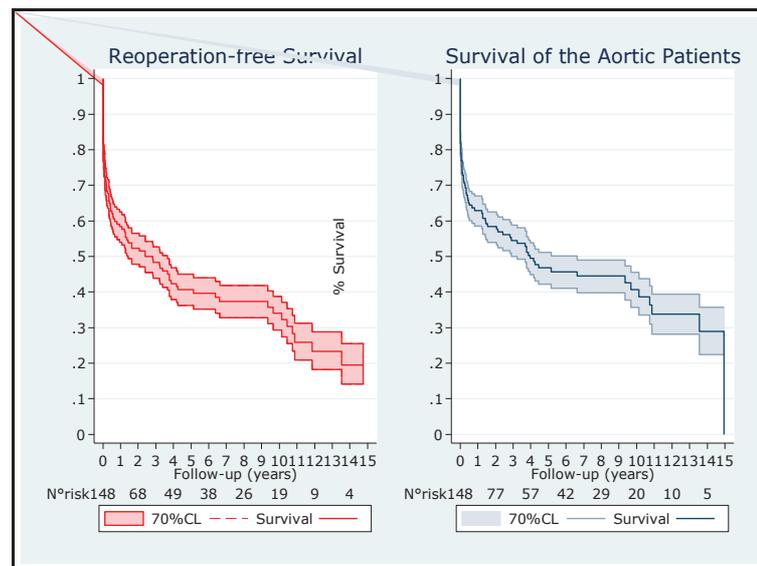


Grafico 7: A.Libertà da reintervento; B. Sopravvivenza a 15 anni nei Pazienti Aortici.

**Suddividendo la popolazione per tipo di protesi impiantata**, abbiamo riscontrato che la sopravvivenza a lungo termine delle *bioprotesi* in posizione aortica confrontate con i restanti gruppi di sostituti valvolari, risulta significativamente migliore (Grafico 8A).

Il Grafico 8B mostra il confronto fra sostituti valvolari suddivisi questa volta in tre gruppi: *meccanici, biologici e homograft*.

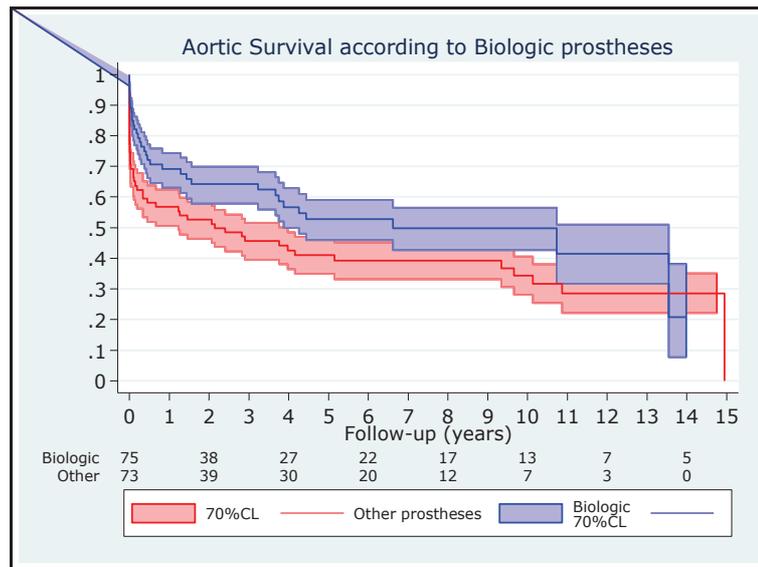


Grafico 8A: Sopravvivenza a 15 anni: confronto fra protesi biologica versus altre protesi.

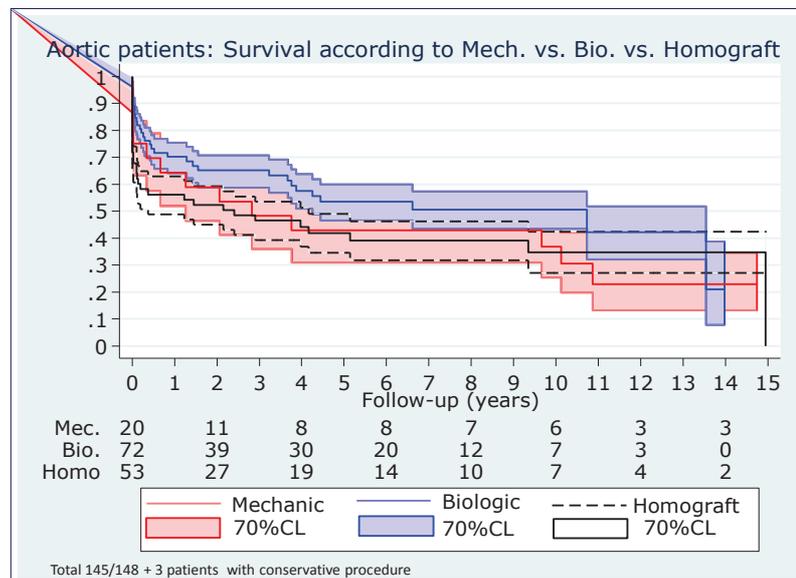


Grafico 8B: Confronto fra sostituti valvolari meccanici, biologici e homograft.

## Fattori predittivi su mortalità a breve e a lungo termine

Analizzando la sopravvivenza precoce entro 30 giorni dall'intervento, in cui abbiamo riscontrato 34 decessi sull'intero gruppo, tra le co-morbilità con significatività statistica riscontriamo molti fattori noti nell'analisi dell'intera popolazione:

epatopatia, insufficienza renale, ipertensione polmonare;

EuroSCORE

frazione d' eiezione

febbre e infezione da *Staphylococcus species* e complicanze maggiori (DIV, Ascesso, Fistole, versamento pericardico)

Considerando un'analisi multivariata dei suddetti fattori a breve termine operiamo una selezione di quelli statisticamente significativi nella Tabella 7. Stesse caratteristiche condizionano la sopravvivenza a lungo termine e vengono studiati nei seguenti grafici (Grafici 9A-9B-9C-9D).

***L'uso di bioprotesi ha su entrambi i range di sopravvivenza un ruolo "protettivo".***

Tabella 7: Analisi Multivariabile Early mortality.

