

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
División de Ciencias de la Salud
Facultad de Medicina

“Estudio de las complicaciones perianulares en la endocarditis infecciosa. Análisis de aspectos clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos, terapéuticos y pronósticos en pacientes con abscesos perianulares y fístulas aorto-cavitarias en la endocarditis complicada.”

Memoria presentada por **Ignasi Anguera Camós**, licenciado en Medicina y Cirugía para optar al grado de Doctor

Dirigida por el **Dr. Ginés Sanz Romero** y el **Dr. José M^a Miró Meda**

NOVIEMBRE 2005



Facultat de Medicina
Departament de Medicina

Casanova, 143
08036 Barcelona
Tel. +34 93 323 76 68
Fax +34 93 451 95 54
E-mail: cmarcos@ub.edu.

El **Dr. Ginés Sanz Romero**, Director Médico del Hospital Clínic de Barcelona y el **Dr. José M^a Miró Meda**, Consultor del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICAN: Que **D. Ignasi Anguera Camós**, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección la tesis titulada “**Estudio de las complicaciones perianulares en la endocarditis infecciosa. Análisis de aspectos clínicos, microbiológicos, ecocardiográficos, terapéuticos y pronósticos en pacientes con abscesos perianulares y fístulas aortocavitarias en la endocarditis complicada**” para optar al grado de Doctor y que esta tesis cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de Evaluación correspondiente.

En Barcelona, a 10 de novembre de 2005

Dr. Ginés Sanz Romero

Dr. José M^a Miró Meda

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis, el Dr Ginés Sanz y el Dr José M^a Miró, por lo que representa la dirección de esta tesis doctoral.

Al Dr. Miró que más que director ha sido un consejero eficaz, sabiendo además estimular y guiar mi esfuerzo personal.

Al Dr. Sanz por su destacada labor docente durante mis años de residencia en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínic, por su rigor clínico y científico.

Al Dr. Paré, pionero de la ecocardiografía en el Hospital Clínic y en Barcelona, porque ha sido mi maestro en el arte de la ecocardiografía, por su colaboración científica y la ardua tarea de la búsqueda de vídeos de los ecocardiogramas en la revisión retrospectiva de los casos.

A Gianluca Quaglio, compañero y amigo, con quien empezamos a ilusionarnos por las complicaciones perianulares de la endocarditis, a raíz de un caso que vivimos juntos en la Unidad Coronaria del H. Clínic.

A Elisa de Lazzari, de la Unidad de bioestadística, por su diligente trabajo en la sombra, por los innumerables cálculos y reanálisis de nuestra casuística. A Xavier Claramonte, incansable en la recogida de variables de la base de datos de endocarditis del Clínic, por su amable colaboración en la interrogación de dicha base de datos.

Al Dr. Marco, del Servicio de microbiología, por su asistencia en el complicado mundo de la clasificación de los microorganismos.

Al Dr. Mestres, del Servicio de Cirugía Cardiovascular del H. Clínic, por su implicación en el grupo de estudio de la endocarditis del Hospital Clínic

A todos los coautores de los estudios multicéntricos, en especial a los Dres. Anguita, de Alarcón, Vilacosta, San Román, Almirante, Evangelista, por su importantísima colaboración en la aportación de los casos, son los cuales no hubiera sido posible reunir la casuística de pacientes

Al Dr. Gumá, cardiólogo del Parc Taulí, quien hizo posible mi incorporación en la unidad de Cardiología del Taulí.

Al Dr. Martínez-Rubio, responsable de Cardiología del Parc Taulí, por su estímulo y apoyo en las líneas de investigación cardiovascular.

A todo el personal de Cardiología del Hospital Clínic de Barcelona.

A los Dres Chris Cabell y Vance Fowler, del Duke Clinical Research Institute, por sus importantes colaboraciones en los manuscritos que sustentan esta tesis doctoral.

Y por último, pero de forma destacada e importantísima, a todos los miembros de mi familia, sin cuyo apoyo y ayuda este trabajo no hubiera podido salir adelante.

ABREVIATURAS

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral

CID: coagulación intravascular diseminada

CMI: concentración mínima inhibitoria

ECG: electrocardiograma

ECN: estafilococos coagulasa negativos

EI: endocarditis infecciosa

ETE: ecocardiografía transesofágica

ETT: ecocardiografía transtorácica

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

IC: insuficiencia cardíaca

PCR: proteína C reactiva

RAN: resistencia de alto nivel

SARM: estafilococos aureus resistentes a la meticilina

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VIH: virus inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular

INDICE

1. JUSTIFICACIÓN GENÉRICA DEL TEMA UNITARIO	9
2. INTRODUCCIÓN	13
2.1 Incidencia	15
2.2 Etiología	16
2.3 Diagnóstico	18
2.4 Evaluación del paciente con sospecha de endocarditis	22
2.5 Tratamiento de la endocarditis infecciosa	26
2.5.1 Bases del tratamiento antibiótico	26
2.5.2. Tratamiento antibiótico empírico	27
2.5.3 Tratamiento antibiótico específico	28
2.5.4 Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa	37
2.6 Pronóstico y complicaciones de la endocarditis	42
2.6.1 Insuficiencia cardiaca	43
2.6.2 Embolización sistémica	43
2.6.3 Extensión perianular de la infección	46
2.6.4 Fistulización aorto-cavitaria	47
2.6.5 Cavidades perianulares	48
3. HIPOTESIS DE TRABAJO	49
4. OBJETIVOS	51
4.1 Objetivo 1	
4.2 Objetivo 2	
4.3 Objetivo 3	
5. ARTICULOS PUBLICADOS	53
5.1 Objetivo 1	
Artículo 1	
Anguera I , Quaglio G, Miró JM, Paré C, Azqueta M, Marco F, Mestres CA, Moreno A, Pomar JL, Mezzelani JL, Sanz G. Acquired aortocardiac fistulas complicating Infective endocarditis. Am J Cardiol 2001;87:652-654.	
Artículo 2	
Anguera I , Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, San Roman JA, de Alarcón A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarriá C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler Jr VG, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis. Clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. Eur Heart J 2005;26:288-297.	
5.2 Objetivo 2	
Artículo 3	
Anguera I , Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Fariñas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Muñoz P, de Alarcón A, Sarriá C, Rufi G, Miralles F, Pare C,	

Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Corey GR. Prognostic factors of mortality of periannular complications in infective endocarditis. A multicenter cohort study of 351 patients with aorto-cavitary fistulae and non-ruptured periannular abscess (1992-2003). Am J Cardiol 2005 (en revision editorial)

5.3 Objetivo 3

Artículo 4

Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, Olaison L, Stafford JA, Eykyn S, Habib G, Pare C, Wang A, Corey R and the ICE-MD Investigators. Characteristics of aortic periannular abscesses studied with transesophageal echocardiography. A report from the ICE-ME database. Am J Cardiol 2005;96:976-81

6. DISCUSIÓN CONJUNTA	58
7. CONCLUSIONES	71
8. BIBLIOGRAFÍA	74

1. JUSTIFICACIÓN GENÉRICA DEL TEMA UNITARIO

En el año 1993 inicié la residencia en el Hospital Clínic de Barcelona. Había aprobado el examen MIR y me esperaban 5 años de dura residencia en un hospital muy competente y competitivo. Escogí la especialidad de Cardiología porque ya desde las etapas estudiantiles había sentido la atracción por las enfermedades cardiológicas y, habiendo estudiado en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona, no pude rechazar la posibilidad de entrar en el Hospital Clínic. Los años de residencia fueron duros por las elevadas cargas asistenciales que teníamos, pero también muy satisfactorios por el contacto continuado con destacados especialistas, tanto en el ámbito de la medicina como de la cirugía.

Las diversas etapas de la residencia fueron completándose sucesivamente, y en cada una de ellas fueron abriéndose posibilidades nuevas en el campo de la investigación. Desde la sala de Cardiología, el gabinete de Ecocardiografía, la Unidad Coronaria, las unidades de hemodinámica y electrofisiología, etc. todas ofrecían un especial atractivo para el desarrollo de la actividad investigadora. La electrofisiología cardiaca siempre fue el ámbito por el que tuve un mayor interés clínico, pero por diversas razones, las infecciones endocárdicas fueron las que terminaron por consolidarse como el tema de fondo de esta tesis doctoral.

Esta tesis doctoral gira alrededor de las complicaciones de la endocarditis infecciosa, y en particular las complicaciones perianulares. El inicio del proyecto de esta tesis se remonta al año 1998, a partir de la observación de una complicación muy grave a la vez que infrecuente en un caso de endocarditis infecciosa. Yo me encontraba trabajando en la Unidad Coronaria, como adjunto asociado al Servicio de Cardiología, después de haber acabado el

periodo de formación reglada de la residencia. Un día ingresó un paciente con una endocarditis protésica precoz por un germen que muy raramente provoca infecciones cardiovasculares (*Prevotella oralis*) y habían aparecido severas alteraciones a nivel del anillo aórtico. El paciente presentaba un absceso alrededor de la prótesis aórtica, un bloqueo aurículo-ventricular completo y una compleja fistula que ponía en comunicación el ventrículo izquierdo y el absceso perianular con la aurícula derecha. El paciente fue reintervenido con éxito y posteriormente no presentó nuevas complicaciones. A raíz del análisis de este caso y la consiguiente publicación en una revista de cierta relevancia, fue cuando empezó a crecer la posibilidad de estudiar de forma extensa y exhaustiva las complicaciones perianulares en la endocarditis infecciosa.

Debo mencionar que es un mérito del Dr. Miró, entusiasta ilimitado e inagotable trabajador, que este proyecto diera sus primeros pasos, ya que a partir de la base de datos de endocarditis infecciosa del Hospital Clínic, fue de donde se obtuvieron los datos de los primeros pacientes analizados. El proyecto de estudio de las complicaciones perianulares en la endocarditis inicialmente englobó a los pacientes que figuraban en los registros del Hospital Clínic, tanto las variables de la base de datos de endocarditis como de los registros del gabinete de Ecocardiografía. Dada la relativa rareza de estas complicaciones y la falta de series amplias en la literatura que hubieran descrito de forma extensa y completa estas complicaciones, decidimos realizar un proyecto de elevada envergadura. Fue en aquel momento cuando decidimos diseñar un estudio multicéntrico con la colaboración de numerosos centros nacionales y de un centro en los EEUU. Contactamos con la mayoría de centros nacionales con acreditado interés en el estudio y seguimiento de los casos de endocarditis infecciosa, para poder reunir un número suficientemente elevado de casos y poder analizar con profundidad las características de los pacientes que desarrollan fistulas

aorto-cavitarias en la endocarditis. A continuación, y con el fin de describir las características distintivas de estos pacientes con el grupo de pacientes que desarrollan abscesos no fistulizados, utilizamos el mismo diseño multicéntrico para reunir otra serie amplia de pacientes con abscesos, y los comparamos con el grupo de pacientes con fistulas. Finalmente, utilizando otra base de datos de pacientes con endocarditis infecciosa, analizamos las características clínicas, microbiológicas, terapéuticas y evolutivas de una amplia serie de pacientes con abscesos perianulares con el fin de determinar los factores pronósticos de mortalidad en este grupo de pacientes. El resultado final han sido varias publicaciones principales, así como varias secundarias que profundizan en el estudio de una de las complicaciones más severas de la endocarditis.

2. INTRODUCCION

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad potencialmente muy grave, que puede llegar a ser mortal sin tratamiento (1), cuyo pronóstico ha experimentado una gran mejoría en las últimas décadas. Este importante cambio en la historia natural de la enfermedad se ha reflejado en una progresiva disminución de la morbi-mortalidad, sobretodo gracias al uso de potentes antibióticos y al empleo de las técnicas quirúrgicas de reparación valvular. La EI es la infección del endotelio de las válvulas cardíacas por gérmenes patógenos, en válvulas generalmente dañadas previamente, si bien, cada vez es más frecuente la infección sobre válvulas sanas. La elevada morbi-mortalidad de la EI se debe a la destrucción que se produce en las válvulas y los tejidos circundantes, debido a la particular anatomía valvular que impide la correcta difusión de los antibióticos al interior de las vegetaciones valvulares. La infección valvular produce una destrucción de los tejidos valvulares que llevan a la disfunción valvular (que provoca insuficiencia valvular), insuficiencia cardíaca, fenómenos tromboembólicos y hasta la muerte del paciente.

La EI fue descrita por primera vez a mediados del siglo XVII (2), descubriéndose su etiología infecciosa dos siglos más tarde con la identificación de los microorganismos en el interior de las vegetaciones (3). En 1885, Osler efectuó la revisión clínica y patológica más importante de aquella época de la EI sobre válvula nativa, denominándola "endocarditis maligna" ya que en la era pre-antibiótica tenía una mortalidad del 100% (1). Con la introducción de las sulfamidas en la primera mitad del siglo XX se consiguieron las primeras curaciones, y en 1944, con la introducción de la penicilina, se obtuvieron los primeros tratamientos antibióticos efectivos (4). El gran descenso en la mortalidad se ha producido en las últimas tres décadas, con el desarrollo de la cirugía cardíaca y la posibilidad de efectuar recambios valvulares (5) y así controlar la insuficiencia cardíaca de origen valvular, la principal complicación de la EI. En la actualidad, la mortalidad de la EI sobre válvula nativa

en fase aguda oscila entre 20-30% y la supervivencia a los 10 años de seguimiento oscila entre el 70-80% (6,7). Por otra parte, en los últimos años se han observado nuevas formas de EI, con unas características clínicas, microbiológicas y pronósticas totalmente diferentes a la EI clásica sobre válvula nativa. Como consecuencia de la introducción de la cirugía cardíaca ha aparecido la EI sobre válvula protésica; como consecuencia de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) se ha descrito la endocarditis en los drogadictos; y como consecuencia de la utilización hospitalaria de técnicas invasivas intravasculares, se ha observado cada vez con más frecuencia casos de EI nosocomial. Finalmente, con la introducción de la ecocardiografía se han podido visualizar por primera vez mediante un método incruento las vegetaciones valvulares (8). El desarrollo de esta técnica de imagen ha sido fundamental y en la actualidad tiene un papel clave en el diagnóstico y manejo de esta entidad ya que permite estudiar con gran detalle la anatomía cardíaca.

2.1 Incidencia

La EI se observa con una frecuencia de 2-6 casos por 100.000 habitantes / año y supone un caso por cada 1000 ingresos hospitalarios (9,10). A pesar de que ha habido importantes cambios en la epidemiología de la EI en los últimos años, la incidencia de EI se ha mantenido estable. Así, mientras que en la población general, la incidencia de EI sobre valvulopatía reumática ha disminuido, ha aumentado la incidencia de EI sobre el prolapso mitral y la enfermedad valvular degenerativa (9,10). Ha habido un importante incremento de la incidencia en sujetos varones, en pacientes de 20-40 años y de más de 60 años, debido al aumento de la EI en ADVP (11,12) y a la EI nosocomial (13,14). La incidencia de EI en drogadictos fue muy alta durante la década de los 80, presentando un pico máximo a finales de la misma, para disminuir de forma notable desde el inicio de década de los 90 hasta la actualidad, probablemente debido al incremento en los casos de infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) (11,15). Por otro lado, con la administración profiláctica de antibióticos en cirugía cardíaca se ha disminuido la incidencia de EI sobre válvula protésica precoz (inferior al 1% durante el primer año) (16). La tasa acumulada de EI protésica tardía es de un 4% a los 10-12 años de seguimiento (17,18), no existiendo diferencias relevantes en la incidencia de endocarditis entre los pacientes portadores de prótesis mecánicas o de prótesis biológicas, aunque la incidencia de endocarditis es algo superior en los pacientes con prótesis mecánicas implantadas en posición aórtica y en aquellos con bioprótesis implantadas en posición mitral (17). Las características peculiares de los homoinjertos criopreservados en cuanto a resistencia frente a la infección, han resultado en una incidencia de EI sobre homoinjertos significativamente menor (19,20) que sobre los otros tipos de prótesis valvulares.

2.2 Etiología

Aunque cualquier microorganismo puede causar una EI, los estafilococos y estreptococos continúan siendo los agentes causales de la mayoría de EI, siendo los responsables de hasta el 70-90% de casos (21,22). Sin embargo, con la aparición de la EI sobre válvula protésica (16), de la EI en ADVP (11,15) y de la EI nosocomial (13,14) ha aumentado la complejidad del tratamiento de estas infecciones debido al aumento del número de casos de EI por estafilococos y estreptococos multirresistentes, por bacilos gram negativos y por hongos. Generalmente la endocarditis es monomicrobiana, aunque en un 2-3% de casos ésta puede ser polimicrobiana (generalmente en ADVP). La endocarditis con hemocultivos negativos ocurre en <10% de casos.

En la endocarditis sobre válvula nativa de la población general (21,22), la infección se adquiere en la mayoría de casos en la comunidad. Los estreptococos, especialmente del grupo viridans, causan el 40-60% de casos, aunque su incidencia ha disminuido en los

últimos años. Dentro del grupo de los estreptococos del grupo viridans, *S. sanguis*, *S. mitis* y *S. bovis*, son responsables de más del 80% de las infecciones (21,22). Las EI por *S. milleri*, *S. salivarius*, y estreptococos con deficiencia nutricional son menos frecuentes. La endocarditis por *S. bovis* se asocia en más del 50% de pacientes a patología del tubo digestivo (adenomas, divertículos y carcinoma de colon). Enterococo produce el 5-15% de endocarditis (80% *E. faecalis*, 20% *E. faecium*) (21,22). La endocarditis neumocócica suele observarse en alcohólicos, se asocia a neumonía y meningitis, y puede ser producida por cepas resistentes a la penicilina en la mitad de los casos (23). La incidencia de endocarditis estafilocócica ha aumentado notablemente en los últimos años y origina un 15-35% de casos. *S. aureus* meticilin-sensible es responsable de más del 95% de episodios en nuestro medio (21,22). La EI por estafilococos coagulasa-negativos (ECN) es poco frecuente en la comunidad, habiendo adquirido una especial relevancia la infección por *S. lugdunensis* (24). La EI por *S. lugdunensis* afecta predominantemente a válvulas nativas y se acompaña de una elevada morbi-mortalidad, con elevados requerimientos de cirugía cardíaca. La incidencia de EI por bacilos gram negativos es inferior al 10% (21,22) y suele tratarse de microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* sp y enterobacterias. Otros gérmenes como los microorganismos anaerobios, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria*, *Legionella*, *Coxiella burnetti* (Fiebre Q), *Chlamydia psittaci* y hongos son muy infrecuentes (21,22). La incidencia de EI nosocomial está aumentando de forma significativa en los últimos años, siendo la puerta de entrada en estos casos la infección de un dispositivo intravascular o de heridas quirúrgicas (13,14). Los gérmenes responsables de la infección nosocomial suelen ser *S. aureus* (ocasionalmente meticilin-resistente) y *S. Epidermidis*, y con menor frecuencia enterococo, gram negativos y hongos.

En nuestro país, la EI en ADVP está causada en la mayoría de casos por *S. aureus*

meticilín-sensible (12,25). En casos de afectación de válvulas derechas, la incidencia de infección por *S. aureus* alcanza el 90%, mientras que cuando la infección es izquierda, predomina *S. aureus* pero se observa un patrón microbiológico similar al de la EI sobre válvula nativa de la población general. La EI por *P. aeruginosa* o por *Candida* sp. es rara y es casi exclusiva de los ADVP. La infección por VIH ha modificado el patrón clínico y microbiológico y el pronóstico de la EI en los ADVP (15,26,27), de modo que los ADVP infectados por el VIH tienen una mayor incidencia de endocarditis derecha estafilocócica mientras que en los ADVP que no están infectados por el VIH aumenta de forma significativa la afectación izquierda (49%) y la etiología estreptocócica (30%)(15).

La EI protésica tiene una clara diferencia entre los gérmenes aislados en la endocarditis precoz (<12 meses) y en la tardía (>12 meses) (16,28). En la endocarditis precoz predominan los estafilococos coagulasa negativos y en particular *S. epidermidis* que en más del 50% de casos es meticilín-resistente (16). En la EI protésica tardía la distribución de gérmenes es similar a la observada sobre válvula nativa (28).

2.3 Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la endocarditis sólo puede realizarse con absoluta certeza por medio del examen histológico de las vegetaciones obtenidas en el acto quirúrgico o en la necropsia. Hasta hace poco el diagnóstico de la EI se realizaba en base a una combinación de criterios clínicos, microbiológicos e histológicos definidos por von Reyn y cols (criterios del Beth Israel) hace más de 25 años (29). Sin embargo, estos criterios eran muy estrictos ya que exigían una confirmación histológica (cirugía o necropsia) para efectuar el diagnóstico definitivo de EI, no estaban diseñados para el diagnóstico de la EI en ADVP ni sobre válvula protésica, no incluían criterios ecocardiográficos ni consideraban el valor predictivo de endocarditis que tiene el aislamiento de determinados microorganismos.

Inicialmente la visualización de las vegetaciones mediante la ecocardiografía en modo M era meramente anecdótica, en la actualidad, la ecocardiografía bidimensional por vía transtorácica y sobretodo por vía transesofágica con transductores monoplanos, biplanos o multiplanos de alta resolución permite detectar vegetaciones o las complicaciones locales de la EI (abscesos, aneurismas, fistulas, roturas valvulares o del aparato subvalvular) en más del 90% de pacientes con EI sobre válvula nativa o protésica cuando se utiliza la vía transesofágica (30,31). En el lado derecho, la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) para detectar vegetaciones en la endocarditis tricúspide de los ADVP parece similar a la vía transesofágica (32). Un ecocardiograma transesofágico (ETE) negativo tiene un valor predictivo negativo muy alto y reduce las posibilidades de que el paciente tenga EI (33). Esta técnica también permite conocer el funcionalismo cardiaco y la aplicación del doppler-pulsado y del doppler-color permite cuantificar el grado de insuficiencia valvular y los flujos sanguíneos intracardiacos anormales (fistulas). Por otra parte, es conocido desde hace años que la bacteriemia persistente por determinados microorganismos (p.ej. *S. epidermidis* en pacientes portadores de prótesis o por estreptococos viridans, *S. aureus* o gérmenes del grupo HACEK en pacientes sin foco evidente) es muy sugestiva de EI y si la ecocardiografía demuestra vegetaciones deberían diagnosticarse de EI aunque falten otros criterios clínicos. Por todo ello, el Grupo de Endocarditis de la Universidad de Duke publicó en 1994 unos nuevos criterios (criterios de Durack) para el diagnóstico de EI (34) que incorporaron los criterios ecocardiográficos y microbiológicos (tabla 1). Los criterios utilizados se agruparon en dos categorías, mayores y menores. Los criterios mayores se basan en los resultados microbiológicos y ecocardiográficos y por sí solos permiten establecer el diagnóstico definitivo de la EI. Los criterios menores se basan en datos clínicos y de laboratorio y son un complemento de los criterios mayores, permitiendo establecer el diagnóstico definitivo de la EI en ausencia de uno o ambos criterios mayores.