Variable	or	Std-err	z	p	95% Conf Interval	
Bioscore	0.95	.0142931	-2.80	0.005	.9444082	.974037
Childbcpre	10.7	10.7476	2.37	0.018	3.808833	30.29953
Htappscore	1.05	.0159367	3.24	0.001	1.034058	1.067094
Streptopre	0.23	.1593078	-2.14	0.032	.1174835	.4752442
Majorcompl	3.8	2.356029	2.17	0-030	2.013886	7.237481

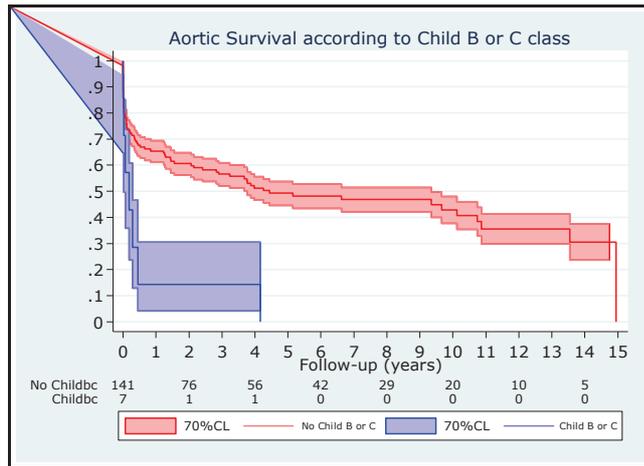


Grafico 9B: Sopravvivenza Pazienti Aortici e Classi Child B o C.

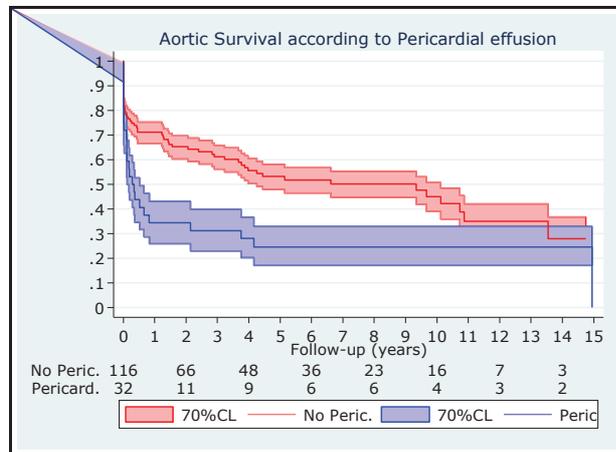


Grafico 9C: Sopravvivenza Pazienti Aortici e la Presenza di Versamento Pericardico.

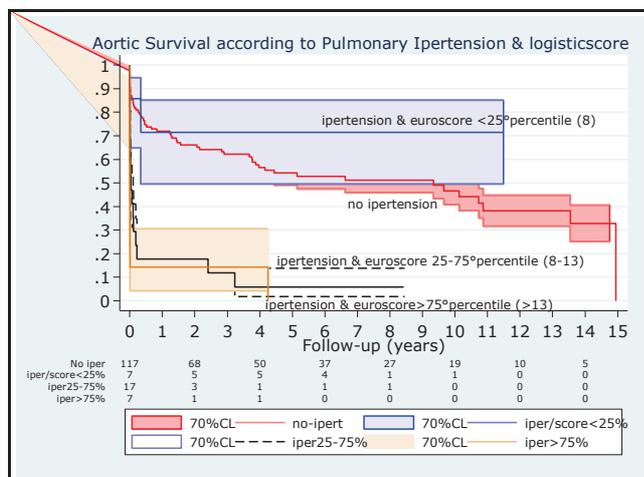


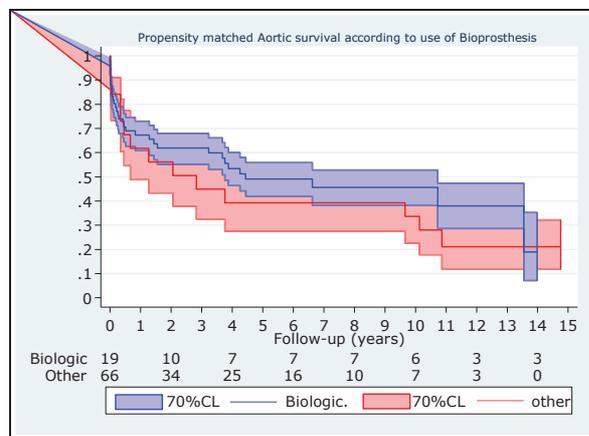
Grafico 9D: Analisi di Weibull tra Euroscore Log e Ipertensione Polmonare.

*Operando una selezione e raggruppando i fattori che abbiamo già definito come predittivi sulla mortalità a breve e lungo termine, notiamo come l'uso di una protesi biologica come sostituto valvolare è la variabile che ricorre con maggior frequenza.*

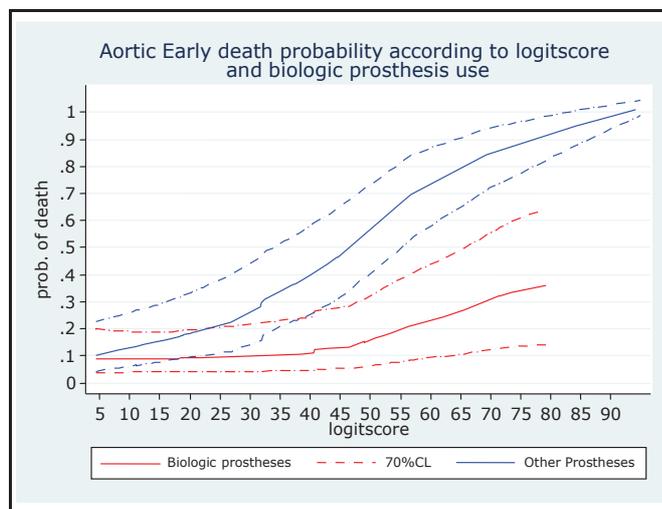
Considerato il suo ruolo “protettivo”, come precedentemente descritto, abbiamo pensato di operare una *Propensity Analysis* per studiare come la variabile possa condizionare la sopravvivenza in relazione agli altri fattori predittivi, e confermare così il suo ruolo facendo un confronto con l'uso di altri sostituti valvolari (Tabella 8). Le curve attuariali sul blocco *propensity matched* mostrano una **migliore sopravvivenza dei pazienti operati con protesi biologica ma non statisticamente significativa per la scarsa potenza del test dato il numero di pazienti a confronto (19 protesi biologiche) o per fattori di rischio concomitanti non considerati nell'analisi della propensione. (Grafico 10).** Interessante invece notare come in una regressione di Weibull, l'uso della protesi biologica sia un fattore altamente protettivo quando operiamo l'analisi in relazione alla variabile “EuroSCORE” (Grafico 11A-11B) o in relazione alle variabili “ipertensione polmonare e logistic score” in una curva di sopravvivenza a breve termine (Grafico 12).