Tabla 1. Criterios de Durack para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (1994)

- Diagnóstico definitivo
 - o Criterios patológicos (vegetaciones, émbolos o abscesos). Presencia de microorganismos mediante su demostración por cultivo o tinción; lesiones histológicas de endocarditis activa en las vegetaciones o abscesos intracardiacos.
 - o Criterios clínicos. Dos criterios mayores, o un criterio mayor y tres criterios menores; o cinco criterios menores.

- Diagnóstico posible: cuando el diagnóstico es consistente con endocarditis infecciosa pero no existen criterios clínicos para un diagnóstico definitivo ni para rechazarla y el paciente ha recibido más de 4 días de tratamiento antibiótico.

- Diagnóstico rechazado
 - o Cuando existe un diagnóstico alternativo evidente
 - o Resolución del síndrome clínico con 4 días o menos de tratamiento antibiótico,
 - o Falta de evidencia patológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o autopsia después de un máximo de 4 días de tratamiento antibiótico.

Criterios mayores de endocarditis

- Hemocultivos positivos
 - o Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa: estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus bovis*, microorganismos del grupo HACEK, o *S. aureus* adquirido en la comunidad o enterococo en ausencia de foco primario
 - o Hemocultivos persistentemente positivos: hemocultivos positivos separados por 12 horas o más, 3 de 3 hemocultivos o la mayoría de 4 hemocultivos o más no simultáneos positivos separados una hora como mínimo entre el primero y el último.

- Evidencia de afectación endocárdica
 - o Evidencia ecocardiográfica: vegetación o masa oscilante sobre una válvula o estructura adyacente, o en la zona de un jet de regurgitación o sobre material protésico implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa; presencia de absceso perianular, nueva dehiscencia parcial de una prótesis o regurgitación valvular de nueva aparición.

Criterios menores de endocarditis

- Factores predisponentes: cardiopatía o drogadicción
- Fiebre > 38°C
- Fenómenos vasculares: embolismos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos pero sin reunir los criterios mayores o evidencia serológica de infección activa por microorganismos que pueden cuasar endocarditis infecciosa.
- Ecocardiograma compatible con endocarditis infecciosa pero sin reunir criterios diagnósticos

Recientemente estos criterios se han revisado y se han añadido nuevos criterios menores (Tabla 2) que han permitido aumentar la calidad del diagnóstico de la EI (pasar de EI posible a EI definitiva) sin disminuir su especificidad (35).

Tabla 2. Criterios menores adicionales propuestos para el diagnóstico de endocarditis infecciosa en la clasificación de Duke

Factores predisponentes: catéteres intravenosos centrales o periféricos

Clínicos: nueva esplenomegalia, nueva acropaquia o petequias

Biológicos: microhematuria en ausencia de infección urinaria, menstruación, o nefropatía o sonda urinaria; elevación de la VSG o de PCR.

La comparación de los criterios del Beth Israel y de Duke determinaría un rechazo de aproximadamente el 10% de casos de EI sobre válvula nativa (sobretudo pacientes con cardiopatías valvulares subyacentes y gérmenes típicos sin bacteriemia persistente); otro 10% de casos EI en ADVP sería también rechazado (sobretudo los casos de EI con afectación tricúspide sin soplo ni embolismos pulmonares) y entre un 20-30% de episodios de EI protésica (35,36). La introducción de la ecocardiografía como criterio diagnóstico en los

criterios de Duke es la responsable de estas diferencias en la frecuencia de detección de EI definitiva. La introducción del ETE ha permitido aumentar la frecuencia de detección de vegetaciones valvulares, y por ello, de casos de EI definitiva debido la mejora de la calidad de imagen sobre válvulas esclero-calcificadas o en las válvulas protésicas (36,37,38). Los criterios de Duke tienen una limitación importante en la categoría de EI posible ya que ésta está poco definida al incluir los casos que no reúnen los criterios de diagnóstico definitivo ni puede ser rechazado el diagnóstico de EI (39).

En la actualidad se puede aceptar como seguro el diagnóstico de EI en presencia de un cuadro clínico compatible, hemocultivos positivos e imágenes claras de vegetaciones valvulares en el ecocardiograma. Las dificultades diagnósticas de la endocarditis derivan de la gran variedad de síntomas con que se puede presentar la enfermedad. Debería pensarse en la EI ante cualquier paciente con cardiopatía y síndrome febril así como en pacientes sin cardiopatía que presentan episodios embólicos, abscesos cerebrales, síntomas neurológicos o glomerulonefritis asociados a fiebre.

Recientemente se han publicado unas nuevas modificaciones a los criterios de Durack, conocidas como los criterios de Duke modificados con el objetivo de aumentar la sensibilidad y especificidad de dichos criterios (40). Dichos criterios establecen las siguientes modificaciones: definen EI posible en presencia de 1 criterio mayor y 1 menor o en presencia de 3 menores; la bacteriemia por *S. aureus* nosocomial se establece como criterio mayor, los cultivos para *C. burnetti* o la serología positiva se establece como criterio mayor y se elimina el criterio ecocardiográfico menor.

2.4 Evaluación del paciente con sospecha de endocarditis

La anamnesis y exploración física se dirigen hacia la identificación de los factores predisponentes (cardiopatía, drogadicción, catéteres intravenosos) y hacia los síntomas y

signos compatibles con EI (síndrome febril, soplo de regurgitación, embolismos pulmonares o sistémicos, fenómenos vasculares o inmunológicos y metástasis sépticas) (34,35).

La analítica general en la evaluación del paciente con EI debe incluir: velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma, pruebas de coagulación, función hepática y renal con sedimento de orina y la proteína C reactiva (PCR). El hemograma puede encontrarse alterado en un 70-90% de casos, mostrando anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con desviación a la izquierda, etc. En la EI por *S. aureus* suele haber plaquetopenia y en ocasiones una CID. Recientemente se ha propuesto que la VSG y la PCR sean criterios menores de EI ya que ambos parámetros se encuentran elevados en la gran mayoría de pacientes con EI (35). La PCR puede ser útil además en la monitorización de la respuesta al tratamiento antibiótico. El análisis de orina suele ser anormal, con proteinuria o microhematuria secundaria a embolismos renales o a depósito de inmunocomplejos. La microhematuria es otro criterio menor propuesto que se observa en el 25-50% de casos (35).

Los hemocultivos constituyen un elemento fundamental en el diagnóstico microbiológico de la EI, siendo positivos en más de 90-95% de los episodios (21,22). Los hemocultivos deben extraerse independientemente de que el paciente tenga fiebre o no ya que la bacteriemia de la EI es continua. Se recomienda obtener por punción venosa al menos 3 hemocultivos no simultáneos en una hora. La sangre se debe cultivar en medios aerobio y anaerobio y conservar el cultivo al menos 3-4 semanas para detectar microorganismos de crecimiento lento (*Brucella*, grupo HACEK, estreptococos con deficiencias nutricionales, *Legionella*, *Bartonella*)(21,22). Los hemocultivos pueden ser negativos o tardar en positivizarse 1-2 semanas si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico durante varios días. Los hemocultivos son negativos en las EI por *Coxiella*, *Chlamydia* y *Aspergillus*. La serología es útil en estos casos y en las EI por *Brucella* y *Legionella* (21,22).

En la evaluación inicial de un paciente con sospecha de EI también debe obtenerse una radiografía de tórax y un ECG, para detectar infiltrados pulmonares, derrame pleural o empiema (que pueden llegar a encontrarse en el 80% de casos de EI en ADVP) (11). Además, si la afectación es izquierda puede mostrar cardiomegalia o signos de IC izquierda (41). El ECG permite objetivar alteraciones en la conducción (41). La más frecuente es la aparición de un bloqueo de rama y generalmente es el resultado de una miocarditis subclínica. Sin embargo, el alargamiento del PR suele indicar la propagación de la infección a la región perivalvular en el caso de la formación de un absceso perianular aórtico.

Cuando se sospecha una EI, el ecocardiograma debe realizarse lo antes posible ya que permite detectar vegetaciones o las complicaciones locales de la EI (abscesos, aneurismas, fistulas, roturas valvulares o del aparato subvalvular), cuantificar el grado de insuficiencia valvular y conocer el funcionalismo cardíaco (41). En las tablas 3 y 4 se resumen la sensibilidad y especificidad, así como las ventajas e inconvenientes del ETT y del ETE (30,31,41,42,43). La ETE está indicada como primera opción en la EI sobre válvula nativa si la ETT es negativa y existe sospecha de EI, en todos los casos de EI sobre válvula protésica, siempre que exista sospecha de extensión perivalvular de la EI, y en los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía cardíaca (evaluación pre y post-quirúrgica). El ETE no aporta un mayor rendimiento diagnóstico que la ecografía transtorácica para el diagnóstico de la EI derecha (32).

Existen una serie de alteraciones ecocardiográficas que se han asociado con frecuencia con complicaciones y que por ello son sugestivas de requerimiento de tratamiento quirúrgico (44):

Vegetación

- Persistencia de la vegetación después de un embolismo sistémico
- Vegetación en el velo anterior mitral, sobretodo si es de >10 mm
- 1 o más embolismo en las 2 primeras semanas de tratamiento antibiótico
- Aumento del tamaño de la vegetación a pesar de tratamiento adecuado

Disfunción valvular

- Insuficiencia mitral o aórtica aguda son signos de insuficiencia cardiaca
- Perforación valvular o rotura

Extensión perivalvular

- Dehiscencia valvular, rotura o fistulización
- Bloqueo aurículo-ventricular de nueva aparición
- Absceso de gran tamaño o que aumenta de tamaño a pesar del tratamiento

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE) para la detección de vegetaciones o abscesos valvulares en la endocarditis infecciosa.

Tipo	ETT	ETE
Sensibilidad	Vegetaciones Nativa: 60-70% Protésica: 30%	Vegetaciones Nativa 90-100% Protésica: 75-90%
	Abscesos Nativa: 30% Protésica: 20-30%	Abscesos Nativa: 80-100% Protésica: 80-100%
Especificidad	95-98%	98%
Valor predictivo positivo	92%	95%
Valor predictivo negativo	85-90%	98-100%

Tabla 4. Principales ventajas e inconvenientes de la ecocardiografía transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE)

Tipo	ETT	ETE
Ventajas	Técnica no invasiva Fácilmente realizable Estudios seriados Bajo coste	Elevada sensibilidad para detección de vegetaciones y complicaciones en válvula nativa y protésica Factible en casi todos los pacientes
Inconvenientes	Menor sensibilidad Escasa utilidad en prótesis Ventana no adecuada en Algunos pacientes	Parcialmente invasivo Requiere sedación Requiere un facultativo Mayor coste

2.5 TRATAMIENTO

2.5.1 Bases del tratamiento antibiótico

El tratamiento de la EI se basa en la administración del antibiótico más adecuado, a las dosis necesarias y durante el tiempo suficiente para erradicar al microorganismo responsable de las vegetaciones valvulares (44,45,46,47,48). Este tratamiento requiere en algunos casos ser complementado con la resección quirúrgica de las válvulas afectadas. Los antibióticos a utilizar deben ser bactericidas, ya que los bacteriostáticos pueden suprimir la bacteriemia pero no erradicar la infección. De hecho las formas de endocarditis debidas a gérmenes para los que no se dispone de antibióticos bactericidas (*Brucella* sp, *C. burnetti*) requieren para su curación tratamientos de varios meses o años siendo necesaria en ocasiones la cirugía valvular. Los antibióticos mas utilizados son los betalactámicos a los que se suele asociar un aminoglucósido (44,45,46,47,48). Esta asociación se ha demostrado sinérgica en los estudios *in vitro* y clínicamente hace desaparecer más rápidamente la

bacteriemia y la fiebre. Además esta asociación es imprescindible para conseguir un efecto bactericida ante microorganismos tolerantes a los betalactámicos (enterococos y algunas cepas de estreptococos). Los antibióticos deben utilizarse a dosis altas y por vía endovenosa para conseguir un gradiente alto entre la concentración de antibiótico en el plasma y en el interior de la vegetación que asegure la penetración del mismo. En este sentido, los estudios experimentales en animales han descrito varios patrones de difusión de los antibióticos en el seno de la vegetación (49). Por último, en general el tratamiento debe ser prolongado (de 4 a 6 semanas en las formas más habituales) para evitar las recidivas (producidas por poblaciones bacterianas con actividad metabólica enlentecida en el seno de la vegetación) y para erradicar los posibles focos metastásicos.