**Tabella 8: Analisi Multivariata con inclusione forzata di Propensity Score.**

Variable	haz .ratio	Std-err	z	p	95% Conf	
Propensity Score	1.499473	.6305927	0.96	0.335	.9697173	2.318635
Biosino	.4264712	.1363216	-2.67	0.008	.3062031	.5939772
Childbcp	4.284449	1.891213	3.30	0.001	2.711485	6.769909
NYHAp	1.471494	.1743865	3.26	0.001	1.301414	1.663803
Htapeuro	1.429954	.100853	5.07	0.000	1.329156	1.538397
Ecopericp	1.798452	.4846109	2.18	0.029	1.360223	2.377866
Htappre	.0321829	.034458	-3.21	0.001	.0106093	.0976255



**Grafico 10: Propensity Analysis tra la Sopravvivenza Pazienti Aortici e Pazienti trattati con Bioprotesi.**



**Grafico 11A: regressione di Weibull su Euroscore e Protesi Biologiche.**

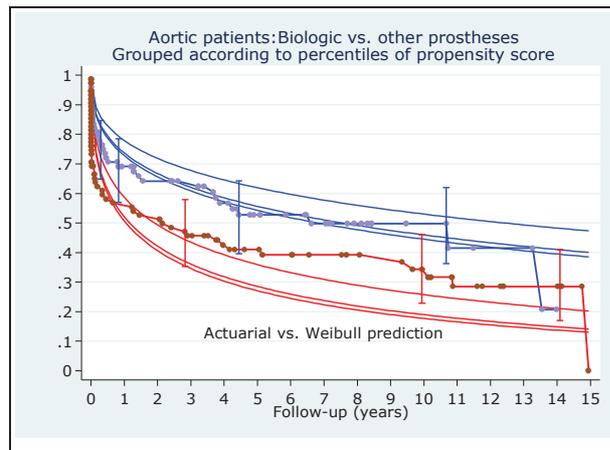


Grafico 11B: regressione di Weibull versus Actuarial: protesi biologiche versus altre protesi

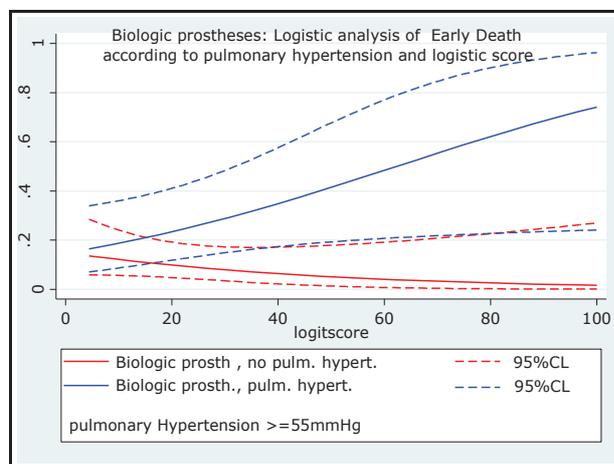
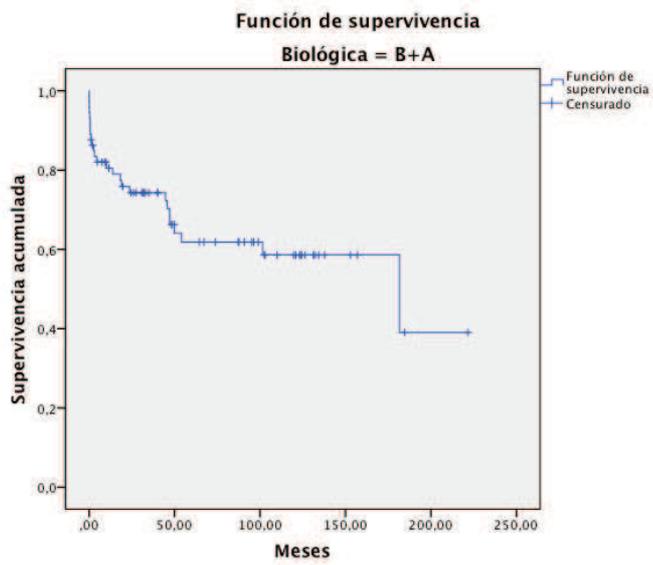
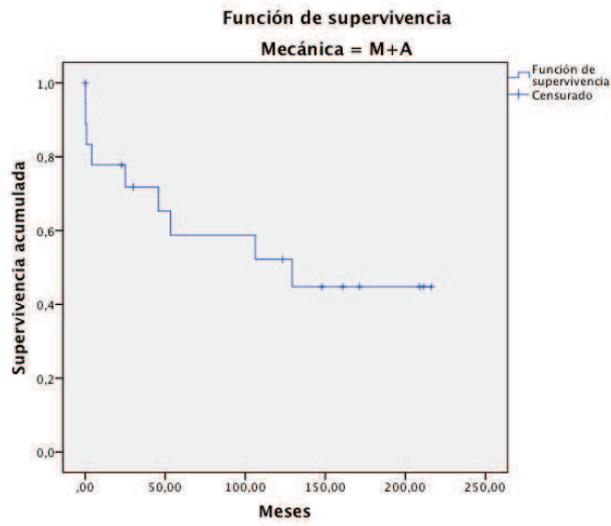
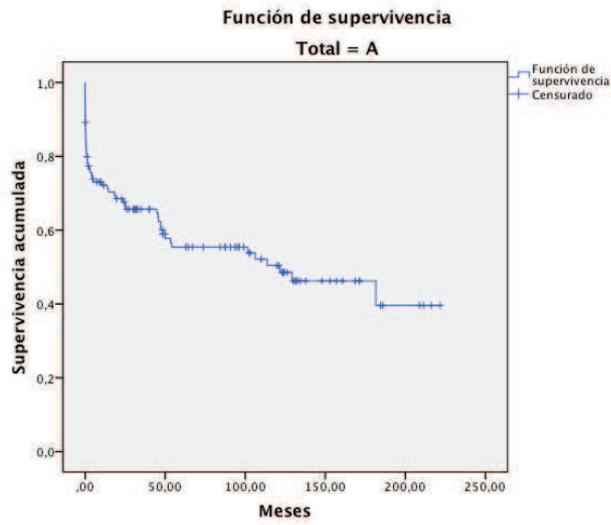
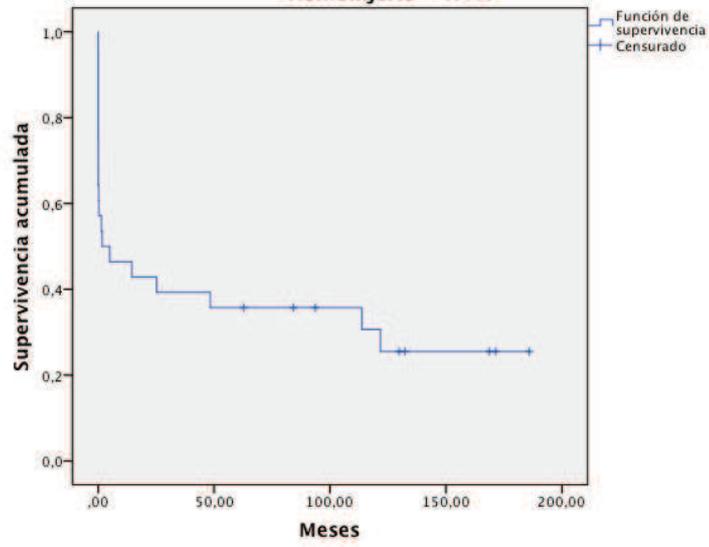