2.5.2 Tratamiento antibiótico empírico

En muchos casos el tratamiento se inicia una vez conocido el germen responsable y se utilizan las pautas antibióticas recomendadas (44,47). En otras ocasiones se inicia un tratamiento empírico, siempre tras la toma de al menos tres hemocultivos no simultáneos. Este tratamiento empírico está justificado cuando la sospecha diagnóstica es elevada (cuadro clínico muy sugestivo con vegetaciones evidentes por ecocardiograma) y sobretodo cuando la forma de presentación es aguda, ya que en estos casos la aparición de complicaciones graves en los primeros días no es infrecuente. Las pautas antibióticas en este contexto dependerán de cada caso: se utilizan pautas frente a estreptococos y enterococos en casos de EI sobre válvula nativa de presentación subaguda y debe cubrirse la posibilidad de infección estafilocócica en todas las formas agudas, en las EI protésicas y en los ADVP (tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento empírico ante la sospecha de endocarditis infecciosa

Situación	Tratamiento antibiótico
Válvula nativa	
Población general	Ampicilina 2 gr/4 h ev + Cloxacilina 2 gr/4 h ev + Gentamicina 1 mgr/kg/8 h ev
ADVP	Cloxacilina 2 gr/4 h ev + Gentamicina 1 mgr/kg/8 h ev
Válvula protésica	
EI precoz	Vancomicina 1 gr/12 h ev + Gentamicina 1 mgr/kg/8 h ev
EI tardía	Misma pauta que en la EI sobre válvula nativa en población general

2.5.3 TRATAMIENTO ANTIBIOTICO ESPECIFICO

Una vez se ha aislado el microorganismo y se conoce su susceptibilidad antibiótica debe adecuarse el tratamiento antibiótico empírico instaurado días antes. El tratamiento antibiótico de la EI ha tenido cambios importantes en los últimos años, se han introducido nuevos antibióticos, en algunas situaciones se ha reducido la duración del tratamiento a 2 semanas y en otras, se ha hecho posible el tratamiento domiciliario. El patrón de susceptibilidad antibiótica de muchos microorganismos ha cambiado y se han vuelto resistentes, haciendo que en algunos casos no exista un tratamiento antibiótico efectivo, con lo que la mortalidad de estas endocarditis es muy elevada. En general, la duración del tratamiento es de 4 semanas para la EI sobre válvula nativa y de 6 semanas para la EI sobre válvula protésica (44,47,50).

Estreptococos del grupo viridans y *Streptococcus bovis*

El grupo viridans incluye diferentes grupos y especies de estreptococos como los grupos *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*), *S. mitis*, *S. uberis*, *S. acidominimus*, *Gemella morbillorum* y especies con deficiencias nutricionales (*Abiotrophia defectiva* y especies de *Granulicatella*).

Tratamiento de la EI por estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* sensibles a la penicilina (CMI₉₀ 1 µg/mL). El porcentaje de curación bacteriológica en los pacientes con endocarditis por estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* sensibles a la penicilina es casi del 99% (51,52). En tratamiento se basa en la administración de penicilina sódica o ceftriaxona durante 4 semanas o durante 2 semanas si se añade un aminoglucósido (44,47,50). En los últimos años, el principal avance terapéutico ha sido la introducción de la ceftriaxona (52). Las pautas de cuatro semanas con penicilina o ceftriaxona evitan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y la utilización de ceftriaxona permite el tratamiento domiciliario. La penicilina G sódica se puede administrar intermitentemente o en infusión continua (53). La experiencia acumulada con el uso de pautas cortas de tratamiento con penicilina asociada a un aminoglicósido (2 semanas) ha hecho que éste sea el tratamiento de elección en este tipo de endocarditis (44,47,50,51). La adición de gentamicina o estreptomina a la penicilina tiene un efecto sinérgico *in vitro* y en el animal de experimentación, permite una más rápida esterilización de las vegetaciones y acorta la duración del tratamiento a dos semanas (51) con un porcentaje de curaciones equivalente (54). El régimen de dos semanas no está indicado en las algunas situaciones: insuficiencia cardíaca grave, complicaciones neurológicas o sépticas, lenta resolución clínica o bacteriológica, afectación renal o del octavo par craneal, alergia a beta-lactámicos, cepas con resistencia moderada o elevada a la penicilina, variedades nutricionales de

estreptococos viridans, EI polimicrobiana, y en pacientes con EI protésica. En la actualidad se recomienda utilizar gentamicina, aunque probablemente tobramicina y netilmicina son tan eficaces como gentamicina y tienen la ventaja de que producen menos nefrotoxicidad. Los estudios en modelos de endocarditis experimental han demostrado que la dosis única diaria de aminoglucósido es equivalente a la administración de tres dosis al día (55). La vancomicina o la teicoplanina administradas durante 4 semanas son los antibióticos de elección en los pacientes que presentan hipersensibilidad de tipo inmediato a la penicilina o a otros betalactámicos (44,47,50).

La EI por estreptococos del grupo viridans y *S. bovis* con una CMI a la penicilina $>0.1 \mu\text{g/ml}$ y $<0.5 \mu\text{g/ml}$ se trata con penicilina durante 4 semanas asociada a gentamicina las 2 primeras semanas (44,47,51). También se puede administrar ceftriaxona en lugar de la penicilina. La EI por estreptococos del grupo viridans y *S. bovis* con CMI $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ a la penicilina y en caso de *A. defectiva* y las especies *Granulicatella* y *Gemella* se tratan con la misma pauta que la EI por enterococo.

***Streptococcus pneumoniae*, *streptococcus pyogenes* (grupo A) y estreptococos de los grupos B, C y G.**

Son causa relativamente infrecuente de EI y en los últimos años se ha observado un aumento en el número de neumococos con sensibilidad intermedia a la penicilina (CMI= $0.1-1 \mu\text{g/mL}$) o con alta resistencia a la misma (CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)(14). En un estudio reciente más de la mitad de los casos de EI diagnosticados en la década de los 90 eran resistentes a la penicilina (23). También está aumentando la resistencia del neumococo a otros antibióticos como las cefalosporinas, la eritromicina o el trimetropin-sulfametoxazol. En el caso de una EI por neumococo sensible a la penicilina puede administrarse penicilina G o ceftriaxona; si la resistencia es intermedia puede administrarse altas dosis de penicilina

o una cefalosporina de tercera generación; y si la resistencia es alta, se recomienda vancomicina, aunque también podría utilizarse una cefalosporina de tercera generación o imipenem. En la endocarditis causada por *S. pyogenes* se recomienda tratamiento con penicilina G, siendo una alternativa las cefalosporinas de primera o tercera generación. En general, los estreptococos de los grupos B, C y G son generalmente más resistentes a la penicilina que los estreptococos del grupo A (44,47,51).

Enterococo

En la actualidad el enterococo no se considera dentro del grupo de los estreptococos y se incluye dentro del género enterococo, en el cual existen 12 especies, siendo *E. faecalis* y *E. faecium* los que originan EI con más frecuencia (44,47,56). El tratamiento de la EI por enterococo es complicado debido a la relativa resistencia a la penicilina (CMI >0.5 µg/ml, CMI media de 2 µg/mL), vancomicina y aminoglucósidos (44,47,50,56). El enterococo es resistente a las cefalosporinas y generalmente resistente a las concentraciones plasmáticas habituales de aminoglicósidos. Sin embargo, la combinación de penicilina, ampicilina o vancomicina con gentamicina tiene un efecto bactericida sinérgico mientras no exista una resistencia de alto nivel (RAN) a estos aminoglucósidos (56). Los enterococos con una CMI para la gentamicina ≥ 500 µg/mL o para la estreptomina ≥ 2000 µg/mL se consideran con RAN frente a estos antibióticos y en estos casos se pierde la sinergia de la combinación de penicilinas o vancomicina con estos aminoglucósidos. La EI por enterococo sin RAN puede tratarse mediante penicilina G sódica, ampicilina o vancomicina asociada a gentamicina durante 4 semanas en caso de válvula nativa o durante 6 semanas en casos de >3 meses de evolución o sobre válvula protésica (57). Un estudio reciente ha sugerido que el tratamiento con aminoglucósidos puede reducirse a 2 semanas sin un aumento de los fracasos (58).

En pacientes alérgicos a la penicilina se utiliza como alternativa la vancomicina (44,47,50). En los pacientes con historia de dudosa alergia a la penicilina o con leve rash cutáneo, se pueden considerar los protocolos de desensibilización a la penicilina y en pacientes con antecedentes de una clara reacción anafiláctica a la penicilina se utiliza vancomicina. La experiencia con teicoplanina y linezolid es mucho menor (50,59).

Cada vez existen más enterococos con RAN a la gentamicina. El tratamiento prolongado (8-12 semanas) con dosis altas de penicilina o ampicilina puede curar aproximadamente a la mitad de los pacientes (44,47,56). En la actualidad se está evaluando en estos casos la eficacia de la combinación de ampicilina y ceftriaxona, ya que *in vitro* e *in vivo* esta combinación puede ser sinérgica. La resistencia intrínseca a la penicilina y a la ampicilina ha aumentado en frecuencia (56) y también se ha objetivado la producción de beta-lactamasas en *E. faecalis*. Más recientemente, se ha descrito la resistencia a los antibióticos glicopeptídicos (vancomicina y teicoplanina) en cepas de *E. faecalis* y de *E. faecium* (60,61) en función de los genotipos van A a van-D (56). En España se ha observado resistencia a los glicopéptidos en un 1-4% de las infecciones enterocócicas, siendo más frecuente en *E. faecalis* que en *E. faecium*. Los enterococos que presentan una o más de estas formas de resistencia a penicilina o vancomicina no presentan efecto bactericida sinérgico cuando estos antibióticos se combinan con aminoglicósidos y para este tipo de EI no existe un tratamiento eficaz (44,47,56). Para los enterococos con RAN a la penicilina (CMI \geq 6 mg/L), la vancomicina es el antibiótico de elección (44,47,56); mientras que si la resistencia a la penicilina depende de la producción de beta-lactamasas se puede utilizar la combinación de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas (p.ej. ampicilina-sulbactam), imipenem o vancomicina con gentamicina (44,47,56). Para los microorganismos resistentes a la penicilina y a la vancomicina, debe conocerse la sensibilidad a la teicoplanina (56). Para el tratamiento de cepas multirresistentes se puede

considerar la utilización de otros antimicrobianos como la asociación de dalfopristina con quinupristina, las oxazolidinonas o las nuevas quinolonas.