Grafico 12: Mortalità precoce : valvole biologiche in funzione dell'ipertensione polmonare e logistic Euroscore.

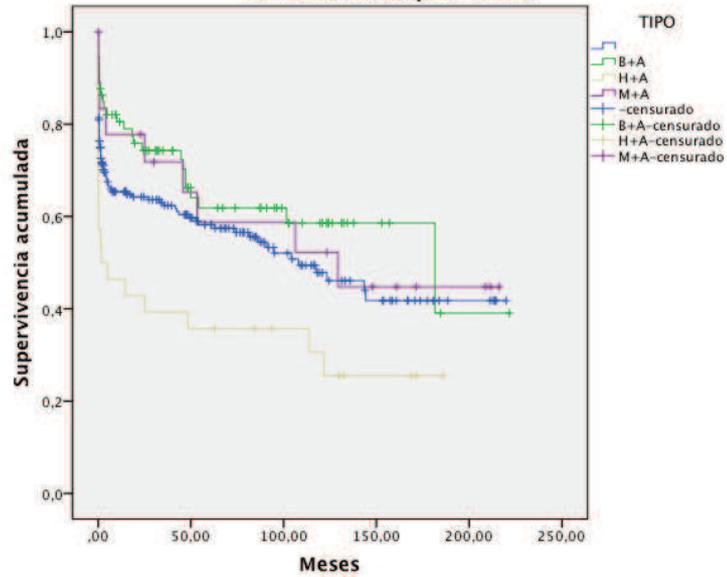


### Función de supervivencia

Homoinjerto = H+A



### Funciones de supervivencia



## Analisi Statistica sulla popolazione dei pazienti affetti da EI su valvola mitrale

### Sopravvivenza

65 pazienti, 41 (63.08%) maschi e 24 (36.92%) femmine, con età media di  $58.22 \pm 14.27$ .

Di questi 41 pazienti sono stati sottoposti ad impianto di valvola meccanica, 17 valvola biologica e 7 ad anuloplastica con posizionamento di anello mitralico.

*Sopravvivenza totale del gruppo e il confronto con la libertà da reintervento:*

sull'intero gruppo di 65 pazienti, 10 (15.38%) hanno subito reintervento e un solo paziente accertato per reendocardire ricorrente (1.53%) (Grafico 13-14).

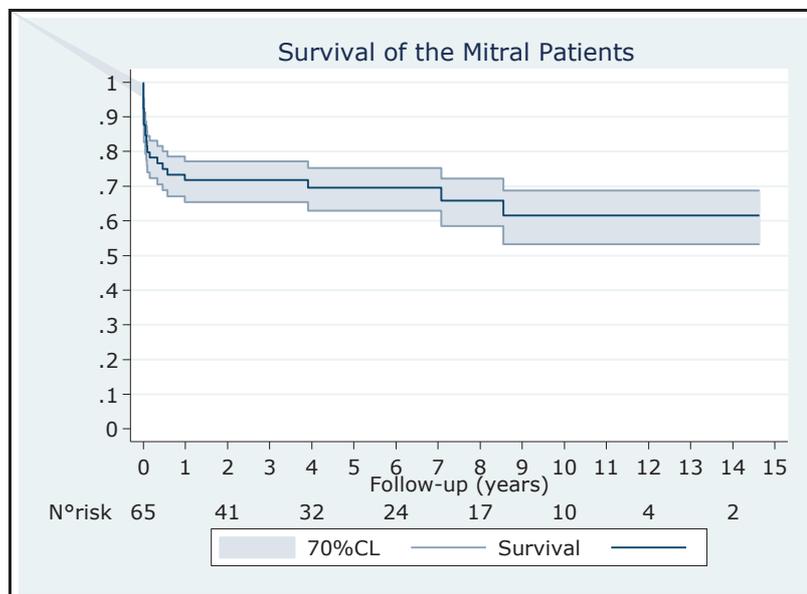


Grafico 13: Sopravvivenza generale nei pazienti con EI su valvola mitrale.

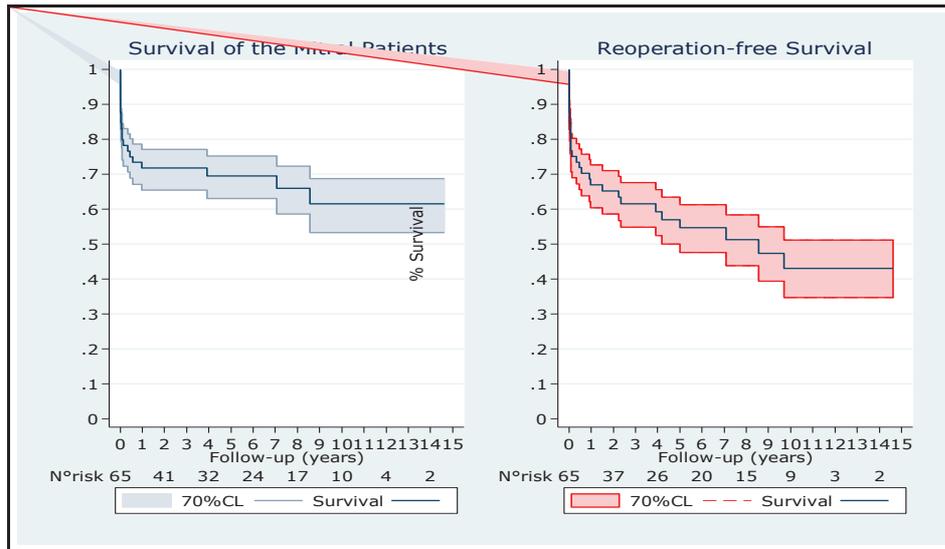


Grafico 14: A.Libertà da reintervento; B. Sopravvivenza a 15 anni nei Pazienti Mitralici.