***Estafilococos aureus* y estafilococos coagulasa negativos**

La endocarditis estafilocócica puede estar causada por estafilococos coagulasa positivo (*S. aureus*) o por ECN (*S. epidermidis* u otros ECN como *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. gallinarum*, *S. intermedius*) (62) siendo, en la actualidad, la principal causa de EI en países industrializados (63,64). Aunque tanto *S. aureus* como los ECN pueden infectar las válvulas nativas como las válvulas protésicas, la mayoría de endocarditis por ECN ocurren en pacientes portadores de válvulas protésicas (65). Más del 95% de *S. aureus* que producen EI adquiridas en la comunidad producen beta-lactamasas y tienen una alta resistencia a la penicilina G. El antibiótico de elección en estos casos es la cloxacilina (CMI Ω $\mu\text{g/mL}$), una penicilina isoxazólica semi-sintética resistente a las penicilinasas. Cuando la cepa es sensible a la penicilina (CMI Ω .12 $\mu\text{g/mL}$) debería tratarse con penicilina (44,47,62). Muchos *S. aureus* que producen EI adquiridas en el hospital son resistentes a la meticilina (SARM, CMI Ω 4 $\mu\text{g/mL}$) (66). En estos casos la vancomicina es el antibiótico de elección. Recientemente se han descrito las infecciones por cepas SARM con resistencia intermedia a la vancomicina (67,68).

En la EI por *S. aureus* o ECN en ausencia de material protésico, se trata con nafcilina o cloxacilina por vía i.v. durante 4-6 semanas (44,47,50). La infección por estafilococos sensibles a la penicilina (CMI Ω .12 $\mu\text{g/mL}$) puede ser tratada con penicilina G con o sin 3-5 días de gentamicina (44,47,50).

La endocarditis derecha no complicada por *S. aureus* sensible a la meticilina en los ADVP tiene buen pronóstico con unas tasas de cirugía y mortalidad inferiores al 2% y 5% respectivamente (69). La EI derecha por *S. aureus* es mucho más benigna, la tasa de

curaciones espontáneas es mayor y el inóculo bacteriano de las vegetaciones es mucho menor que cuando la afectación es izquierda. Estos estudios experimentales y datos clínicos han mostrado una la tasa de curaciones del 90% con una pauta corta de 2 semanas (70,71). Los criterios de exclusión de la pauta de 2 semanas son: lenta respuesta clínica o microbiológica, criterios de gravedad (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca derecha, grandes vegetaciones (>2 cm), metástasis sépticas, complicaciones extracardíacas, alergia a la penicilina, infecciones por *S. aureus* meticilín-resistentes (<5%), EI polimicrobianas y ADVP infectados por el VIH con SIDA o severamente inmunodeprimidos.

Los ECN (CMI oxacilina ≥ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y un porcentaje cada vez mayor de *S. aureus* (CMI oxacilina ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) son resistentes a la meticilina (estafilococos meticilín-resistentes) o multirresistentes (44,47,62,66). Estos microorganismos producen endocarditis nosocomial, EI protésica y en ocasiones EI en los ADVP (69). La única opción terapéutica de las EI por estafilococos meticilín-resistentes es la vancomicina (47). Las alternativas en los pacientes que no toleran la vancomicina son limitadas, siendo la teicoplanina el antibiótico de elección. Dado que la respuesta a los antibióticos glicopeptídicos es subóptima, se recomienda añadir gentamicina los primeros 3-5 días de tratamiento si la cepa es sensible. En la actualidad, otras opciones terapéuticas que incluyen trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina o minociclina, linezolid, quinupristina-dalfopristina y daptomicina están siendo evaluadas (44). La combinación de fosfomicina con betalactámicos (sobre todo con imipenem) se ha mostrado sinérgica y bactericida tanto *in vitro* como en el modelo animal de EI aórtica experimental.

Los ECN que producen EI sobre válvula protésica suelen ser *S. epidermidis* meticilín-resistentes (CMI ≥ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), especialmente si la EI protésica es precoz (44,72,73). Por tanto, el tratamiento empírico debe dirigirse frente a los ECN meticilín-

resistentes, siendo el mejor tratamiento, la combinación de vancomicina asociada con gentamicina durante 6 semanas y rifampicina durante las 2 primeras (44,47,50,73). La reciente aparición de ECN resistentes a la vancomicina (74) es motivo de preocupación dada la ausencia de alternativas terapéuticas. La endocarditis protésica precoz (<12 meses) o cuando se afecta la prótesis aórtica se acompaña frecuentemente de abscesos perivalvulares y disfunción protésica, siendo necesaria en la mayoría de ocasiones la intervención quirúrgica.

La endocarditis protésica por *S. aureus* tiene una elevada mortalidad (>60%) y se recomienda la cirugía valvular precoz junto a tratamiento antibiótico combinado (44,47,62). Se ha demostrado en estudios experimentales *in vivo* que la rifampicina tiene un papel fundamental para la esterilización de material protésico infectado por *S. aureus*. Si las cepas de *S. aureus* son sensibles a la meticilina (CMI \geq 4 μ g/mL), se puede utilizar la cloxacilina; cuando los microorganismos son meticilín-resistentes (CMI $<$ 4 μ g/mL), el tratamiento combinado debe incluir vancomicina y gentamicina durante las 2 primeras semanas (44,47,62).

Recientemente se han descrito infecciones por cepas de SARM con sensibilidad intermedia o completa a la vancomicina (67,68) frente a las cuales vancomicina se ha mostrado ineficaz en el modelo experimental de EI. Se han descrito casos aislados de endocarditis y se desconoce cual es el tratamiento de elección.

Bacilos Gram-negativos

La endocarditis causada por microorganismos del grupo HACEK se observa en un 5-10% de las EI sobre válvula nativa en los pacientes no ADVP (44,47,75). Estos microorganismos tienen un crecimiento lento en los medios de cultivo, y requieren períodos largos de incubación. Los microorganismos del grupo HACEK eran sensibles a la

ampicilina y recientemente se ha objetivado la producción de beta-lactamasas por algunas cepas del grupo HACEK (44,47,75). Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima) son los fármacos de elección en este tipo de IE (44,47,75) durante 4 semanas en la EI sobre válvula nativa y durante 6 semanas en la EI protésica. La EI por bacilos gram negativos no HACEK se trata de acuerdo con los estudios de sensibilidad in vitro asociando un antibiótico betalactámico y un aminoglucósido durante 4-6 semanas (44,75) y en todos los casos debe evaluarse el tratamiento quirúrgico.

Hongos

El tratamiento de la EI fúngica sobre válvula nativa o protésica plantea dificultades especiales porque las vegetaciones suelen adquirir gran tamaño y la concentración de antifúngico en el seno de las mismas es baja (76). La mortalidad de los pacientes con EI fúngica es muy elevada, aunque en las series recientes ha disminuido. La mortalidad de la EI por *Candida* sp. y de la EI por *Aspergillus* sp. es del 40-60% y mayor del 90% respectivamente a pesar de tratamiento quirúrgico en muchos casos.

Endocarditis con hemocultivos negativos

La endocarditis cursa con hemocultivos negativos en menos del 10% de casos. Entre sus causas más frecuentes se encuentran *Coxiella burnetti*, *Chlamydia psittaci*, *Brucella* sp y *Bartonella* sp. (*B. henselae*, *B. Quintana*) (44,77). En casos de EI por germen desconocido debe mantenerse el tratamiento empírico administrado en base al grupo de riesgo del paciente (población general, drogadicción, portadores de prótesis) y a la duración de la sintomatología. Si el paciente responde favorablemente, debe mantenerse el tratamiento durante 4-6 semanas. En caso contrario, deben descartarse otras entidades infecciosas y no infecciosas, pero si la sospecha de endocarditis es alta y el paciente

persiste febril a las dos semanas o existe un deterioro hemodinámico, debe valorarse la necesidad de recambio valvular.

2.5.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En las últimas décadas se han efectuado importantes avances en el conocimiento de la EI. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica y el tratamiento quirúrgico de la EI han sido dos de los avances fundamentales en este campo. La cirugía cardiovascular ha experimentado importantes avances desde que se dispone de la circulación extracorpórea, cuyas primeras experiencias se remontan a los años cincuenta del siglo XX (78,79,80,81). Entre ellos se encuentran la posibilidad del acceso a las cavidades cardíacas, los diferentes diseños de substitutos valvulares (82,83) y la protección miocárdica (84). La cirugía ha representado un gran avance al favorecer el tratamiento radical de las lesiones valvulares, tanto desde el punto de vista anatómico como de la erradicación de la infección. La reducción de la mortalidad ha sido uno de los aspectos más importantes observados a lo largo de los años. La mortalidad hospitalaria asociada a la cirugía de la EI, en especial en la fase aguda de la enfermedad, se ha establecido en la actualidad entre el 10 y el 20% y en el caso de la EI por *S. aureus*, entre el 15 y el 30% (85). Existen muchos factores que influyen en la mortalidad quirúrgica de la EI. Dichos factores incluyen: variables preoperatorias (condición crítica por insuficiencia cardíaca o shock séptico-cardiogénico, insuficiencia renal, hipertensión pulmonar, daño cerebral previo, reintervención por EI protésica...), variables anatómicas (destrucción anular, extensión perianular en forma de abscesos o fistulas, variables microbiológicas (agresividad del germen) y otras variables intraoperatorias (tipo de reconstrucción, tiempo de oclusión aórtica y de circulación extracorpórea).

La tendencia a una actuación intervencionista más agresiva en los casos de insuficiencia cardíaca, lesiones locales extensas y en los casos de EI sobre válvula protésica ha sido beneficiosa por el impacto positivo sobre la mortalidad. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico de la EI dista de ser inocuo y sigue gravado por una morbimortalidad significativa. Hoy en día se han identificado diversas situaciones de especial riesgo, como son los pacientes con EI en el contexto de insuficiencia renal en hemodiálisis (86), los ADVP, los pacientes con infección por VIH (87) y las infecciones de substitutos valvulares y otros sistemas como marcapasos o desfibriladores implantables (88,89). En estos subgrupos de pacientes la mortalidad sigue siendo elevada a pesar del tratamiento quirúrgico.

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico se establecen en relación a la situación clínica del paciente, al tipo de válvula (nativa o protésica) o posición valvular (derecha o izquierda), a los hallazgos ecocardiográficos y microbiológicos. En general se requiere tratamiento quirúrgico en el 30% de la EI aguda y en el 40% en fases tardías de la misma (85,86,87,88,89,90).

Las indicaciones básicas de tratamiento operatorio sobre las que hay consenso en la actualidad son las siguientes (44,85,91,92,93):

- * Insuficiencia cardíaca
- * Complicaciones locales. Extensión perianular de la infección
- * Bacteriemia persistente, tras siete días de tratamiento antibiótico correcto
- * Embolismo periférico recurrente tras siete días de tratamiento antibiótico correcto
- * Endocarditis sobre prótesis, marcapasos y desfibriladores.
- * Endocarditis fúngica o por gérmenes resistentes al tratamiento antibiótico

Endocarditis derecha

La endocarditis derecha puede necesitar intervención quirúrgica en función de varias indicaciones específicas: en caso de EI por microorganismos de difícil erradicación o en la EI fúngica y en presencia de vegetaciones valvulares de tamaño superior a 2 cm, insuficiencia tricuspídea masiva con dilatación del ventrículo derecho, embolia pulmonar recurrente o la insuficiencia cardíaca derecha (69,87,94).

Endocarditis izquierda

Endocarditis aórtica

La sustitución valvular suele ser la regla en la posición aórtica, y raramente se realizan procedimientos plásticos a este nivel. Las perforaciones valvulares o las rupturas y desprendimientos de las valvas sigmoideas son las lesiones habituales. Otras lesiones que requieren tratamiento quirúrgico son la formación de abscesos perianulares, fistulas aorto-cavitarias y la dehiscencia protésica.

Substitución valvular por homoinjerto aórtico. Los homoinjertos aórticos representan, desde su introducción en clínica hace cuatro décadas (95,96), el tejido ideal para la reconstrucción de la raíz aórtica ya que permite el tratamiento radical (favoreciendo la eliminación de abscesos, cierre de comunicaciones fistulosas) el tratamiento asociado de la unión sinotubular y de la aorta ascendente y la implantación de un sustituto valvular biológico que no necesita anticoagulación y es resistente a la infección. La EI sobre válvula protésica es también una indicación de sustitución valvular aórtica por homoinjerto aórtico. En líneas generales la EI sobre prótesis valvular se acompaña de dificultades técnicas importantes. La eliminación de tejido necrótico, la existencia asociada de abscesos y la discontinuidad aorto-mitral hacen necesario un tratamiento radical de la raíz aórtica en

estas condiciones (97,98,99) y el homoinjerto aórtico es un tejido adecuado para estos fines.

La operación de Ross. La operación de Ross (autotransplante de válvula pulmonar) es una técnica compleja, descrita hace más de treinta años, pero no se ha generalizado en el terreno de la EI (100,101). El papel real de esta intervención está aún por determinar ya que no es una técnica sencilla y su reproducibilidad es aún limitada.

Substitución valvular por bioprótesis y xenoinjertos. En general, las bioprótesis porcinas y los xenoinjertos de pericardio bovino suelen reservarse para los pacientes que presenten comorbilidad importante que pueda afectar el seguimiento, es decir, pacientes con patología asociada, dificultades para el control del tratamiento anticoagulante, contraindicaciones para la anticoagulación, drogadicción activa, infección por el VIH. Los resultados clínicos de estos substitutos son excelentes (102).

Substitución valvular por prótesis mecánica. Los pacientes con EI no complicada, que puedan controlar bien la terapia anticoagulante y que no presenten factores de riesgo, suelen recibir una prótesis mecánica (generalmente bivalvas). También se han demostrado buenos resultados con las prótesis mecánicas en cuanto a la aparición de endocarditis tardía.

Endocarditis mitral

Los abscesos anulares obligan a un desbridamiento amplio en función de la destrucción local y juegan un papel importante en la aparición de fugas perivalvulares o aneurismas subvalvulares durante el seguimiento (90,103).

Reparación valvular. En el tratamiento quirúrgico de la valvulopatía mitral siempre tiende a la reparación valvular. Ello es factible en muchas ocasiones cuando la etiología es

degenerativa (104). La reparación valvular en la EI presenta ciertas ventajas sobre la sustitución valvular y es la opción deseable en los casos no complicados (105).

Homoinjertos en la sustitución mitral. Los homoinjertos valvulares en la sustitución de la válvula mitral juegan un papel limitado actualmente. La sustitución mitral por homoinjerto mitral es una técnica compleja y su disponibilidad es limitada, en especial en situaciones de urgencia si no existe un banco de tejidos disponible. Los resultados actuales muestran una elevada tasa de disfunción a corto plazo, por debajo de los cinco años postoperatorios. Los homoinjertos aórticos o pulmonares en posición mitral, han sido evaluados como solución de recurso en la EI mitral (106), sin embargo, la experiencia es limitada.

Endocarditis tricuspídea

La endocarditis tricuspídea afecta de forma mayoritaria a ADVP (87) y la tasa de curación con tratamiento médico es muy elevada, alrededor del 95% (107). Las opciones técnicas básicas en la cirugía de la válvula tricúspide son superponibles a las de las válvulas aórtica y mitral. Sin embargo, en el momento actual, la reparación valvular y la sustitución por homoinjerto mitral parecen opciones de mayor interés. Existen básicamente tres técnicas: la valvulectomía sin sustitución valvular (intervención de Arbulu) (108,109), la reparación valvular y la sustitución valvular tricuspídea por homoinjerto mitral. Esta última opción técnica es la que se ha introducido más recientemente en la práctica clínica. Descrita en 1993 (110), pretende evitar la complicación tardía más importante de la operación de Arbulu (108), que es la insuficiencia cardíaca derecha como consecuencia de la insuficiencia tricúspide masiva. En casos de imposibilidad de reparación de la válvula tricúspide, el homoinjerto mitral en posición tricúspide permite asegurar la competencia valvular de forma aguda y disminuir el

riesgo de insuficiencia tricúspide tardía. El homoinjerto mitral permite evitar la implantación de material protésico y problemas infecciosos durante el seguimiento (87) La técnica es simple y reproducible y ya se dispone de seguimiento superior a los 5 años con buenos resultados. Además, los episodios de EI tardía relativos a la persistencia de la drogadicción han sido tratados como en pacientes no intervenidos (111,112,113).

2.6 PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En la actualidad, la mortalidad por EI sobre válvula nativa en fase aguda oscila entre el 20% y el 30% y la supervivencia a los 10 años de seguimiento se sitúa entre el 70% y el 80% (6,7). El pronóstico de la EI depende de un gran número de variables. Antes de la era antibiótica la mortalidad por endocarditis era del 100%, y la causa fundamental era la insuficiencia cardiaca. Los factores pronósticos de la EI son muchos, y deben analizarse de forma independiente según la localización de la infección (válvulas derechas o izquierdas), el tipo de válvula afectada (nativa o protésica) y el germen. Entre los factores más importantes destaca el tipo de agente infeccioso responsable (peor pronóstico para la EI estafilocócica, por bacterias gram negativas, *Brucella*, *Clamidia Psittaci*, y hongos, etc.). Otros factores muy importantes con un gran impacto en el pronóstico son el desarrollo de complicaciones locales como la destrucción valvular, extensión de la infección más allá del tejido valvular, el desarrollo de insuficiencia cardiaca, las complicaciones cerebrales, los embolismos, etc.

La EI izquierda sobre válvula nativa tiene una elevada morbi-mortalidad, que depende fundamentalmente de factores como el desarrollo de insuficiencia cardiaca, complicaciones neurológicas, embolismos periféricos, la afectación aórtica, las complicaciones perianulares, los requerimientos de cirugía cardiaca y el germen (sobre todo por *S. aureus*) (114,115). Por el contrario la EI por *S. viridans* se asocia a una mortalidad

inferior al 10%. La EI derecha sobre válvula nativa se observa casi exclusivamente en drogadictos y en general tiene un buen pronóstico (mortalidad inferior al 5%). El desarrollo de insuficiencia cardiaca derecha, grandes vegetaciones y dilatación del ventrículo derecho identifican a los pacientes tributarios de cirugía (12). La EI precoz sobre válvula protésica es la que tiene un peor pronóstico (mortalidad próxima al 50%). La aparición de insuficiencia cardiaca, trastornos de conducción, fiebre prolongada y la infección por *S. aureus* se asocian de forma independiente con una mayor mortalidad (28,72,116).

2.6.1 INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es la complicación con un mayor impacto en el pronóstico, a pesar del empleo de técnicas quirúrgicas (44,72,93,117,118,119,120,121). En la EI sobre válvula nativa, la insuficiencia cardiaca aparece con mayor frecuencia cuando la infección ocurre sobre la válvula aórtica que sobre la válvula mitral. La insuficiencia cardiaca puede ocurrir como consecuencia de perforación de uno o varios velos valvulares, de ruptura de cuerdas tendinosas de la mitral, obstrucción valvular por grandes vegetaciones, dehiscencia protésica, o la aparición de cortocircuitos intracardíacos o aorto-cardíacos. También puede ocurrir como consecuencia del deterioro de valvulopatías previas, así como por disfunción ventricular progresiva. La insuficiencia cardiaca aparece en el 30% de los casos de EI, sobre todo en casos de EI aórtica con regurgitación valvular severa. En estos casos debe realizarse un tratamiento de sustitución valvular con rapidez, ya que el tratamiento médico es incapaz de restaurar la estabilidad hemodinámica a la vez que erradica la infección.

2.6.2 EMBOLIZACION SISTEMICA

Los fenómenos embólicos en la EI todavía representan una complicación severa y bastante frecuente. Ocurren entre el 20-50% de los casos de EI, y la mayoría se manifiestan

como embolismos cerebrales (44,93,117,122,123,124,125,126,127). Habitualmente están involucradas arterias de gran calibre, incluyendo las cerebrales, arterias pulmonares, esplénicas, mesentéricas, y de las extremidades. Hasta el 65% de los episodios embólicos son cerebrales, y en la gran mayoría de ellos afectan las arterias cerebrales medias, asociándose en estos últimos casos con un pronóstico muy malo (128). Los gérmenes que se asocian con una mayor incidencia de episodios embólicos son los *S. aureus*, *Cándida* sp, *HACEK* y *Abiotrophia* (128). Los episodios embólicos pueden tener lugar en cualquier momento de la evolución de la IE, pero suelen darse antes de las primeras 2 a 4 semanas después de iniciar el tratamiento antibiótico (130). A partir de la segunda semana la tasa de embolismos disminuye drásticamente de 13 a <1.2 episodios embólicos por cada 1000 pacientes-día (131). Durante la última década, la frecuencia de los episodios embólicos en la EI reportados en la literatura ha permanecido constante a pesar de las mejoras en los tratamientos antibióticos y al empleo de técnicas quirúrgicas cada vez más tempranas y más radicales (126,128,132,133). El mecanismo por el que aparecen los episodios embólicos en la EI se cree que es la fragmentación de las vegetaciones valvulares como consecuencia del flujo turbulento en las cámaras cardíacas derechas y/o izquierdas (134).

Diversos estudios han comunicado que el desarrollo de episodios embólicos se asocia a una mayor mortalidad (132,135), sin embargo diversos estudios por ETT y ETE han intentado correlacionar la presencia de un episodio embólico durante la IE con la apariencia morfológica de las vegetaciones valvulares (136,43,137).

Algunas investigaciones recientes han demostrado que las infecciones sistémicas bacterianas, incluso sin el compromiso de las estructuras cardíacas, representan un factor de riesgo independiente del desarrollo de eventos embólicos (138,139). Se ha sugerido que el desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico) o los anticuerpos anticardiolipinas, se asocian a una activación de las células endoteliales, a generación de

trombina, reducción de la fibrinólisis, y a una mayor incidencia de eventos embólicos, independientemente del tamaño y la morfología de las vegetaciones valvulares (140).

Estudios iniciales con ETT mostraron que en pacientes con EI definitiva, el riesgo de complicaciones tempranas se relacionaba con las características morfológicas y el tamaño de las vegetaciones valvulares (69,136,137,141). La predicción del riesgo individual de sufrir un embolismo cerebral ha resultado extremadamente difícil, ya que los resultados de la mayoría de estudios han sido contradictorios. Muchos de estos estudios han incluido a un número relativamente pequeño de pacientes, con poblaciones muy diversas que han tenido una incidencia de complicaciones muy dispares entre las series y los criterios para la definición las complicaciones han sido heterogéneos. Algunos estudios han hallado que un tamaño de la vegetación > 10 mm se asocia a un curso clínico más desfavorable (135,136,137,138,142), sin embargo, otros autores no hallaron dicha correlación (123,127,131). En un estudio con ETE las vegetaciones mitrales de un tamaño superior a 1 cm mostraron una incidencia mayor de embolismos (128,137). Sin embargo, otros estudios no encontraron dicha correlación (43,143). En general, se considera que las vegetaciones mitrales tienen una mayor incidencia de embolismos (25%) que las aórticas (10%), y la valva anterior mitral más que la posterior (141,144). En otro estudio el riesgo de embolismo dependiendo del tamaño de la vegetación tuvo una correlación positiva solamente para los casos de EI causada por estreptococos (131). Por el contrario, la EI estafilocócica o la fúngica conlleva un riesgo de embolismo que es independiente del tamaño y morfología de la vegetación. En un estudio, el número de vegetaciones, el número de valvas afectadas, y las características de las vegetaciones fueron capaces de predecir las complicaciones embólicas (43,142), pero no en otros (143). Se ha observado una correlación entre fenómenos embólicos y vegetaciones que aumentan de tamaño (145) en lugar de permanecer estáticas o de disminuir (144).