Andiamo ad analizzare adesso la **sopravvivenza per sostituto valvolare confrontando protesi meccaniche, biologiche e anelli**: in questa posizione a differenza di quanto precedentemente descritto nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica, le **protesi meccaniche hanno un risultato in termini di sopravvivenza a lungo termine migliore.** (Grafico 15).

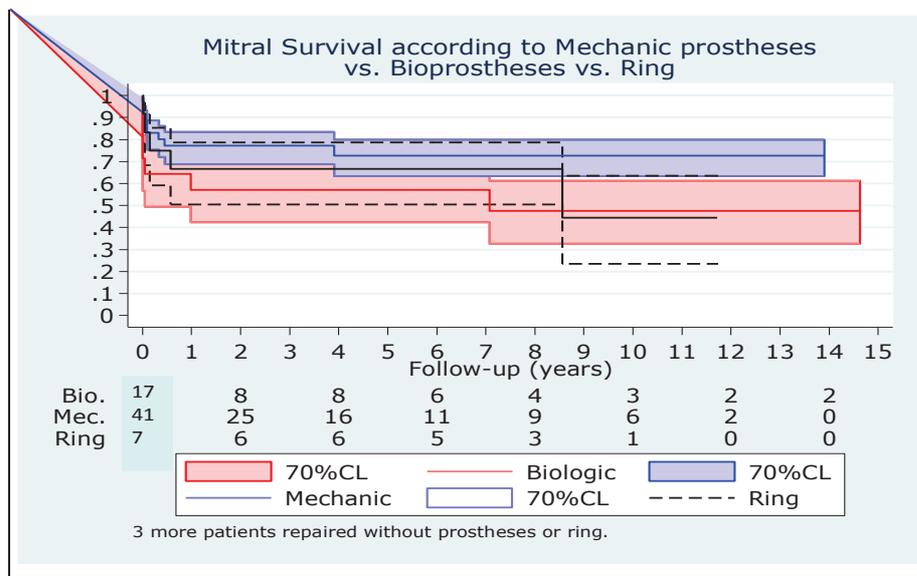


Grafico 15: Sopravvivenza a 15 anni nei sottogruppi di sostituzione valvolare mitralica con meccaniche, bioprotesi e anelli.

## Fattori predittivi su mortalità a breve e a lungo termine

In questo caso l'uso di sostituto biologico sembra essere un fattore predittivo che opera in senso negativo.

Nella sopravvivenza a lungo termine oltre ai precedenti descritti acquistano un *valore predittivo l'epatopatia e la presenza di ascesso preoperatorio e la variabile reintervento.*

Le variabili che in generale hanno dimostrato maggior significatività statistica nell'analisi multivariata vengono descritte nella Tabella 9.

Tabella 9: Analisi multivariata per le tre variabili euroscore, classi NYHA e creatinina preoperatoria.

Variable	haz .ratio	Std-err	z	p	95% Conf	
Euroscore	1.205528	.0822894	2.74	0.006	1.054568	1.378099
NYHApri	1.870311	.4749218	2.47	0.014	1.137028	3.076498
Creatpre	1.319139	.1607491	2.27	0.023	1.038876	1.675009

L'associazione fra le classi NYHA ed EuroSCORE è quella più statisticamente significativa sulla sopravvivenza a lungo termine e viene descritta nel seguente grafico in una regressione di Weibull versus Actuarial (Grafico 16).

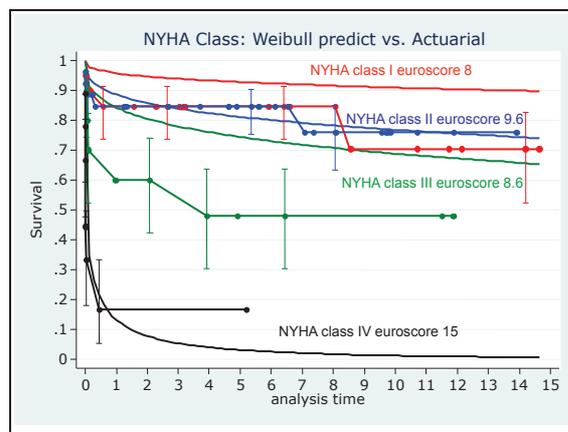
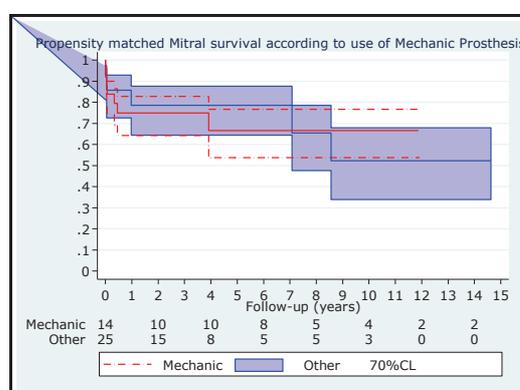


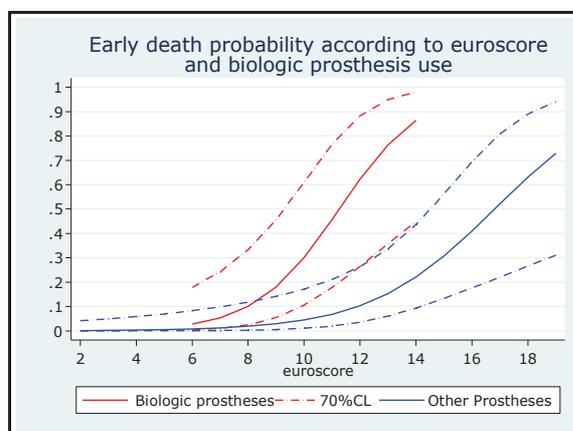
Grafico 16: Regressione di Weibull versus Actuarial per la Sopravvivenza nei pazienti mitralici nelle 4 classi NYHA.

In questo caso a differenza dei pazienti aortici la **variabile protesi meccanica è maggiormente rappresentata** e per questo decidiamo di inserirla in un'analisi con *Propensity Matching* in associazione con i fattori che abbiamo definito come predittivi: in questo caso, come mostrato nel grafico sottostante (Grafico 17), **l'utilizzo di questo sostituto valvolare non può essere considerato come fattore decrementale di rischio.**



**Grafico 17: Propensity matched per la sopravvivenza dei pazienti mitralici e l'uso di protesi meccaniche.**

Interessante notare, invece, come l'uso dei sostituti valvolari biologici confrontati con le altre tipologie protesiche, va ad influire sulla mortalità a breve termine quando associato alla variabile "EuroSCORE" in una regressione di Weibull. (Grafico 18).



**Grafico 18: Mortalità precoce in accordo con Euroscore e uso di protesi biologiche**

# **CAPITOLO VI**

## **DISCUSSIONE**

## **Discussione**

L'Endocardite Infettiva è stata riconosciuta come entità clinica a partire dagli anni '50.

Nel 1955 l'American Heart Association (AHA) ha pubblicato le prime linee guida per il trattamento dell'EI. Nel corso degli anni lo sviluppo di terapie antibiotiche sempre più potenti così come l'evoluzione nella produzione di sostituti protesici, hanno cambiato progressivamente l'approccio diagnostico e terapeutico a questa patologia.

L'EI è una patologia associata ad elevato tasso di mortalità e morbilità. Un ruolo fondamentale, oltre ad un appropriato trattamento antibiotico specifico, è rappresentato dal trattamento chirurgico, i cui risultati migliori, dipendono prevalentemente dalla precocità dell'intervento e dalla radicalità nell'eliminare l'infezione.

Aspetto di grande dibattito nel trattamento chirurgico dell'EI è rappresentato dalla scelta del tipo di protesi.

In linea generale, esistono due tipi di protesi valvolari cardiache: meccaniche e biologiche, all'interno di queste ultime, inoltre, si distinguono protesi biologiche eterologhe (stented e stentless) e protesi autologhe (homograft).

Secondo le più recenti linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), così come quanto raccomandato dalla Society of Thoracic Surgeons, la scelta del tipo di protesi dipende dall'età del paziente, l'aspettativa di vita, le comorbidità e la tollerabilità al trattamento anticoagulante. (Classe IIa, Livello di Evidenza B) (28,29,30)

Tuttavia, ad oggi, non esistono linee guida specifiche per la scelta del tipo di protesi nel trattamento chirurgico dell'endocardite infettiva e le raccomandazioni applicate nella

pratica chirurgica sono le stesse riportate per il trattamento della patologia valvolare degenerativa (31)

Numerosi sono gli studi condotti in Letteratura allo scopo di mettere a confronto i risultati in termini di sopravvivenza, libertà da reinfezione e mortalità a lungo termine in relazione al diverso tipo di sostituto protesico impiantato. Si tratta comunque di coorti di pazienti limitate per il numero esiguo di pazienti studiati, che non permette di poter incontrare differenze statisticamente significative tali da poter essere unanimamente condivise. (32)

Anche l'uso degli homograft è argomento di forte dibattito, soprattutto per quanto riguarda le difficoltà pre- intra e postoperatorie legate alla gestione tecnica e organizzativa di questo tipo di protesi. L'impianto di homografts trova attualmente consenso generale in casi di endocardite infettiva sia su valvola nativa che protesica con estensione della patologia alle strutture adiacenti e distruzione delle stesse (33,34,35)

Molti cardiocirurghi nel corso degli ultimi anni hanno proposto, come possibile alternativa all'uso degli homograft, l'impianto di protesi biologiche stentless promuovendone il basso rischio di recidiva di infezione e l'elevata compliance emodinamica allo stesso modo degli homograft e pertanto indicandone l'applicabilità ai casi di endocardite con estensione dell'infezione alle strutture circostanti. (36,37)

Nell'analisi osservazionale di 277 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare per endocardite infettiva attiva condotta dal nostro gruppo di lavoro per l'EI dell'Hospital Clinico di Barcelona, lo scopo è stato quello di mettere a confronto tre tipi di sostituti valvolari (protesi biologiche, meccaniche e homograft) con l'obiettivo primario di valutarne la mortalità a lungo termine (FU 15 anni), incidenza di reinfezione e percentuale di re intervento.

Nella prima parte del nostro studio si analizza la sopravvivenza a lungo termine sulla popolazione generale indipendentemente dalla localizzazione della lesione e dal tipo di protesi utilizzata.

L'analisi statistica sull'intera serie mostra una mediana di sopravvivenza di circa 8 anni. Nella suddivisione per gruppi, in riferimento alla localizzazione (mitrale o aortica), i pazienti sottoposti a procedura chirurgica per EI su valvola mitrale mostrano un risultato in termini di sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti con intervento su valvola aortica. La doppia procedura ha una prognosi a lungo termine peggiore. La categorizzazione per sostituti valvolari sulla popolazione generale evidenzia invece il miglior risultato di sostituti meccanici e un peggior risultato negli homograft con andamento statisticamente significativo. Il Grafico che analizza gli Homograft a confronto con gli altri tipi di sostituti, che vengono inseriti in un unico gruppo, conferma il risultato precedentemente descritto.

Questo risultato crediamo non debba essere considerato in senso assoluto in quanto nell'inficiare i risultati a lungo termine sicuramente giocano un ruolo fondamentale le condizioni preoperatorie dei pazienti che ad esempio, nel caso del gruppo di quelli sottoposti ad impianto di Homograft, risultano avere co-morbilità e soprattutto condizioni anatomiche all'ispezione intraoperatoria peggiori se confrontati con gli altri gruppi.

Molti Autori considerano, tuttavia, l'homograft aortico il "gold standard" per il trattamento dell'EI su valvola aortica, riportando risultati ottimi per quanto riguarda l'incidenza di reinfezione, sopravvivenza a lungo termine e la mortalità a breve termine (33,34,35)

Come già accennato e, confermato dalla letteratura, esistono una serie di fattori (variabili) che influenzano in forma determinante l'outcome del trattamento chirurgico dell'EI e di

conseguenza, la scelta del tipo di protesi ottimale. Per tale motivo abbiamo incluso nello studio l'analisi di fattori variabili, per valutare quanto e come possano avere influenza statisticamente significativa nell'outcome dei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare per EI in relazione alla valvola coinvolta ed al tipo di protesi impiantata.