2.6.3 EXTENSIÓN PERIANULAR DE LA INFECCIÓN

La extensión de la infección más allá del anillo valvular predice una mayor mortalidad, mayor desarrollo de insuficiencia cardíaca y de requerimientos de cirugía cardíaca (44,93,146, 147,148,149,150,151,152,153,154). Las cavidades perivalvulares se forman cuando la infección se extiende más allá del anillo valvular hacia los tejidos circundantes como consecuencia de la destrucción tisular producida por la invasión bacteriana. En la EI aórtica la extensión de la infección se produce a través de la parte más débil que corresponde con el septo membranoso y el nodo aurículo-ventricular (150). La extensión perianular complica la IE en un 10 a 40% de los casos, y es más frecuente en la IE aórtica que la mitral (118,149). En la EI protésica, la extensión perianular de la infección es muy frecuente, alcanzando el 50 a 100% de los casos (150,152). En la endocarditis protésica la infección se inicia en el anillo protésico, y desde esta zona se extiende al tejido conectivo que rodea el anillo, de forma que se destruyen las suturas que fijan la prótesis y puede provocar una dehiscencia protésica, con insuficiencia periprotésica y un trayecto fistuloso hacia una o varias cámaras cardíacas.

La incidencia de fístula aorto-cavitaria como complicación de la endocarditis infecciosa es desconocida, sin embargo se ha estimado que ocurre en menos del 1%. En una publicación reciente de endocarditis complicada con abscesos perivalvulares se halló que la fistulización de los abscesos estaba presente en el 6% de los casos (155). Debido a la presión sistémica en el interior de los abscesos, éstos suelen progresar en forma de trayectos fistulosos llegando a crear cortocircuitos intracardíacos y aorto-cardíacos. En algunos casos la destrucción puede ser muy severa, teniendo lugar un deterioro hemodinámico con consecuencias catastróficas a pesar de una reparación quirúrgica precoz.

La sensibilidad del ETT para la detección de los abscesos paravalvulares es baja (18% a 63%)(43,156) y entre 76% a 100% para el ETE (31,43,157), sin embargo, el Doppler color es capaz de mostrar con una alta sensibilidad los trayectos fistulosos gracias a las turbulencias que se generan en el interior de las fístulas.

El valor pronóstico de la presencia de complicaciones perianulares en la endocarditis es controvertido. San Román et al. reportó que el desarrollo de complicaciones perianulares (abscesos, pseudoaneurismas y fístulas aorto-cavitarias) no empeora el pronóstico de los pacientes con endocarditis protésica (151). Sin embargo, otros autores han demostrado que las cavidades perianulares indican un pronóstico desfavorable (31,148,149,152,157).

2.6.4 FISTULIZACION AORTO-CAVITARIA

La extensión de la infección en la endocarditis infecciosa (IE) más allá de las estructuras valvulares hacia el tejido paravalvular provoca la aparición de complicaciones perivalvulares a nivel del anillo valvular. La aparición de complicaciones perianulares empeora el pronóstico de la EI aumentando las tasas de aparición de insuficiencia cardiaca y de muerte. Los abscesos aórticos y los aneurismas micóticos de los senos de Valsalva pueden erosionarse y romperse, provocando la aparición de fístulas aorto-cavitarias o aorto-pericárdicas. Estas cavidades perianulares pueden romperse hacia las cavidades cardiacas contiguas y dar lugar a la formación de fístulas aorto-cavitarias, que conllevan la formación de cortocircuitos aorto-cardiacos, inestabilidad hemodinámica con la aparición o empeoramiento de insuficiencia cardiaca y finalmente pueden llevar a la muerte del paciente.

Las fístulas aorto-cavitarias han sido descritas como complicación de los traumatismos quirúrgicos durante la cirugía de sustitución valvular, por traumatismos

torácicos cerrados, la disección aórtica, la rotura de aneurismas congénitos de los senos de Valsalva y, sólo excepcionalmente, como complicación de la EI. La incidencia de formación de fistulas aorto-cavitarias en la EI es desconocida, pero se ha estimado una incidencia de menos del 1% de casos (158). La fistulización de abscesos perianulares en la EI se ha encontrado en un 6% a 9% (151,155) de casos. La formación de fistulas se ha descrito con anterioridad en estudios necrópsicos (149,152) y en casos aislados o series breves en estudios premortem (159,160,161,162,163,164,165,167). Por todo ello, las características de las fistulas aorto-cavitarias en la EI complicada no están bien conocidas.

2.6.5 CAVIDADES PERIANULARES

La progresión de la infección en la endocarditis infecciosa (IE) más allá del anillo y el tejido valvular hacia el tejido perivalvular provoca la aparición de complicaciones perianulares. Estas complicaciones incluyen la formación de cavidades abscesificadas y las fistulas aorto-cavitarias, que resultan en elevadas tasas de insuficiencia cardiaca y de mortalidad (44,93,149,152,151,150,148,147,153,146,154). En pacientes con IE complicada con la formación de lesiones perianulares se han descrito tasas de cirugía del orden de 80%-90% con una mortalidad del 16% a 45% (31,147,150,155).

La formación de fistulas aorto-cavitarias se ha descrito en pacientes con abscesos perianulares y se ha relacionado con una elevada mortalidad a pesar del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la baja incidencia de formación de fistulas aorto-cavitarias en la endocarditis, ha limitado nuestros conocimientos sobre esta complicación. Algunos estudios previos se han limitado a hallazgos necrópsicos (149,152), casos aislados o series breves en estudios premortem (159,160,161,162,163,164,165,167,168). Por todo ello, todavía no se ha podido determinar con exactitud el impacto clínico de la formación de fistulas aorto-cavitarias en la endocarditis y cual es su influencia sobre el pronóstico.

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

La EI es una entidad clínica mortal sin tratamiento, y que ha experimentado grandes avances en el tratamiento desde la introducción de los antibióticos y de las técnicas quirúrgicas. En la actualidad la EI no complicada tiene una baja mortalidad, pero la aparición de complicaciones como la destrucción valvular, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, la destrucción del anillo valvular con la formación de abscesos perianulares, así como la formación de fístulas aorto-cavitarias ensombrecen el pronóstico.

La hipótesis del estudio es que la presencia de complicaciones graves en la EI (desarrollo de abscesos perianulares, formación de pseudoaneurismas y fístulas aortocavitarias) detectadas por ecocardiografía transtorácica y transesofágica se asocia a un incremento significativo de la morbi-mortalidad. El análisis de las características clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y quirúrgicas permitiría identificar los parámetros asociados a un curso desfavorable; de esta forma podrían redefinirse las líneas de actuación (fundamentalmente quirúrgicas) encaminadas a un abordaje quirúrgico más temprano en pacientes seleccionados, con más posibilidades de reconstrucción completa y erradicación de la infección. Identificar estas variables permitiría, en definitiva, aumentar la supervivencia a corto y medio plazo de los casos de EI complicada.

4. OBJETIVOS

Con la finalidad de demostrar este supuesto, los **objetivos** concretos del estudio son los siguientes:

Objetivo 1

.- Analizar la incidencia, las características clínicas, microbiológicas, anatómicas y la mortalidad intra-hospitalaria de los pacientes con EI izquierda que desarrollan fístulas aorto-cavitarias.

Objetivo 2

.- Analizar las características diferenciales (clínicas, microbiológicas, anatómicas y de manejo terapéutico) entre pacientes con EI complicada con la formación de fístulas aorto-cavitarias y en pacientes con formación de abscesos íntegros.

.- Analizar el pronóstico a corto y medio plazo de la presencia de fistulización aorto-cavitaria como complicación de la EI.

Objetivo 3

.- Analizar las características clínicas, microbiológicas y evolutivas de pacientes que desarrollan la formación de abscesos perianulares estudiados por ecocardiografía transesofágica.

.- Determinar los factores pronósticos de mortalidad en la endocarditis infecciosa complicada con la formación de abscesos perianulares aórticos.

5. ARTICULOS PUBLICADOS

ARTICULO 1

Anguera I, Quaglio G, Miró JM, Paré C, Azqueta M, Marco F, Mestres CA, Moreno A, Pomar JL, Mezzelani JL, Sanz G. Acquired aortocardiac fistulas complicating infective endocarditis. Am J Cardiol 2001;87:652-654

Impact factor (2005) : 3.14

Aortocardiac Fistulas Complicating Infective Endocarditis

Ignasi Anguera, MD, Gianluca Quaglio, MD, José M. Miró, MD, PhD, Carles Paré, MD, PhD, Manel Azqueta, MD, Francesc Marco, MD, Carlos-A Mestres, MD, PhD, Asunción Moreno, MD, PhD, Jose-Luis Pomar, MD, PhD, Paolo Mezzelani, MD, and Ginés Sanz, MD, PhD

Intracardiac fistula is an uncommon complication of aortic valvular endocarditis. In infective endocarditis (IE), the spread of infection from its usual site on a cardiac valve to the surrounding perivalvular structures often occurs with aortic valve involvement. Bacterial invasion and spread into the tissue results in periannular complications. Aortic root complications may include erosion of aortic annulus, aortic root abscess formation, and mycotic aneurysms. Aortic abscesses and mycotic aneurysms involving the sinuses of Valsalva may rupture internally with subsequent development of aortocavitary or aortopericardial fistulas. Aortocavitary communications create intracardiac shunts resulting in further hemodynamic deterioration. The incidence of fistula formation complicating IE is unknown but it has been estimated to account for <1% of all cases of IE.¹ Fistulization of perivalvular abscesses in IE has been found in 6% to 9%^{2,3} of the cases, but there are only brief and single cases reported in the literature. The purpose of this study was to provide more insight into the incidence, clinical and echocardiographic features, surgical management, and outcome in patients with IE complicated with aortocardiac fistulas.