Nell'analisi dei fattori predittivi sulla sopravvivenza a lungo termine: il primo fattore analizzato, è l'agente microbiologico responsabile dell'EI: il grafico mostra come l'infezione da *Staphiloccocus Species*, in particolare da "*S. Aureus*" che rappresenta la maggior parte di questo gruppo, condizioni in senso negativo la curva di sopravvivenza rispetto agli altri agenti patogeni. Interessante inoltre come il gruppo rappresentato dai pazienti le cui emocolture al momento del ricovero ospedaliero risultavano negative abbiamo un risultato in termini di sopravvivenza peggiore: probabilmente dovuto all'aspecificità della terapia antibiotica non guidata da uno specifico antibiogramma e sicuramente un ritardo nel timing di trattamento.

Altra variabile con significatività statistica predittiva a lungo termine maggiore, è rappresentata dall' Euroscore, che ha assunto nell'ultimi tempi un'importanza fondamentale nell'indicazione all'intervento, nella pianificazione della procedura e nella stima del rischio.

Un valore di Euroscore >75% nel nostro intervallo, vada ad incidere in maniera significativa sulla sopravvivenza a breve termine.

Nell'analisi statistica del nostro studio abbiamo quindi voluto distinguere due sottogruppi in relazione alla localizzazione dell'infezione (valvolari aortici e valvolari mitralici) per studiare i risultati in termini di sopravvivenza, libertà da reintervento e influenza dei fattori variabili predittivi in relazione al diverso tipo di protesi impiantata.

I risultati ottenuti dall'analisi in termini di sopravvivenza globale e libertà da reintervento, confrontando i grafici dei pazienti aortici con quelli per i pazienti sottoposti a chirurgia della mitrale mostrano un andamento peggiore in termini di sopravvivenza dei pazienti aortici ma una tolleranza al reintervento superiore.

Soffermandoci sui pazienti aortici, la suddivisione per tipo di sostituto valvolare evidenzia come la sopravvivenza a lungo termine delle bioprotesi aortiche confrontata con quella dei restanti gruppi di sostituti valvolari risulta significativamente migliore. L'analisi procede cercando di individuare i fattori predittivi sulla sopravvivenza specificatamente a questo sottogruppo. La sopravvivenza precoce entro 30 giorni dall'intervento in cui abbiamo riscontrato 34 decessi sull'intero gruppo, individua principalmente quattro variabili di co-morbilità: la cirrosi epatica definita in classi Child B o C e l'ipertensione polmonare; acquista in questo gruppo un valore predittivo in senso negativo l'infezione da *Streptococcus Species*, le variabili "Complicanze Maggiori", che comprende complicanze anatomiche legate all'infezione quali DIV, Ascessi e Fistole, e la presenza di versamento pericardico. Sui risultati a lungo termine importante il ruolo dell'ipertensione polmonare e dell'insufficienza cardiaca stimata secondo classi NYHA. L'uso di bioprotesi, su entrambi i range di sopravvivenza, assume un "ruolo protettivo". In considerazione di ciò, attuando una Propensity Analysis con l'obiettivo di studiare come la variabile "Protesi Biologica" possa condizionare la sopravvivenza in relazione agli altri fattori predittivi precedentemente descritti in confronto agli tipi di sostituti, le curve attuariali sul Blocco Propensity Matched mostrano una miglior sopravvivenza nei pazienti operati sottoposti ad impianto di protesi biologica ma non statisticamente significativa per la scarsa potenza del test dato il numero dei pazienti a confronto (19 protesi biologiche) o per fattori di rischio concomitanti non considerati nell'analisi della propensione. Interessante, invece, è notare come l'uso della protesi biologica sia un fattore altamente protettivo quando operiamo l'analisi in relazione alla variabile

“Euroscore” , in cui l’utilizzo della protesi biologica, all’aumentare dei valori di Logistic Score, mostra un incremento della probabilità di morte inferiore rispetto agli altri tipi di sostituti. Risultati simili confermano la protesi biologica come “fattore protettivo” in termini di sopravvivenza nell’analisi a uno, cinque, dieci e quattordici anni, nei pazienti con ipertensione polmonare severa e aumento dell’Euroscore.

Analizzando l’ultimo gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia della valvola mitrale per EI, la sopravvivenza per sostituto valvolare (protesi biologiche, protesi meccaniche e anelli) evidenzia che le protesi meccaniche hanno un risultato in termine di sopravvivenza a lungo termine migliore con un andamento significativo. Come abbiamo descritto per i precedenti gruppi, viene operata successivamente un’analisi sui fattori predittivi: riconoscendo variabili comuni al gruppo dei pazienti Aortici come l’Euroscore, FE, insufficienza cardiaca stimata secondo classi NYHA, l’epatopatia, l’ipertensione polmonare e i valori di Creatinina. *In questo caso l’uso del sostituto biologico sembra essere un fattore che opera in senso negativo.* Nella sopravvivenza a lungo termine acquista un valore predittivo la presenza di Ascesso preoperatorio e la variabile Reintervento. A differenza dei pazienti aortici la variabile protesi meccanica è maggiormente rappresentata. Attuando un’analisi con Propensity Matching in associazione con i fattori definiti come predittivi, si evidenzia come l’utilizzo di questo sostituto valvolare non può essere considerato come fattore decrementale di rischio. Interessante notare, invece, come l’uso dei sostituti valvolari biologici confrontati con le altre tipologie protesiche, va ad influire sulla mortalità a breve termine quando associato alla variabile “Euroscore” in una regressione di Weibull.

# **CAPITOLO VII**

## **CONCLUSIONI**

Secondo quanto osservato dall'analisi della popolazione di 277 pazienti presente nel nostro studio, possiamo quindi concludere che i pazienti sottoposti a procedura chirurgica per EI su valvola mitrale mostrano un risultato in termini di sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti con intervento su valvola aortica ma una tolleranza al reintervento inferiore.

La doppia procedura ha una prognosi a lungo termine peggiore.

La categorizzazione per sostituti valvolari sulla popolazione generale evidenzia invece il miglior risultato di sostituti meccanici e un peggior risultato negli homograft con andamento statisticamente significativo (pazienti maggiormente compromessi al momento dell'intervento).

Per quanto riguarda il sottogruppo, pazienti aortici, la suddivisione per tipo di sostituto valvolare evidenzia come la sopravvivenza a lungo termine delle bioprotesi aortiche confrontata con quella dei restanti gruppi di sostituti valvolari risulta significativamente migliore

L'uso della protesi biologica può essere considerato un fattore altamente protettivo in relazione alla variabile "Euroscore" , in cui l'utilizzo della protesi biologica, all'aumentare dei valori di Logistic Score, mostra un incremento della probabilità di morte inferiore rispetto agli altri tipi di sostituti.

Nel caso del sottogruppo, pazienti mitralici, le protesi meccaniche hanno un risultato in termini di sopravvivenza a lungo termine migliore con un andamento significativo.

Attuando un'analisi con Propensity Matching in associazione con i fattori definiti come predittivi tuttavia, l'utilizzo di questo sostituto valvolare non può essere considerato come fattore decrementale di rischio.

Analogamente a molti altri studi presenti in Letteratura, si tratta comunque di coorti di pazienti limitate per il numero esiguo di pazienti studiati, che non permette di poter incontrare differenze statisticamente significative tali da poter essere unanimamente condivise. Al momento attuale la scelta del tipo di protesi da utilizzare in caso di indicazione a trattamento chirurgico dell' EI su valvola cardiaca è limitata alle indicazioni espresse dalle linee guida per la patologia valvolare degenerativa.

# CAPITOLO VII

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Fernández Guerrero ML. Epidemiología y microbiología de la endocarditis infecciosa. En Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (Eds.): Endocarditis infecciosa. Barcelona, Prous Science, 2002, pp. 3-1
- 2) Miró JM, Gatell JM. Modelos experimentales de patología infecciosa. Monografías Dr. Esteve nº 26. Barcelona. Ediciones Doyma. 2000. Depósito legal: B-20.237.),
- 3) Favalaro RG. En Casabé H, Suárez LD, Torino A (Eds.): Las formas actuales de la endocarditis infecciosa. Buenos Aires, Panamericana, 2000, pp IX.
- 4) Durack DT. Infective endocarditis. En Durack DT, Moellering Jr RC: Infective endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16:XV-XIX
- 5) 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.
- 6) Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. Mayo Clin Proc 1955; 30:201
- 7) Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. Ann Thorac Surg 1995; 60:1836-1844
- 8) Banbury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, Blackstone EH, Rajeswaran J, Okies JE, Frater RWM. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg 2002; 73:1460-1465
- 9) Buckberg GD. Myocardial protection: entering the new millennium. J Card Surg 2002; 17:447-450)
- 10) DeSimone DC, Tleyieh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis due to viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association Endocarditis Prevention Guidelines. Circulation 2012;126:60-4.
- 11) Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a populationbased study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2010;85:422-6.
- 12) Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, Barjhoux C, Malquarti V, Saradarian W, Delaye J. The long term prognosis of infective endocarditis. Eur Heart J 1995 Apr;16 Suppl B:48-53
- 13) Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. Ann Thorac Surg 1997;63:1737-41

- 14) Olaison L, Petterson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 453-475
- 15) Acar C. Cirugía en la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA (Eds.): *Endocarditis infecciosa*. Barcelona, Prous Science, 2002, pp. 317-322
- 16) Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler CG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A and for International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Analysis of the Impact of Early Surgery on In-Hospital Mortality of Native Valve Endocarditis. Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment-Selection Bias. *Circulation*. 2010; 121:1005-1013.
- 17) Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Muñoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, del Río A, Corey GR; Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98:1261-1268.
- 18) Dossche K, Brutel de la Riviere A, Morshuis WSchepens M, Ernst J. Aortic root replacement with human tissue valves in aortic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:47-55
- 19) Mestres CA, Ninot S, Pomar JL. Complete translocation of the aortic root and coronary bypass grafting with a microporous polyurethane (Mitrathane) composite valved graft in the treatment of recurrent prosthetic valve endocarditis. *Life Support Syst* 1986; 4:319-323
- 20) Danielson GK, Titus JL, DuShane JW. Successful treatment of aortic valve endocarditis and aortic root abscesses by insertion of prosthetic valve in ascending aorta and placement of bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:443-449
- 21) Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, Thomas JD, Blackstone EH, Rajeswaran J, Okies JE, Frater RM. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1460-5.
- 22) Ortu P, Mestres CA, Miró JM, Pomar JL. Staphylococcal postoperative subannular left ventricular false aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:244-5
- 23) Chauvaud S, Waldmann T, d'Attellis N, Bruneval P, Acar C, Gerota J, Jarraya M, Carpentier A. Homograft replacement of the mitral valve in young recipients: mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:560-566
- 24) Kabbani SS, Jamil H, Hammoud A, Nabhani F, Hariri R, Sabbagh N, Ross DN. Use of the pulmonary autograft for mitral replacement: short- and medium-term experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:257-261
- 25) Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, Bianchi L, Conget I, Blanch J, Phillips A, Gatell JM. Risk of lipodystrophy in HIV-1-

infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-598.

26) Mestres CA, Chuquiure JE, Claramonte X, Muñoz J, Benito N, Castro MA, Pomar JL, Miró JM, the Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Longterm results after cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 1007-1016.

27) Mestres CA, Castro MA, Bernabeu, Josa M, Cartaña R, Pomar JL, Miró JM, Mulet J and the Hospital Clínico Endocarditis Study Group. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2007; 32:281-285.

28) Dohmen PM. Do We Currently Have Guidelines to Select an Adequate Prosthetic Valve to Surgically Treat Active Infective Endocarditis? *2014 Cardiol Ther*; 2014 3:73-76

29) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2008;118:e523–661.

30) Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, et al. Surgical management of endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2011;91:2012–9.

31) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association; American Heart Association *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul;148(1):e1-e132.

32) Newton,\* S, Hunter S, What type of valve replacement should be used in patients with endocarditis? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 11: 784–788

33) Yankah AC, Pasic M, Klose H, Siniawski H, Weng Y, Hetzer R. Homograft reconstruction of the aortic root for endocarditis with periannular abscess: a 17-year study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:69–75.

34) Niwaya K, Knott-Craig CJ, Santangelo K, Lane MM, Chandrasekaran K, Elkins RC. Advantage of autograft and homograft valve replacement for complex aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1603–1608

35) Grinda JM, Mainardi JL, D’Attellis N, Bricourt MO, Berrebi A, Fabiani JN, Deloche A. Cryopreserved aortic viable homograft for active aortic endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:767–771.

36) Siniawski H<sup>1</sup>, Lehmkühl H, Weng Y, Pasic M, Yankah C, Hoffmann M, Behnke I, Hetzer R Stentless aortic valves as an alternative to homografts for valve replacement in active infective endocarditis complicated by ring abscess. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar;75(3):803-8; discussion 808.

37) Perrotta S, Lentini S, In patients with severe active aortic valve endocarditis, is a stentless valve as good as the homograft? *Interac CardioVasc Thorac Surg* 2010; 11:309–313

38) Janda JM, Abbot SL. 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2761-2764

39) Moter A, Musci M, Schmiedel D. Molecular diagnosis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12:244-252.