•••

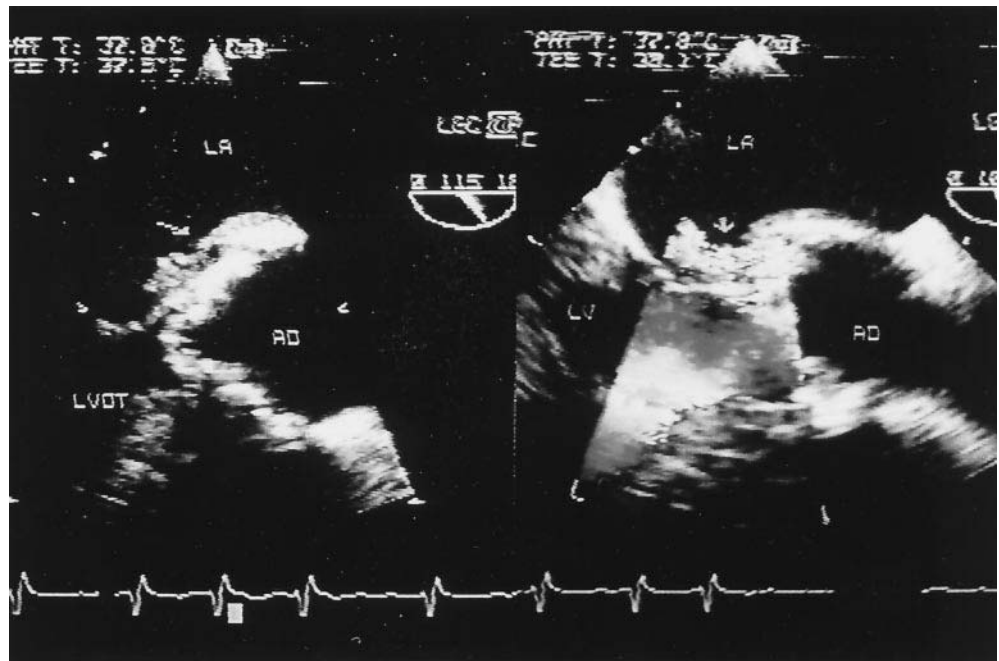
All patients with IE admitted to the Hospital Clinic of Barcelona between January 1988 and December 1998 were prospectively followed by a multidisciplinary team for diagnosis and treatment of IE. Before 1994, the diagnosis of IE was made according to the criteria of Von Reyn et al⁴ and by the criteria of Durack et al⁵ after 1994. Results of 2-dimensional transthoracic echocardiography were routinely evaluated in all patients. In February 1990, transesophageal echocardiography was introduced in the hospital and since then it has been performed for suspected left-sided endocarditis poorly defined by transthoracic echocardiography and for suspected intracardiac complications (native valve endocarditis with negative transthoracic echocardiography results, and complicated IE and in all cases of prosthetic valve endocarditis). Valvular regurgitation was assessed by color Doppler flow mapping. Vegetations were defined as

circumscribed masses or clumps of echoes that arose from leaflet tips, either as irregular areas of leaflet thickening or as more discrete pedunculated masses. Abscess was defined as an abnormal echo-dense or echolucent area within the valvular annulus or perivalvular tissue in the setting of valvular infection confirmed by imaging in >1 echocardiographic plane.⁶ Fistulas were defined as abnormal communications between the aorta and the cardiac chambers, with turbulent systolic and diastolic flow assessed by continuous or color Doppler mapping. All abscesses and fistulas were confirmed at surgery or autopsy. All patients received antimicrobial therapy according to the etiological microorganism, its antimicrobial susceptibility test, and the recommended antimicrobial therapy for IE.⁷ The indications for surgery during the active phase of IE were established following standard recommendations.^{8,9}

In all, 346 consecutive patients with IE were diagnosed during the study period. Ninety-five cases were right-sided endocarditis in intravenous drug abusers and 251 were left-sided IE in the general population. Among the latter, 194 (77%) cases were native valve endocarditis and 57 (23%) were prosthetic valve endocarditis. Of those 346 patients, 9 (2%) (7 men and 2 women, mean age 56 years [range 24 to 76]) developed a fistula and are the subject of this report. All abscess cases with fistula involved the aortic valve. The incidence of fistula formation in aortic valve endocarditis was higher than in mitral valve endocarditis (9 [6.5%] vs 0 [0%], $p < 0.01$), but there were no differences in the incidence of fistula formation in native versus prosthetic valve endocarditis (6 [3%] vs 3 [5.2%]) or between intravenous drug abusers versus nonintravenous drug abusers (3.8% vs 3.5%). Six patients had native aortic valve infection: 3 had normal tricuspid valves, one had moderate aortic stenosis, another had severe aortic stenosis, and 1 had infection in the bicuspid valve. Three of 9 patients had prosthetic valve endocarditis: 2 had mechanical prostheses (Bicer-Val and St. Jude) and 1 had an implanted cryopreserved homograft. IE was caused by *Streptococcus viridans* in 2 patients, by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in another 2, and by *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus agalactiae*, and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in one patient each. There was only 1 case of IE caused by *Prevotella oralis*, an anaerobic gram-negative bacilli.¹⁰ The most common site of an aortic root abscess was the right coronary sinus of the aortic annulus (6 patients). Four patients had ruptured

From the Cardiovascular Institute, Division of Infectious Diseases and Department of Microbiology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer-Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain; and Institute of Internal Medicine C, University of Verona, Verona, Italy. Dr. Miró's address is: Infectious Diseases Service, Hospital Clinic Universitari, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: miro@medicina.ub.es. Manuscript received April 18, 2000; revised manuscript received and accepted September 6, 2000.

FIGURE 1. Aorta (AO)-to-left atrium (LA) fistula. Transesophageal echocardiography (longitudinal plane) without (left panel) and with (right panel) color flow imaging. There is diffuse thickening of the aortic annulus predominating in the left sinus of Valsalva (oblique arrow) with an aorta-to-left atrium fistula (vertical arrow) depicted by an abnormal color jet on color Doppler map. LV = left ventricle; LVOT = left ventricular outflow tract.



abscesses of the right sinus of Valsalva communicating with the right ventricle (2 patients), the right atrium (1 patient), and both ventricles (1 patient). Three patients had fistulous communications between abscesses in the left coronary sinus and the left atrium (Figure 1) and in both the left atrium and left ventricle in 1 patient. One patient had an abscess in the non-coronary sinus with fistulization into the right atrium and intracardiac shunt through the membranous septum (Figure 2). One patient had a paravalvular aortic abscess ruptured into the pericardium. Hemopericardium >500 ml and multiple cerebral emboli were also found at autopsy. Six patients with native valve IE had severe aortic regurgitation. The 3 patients with prosthetic valve IE had severe periprosthetic leak with partially dehiscid prostheses. The main indication for surgery, besides the presence of abscess and fistula, was severe congestive heart failure in 5 patients and cardiogenic shock in 1. All patients but 1 underwent aortic valve replacement. Drainage of abscesses and excision of necrotic tissue was performed, and intracardiac fistulas were closed using artificial grafts or pericardial patches. From 1990 onward, cryopreserved aortic homografts have been used. Before 1990, mechanical prostheses were implanted. Early (30 days) deaths occurred in 4 patients due to massive pulmonary embolism, pericardial tamponade, uncontrolled bleeding, and septicemia, respectively. A late death occurred in 1 patient because of refractory congestive heart failure due to severe periprosthetic leak. Operative survivors have been followed up during a mean of 38 months (range 7 to 84). Three patients required additional valve replacements, and at the end of follow-up, 4 patients were still alive with no episodes of recurrent endocarditis and no signs of residual fistula.

•••

The incidence of fistula formation complicating IE

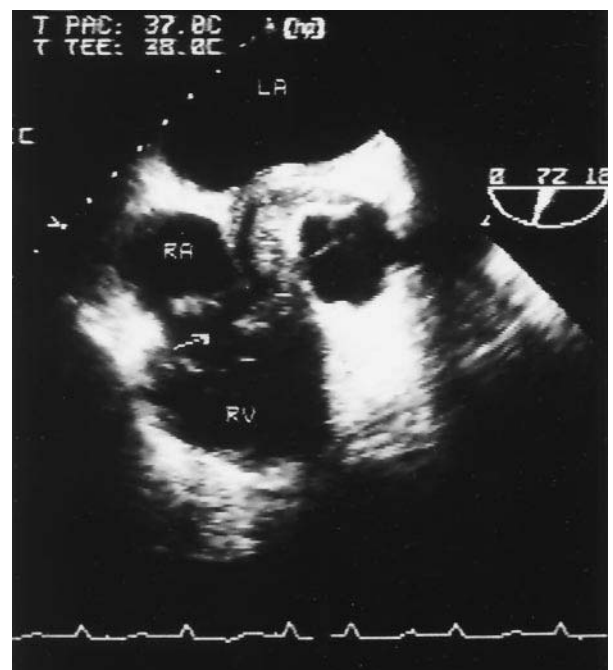


FIGURE 2. Transesophageal short-axis view of the aortic valve. The aortic root abscess, manifested by an echo-rich saggy thickening, affects the right half of the aortic annulus. Infection of the prosthesis ring extended to the adjacent annular connective tissue, resulting in aortic root abscess on the noncoronary sinus. Two large pedunculated vegetations (arrow) extend from the aorta into the right atrium (RA) with a fistulous communication. RV = right ventricle.

is unknown, but it has been estimated to account for <1% of all cases of IE.¹ In a recent report of perivalvular abscesses associated with IE, fistulization of the abscesses was found in 6% of cases and it was an independent predictive factor for early operative mor-

tality.² San Román et al³ reported a 9% incidence of fistulas in studies of prosthetic valve endocarditis. In our study, 2% of patients with IE and 3.5% of patients with left-sided endocarditis developed aortocardiac fistulas. This higher incidence could be because our hospital is a tertiary referral center for complicated IE.

In IE, the spread of infection from its usual site on a cardiac valve to the surrounding perivalvular structures often occurs with aortic valve involvement. Aortic root complications may include annular erosion of the aortic root, aortic root abscess, and mycotic aneurysm formation and fistulas. Aortic abscesses involving the sinuses of Valsalva may have an internal rupture and subsequent development of aortocavitary or aortopericardial fistulas. Aortocavitary communications create intracardiac shunts resulting in hemodynamic deterioration. Extension of native aortic valve endocarditis occurs in 3 different directions depending on the respective aortic sinus involved. From the left coronary sinus and the adjacent portion of the non-coronary cusp, infection usually extends to the base of the anterior mitral leaflet through the fibrous tissue between the aortic and mitral valves, and infection may also spread directly to the relatively avascular tissue bed between the aorta and the left atrium. In the present study, 3 patients developed fistula from the left sinus of Valsalva to the left atrium. Infection involving the right coronary sinus extends through the aortic root into the membranous and muscular portions of the interventricular septum with further extension to the right ventricle. We observed 4 cases of fistula formation from the right coronary sinus: in 2 patients the aorta communicated to the right ventricle, in 1 patient to the right atrium, and to both ventricles in another. From the noncoronary sinus, infection extends toward the posterior portion of the interventricular septum and the right atrium. Extension of the infection in prosthetic valves has a spreading pattern similar to that of native valves.

In conclusion, abnormal fistulous communications are rare IE complications. Fistulas result

from spread of infection from the annulus to surrounding structures leading to aortocardiac shunts, usually caused by virulent microorganisms. Mortality in these patients remains very high, even when surgery is attempted early in the course of the disease and reconstructive procedures are implemented.

Acknowledgment: We thank María Pesqueira for her assistance with the English language, María Antonia Rodríguez Jové for her technical assistance, and the Fundación Máximo Soriano Jiménez for its technical support of the Hospital Clinic endocarditis database.

1. Sexton DJ, Bashore TM. Infective endocarditis. In: Topol EJ, ed. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998:637-667.
2. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, Lung B, Hanania G, Mathieu P, David M, du Roy de Chamaray T, De Gevigney G, et al. 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.
3. San Román JA, Vilacosta I, Sarriá C, de la Fuente L, Sanz O, Vega JL, Ronderos R, Gonzalez P, Rollán MJ, Graupner C, et al. Clinical course, microbiologic profile and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999;83:1075-1079.
4. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict definitions. *Ann Intern Med* 1981;94:505-518.
5. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-209.
6. Daniel WG, Mugge A, Martín RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795-800.
7. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, Bisno AL, Ferrieri P, Shulman ST, Durack DT. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-1713.
8. Petterson G, Carbon C, and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S34-3S46.
9. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, Levison M, Chambers HF, Dajani AS, Gewitz MH, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-2948.
10. Quaglio GL, Anguera I, Miro JM, Sureda C, Marco F, Battle J, Heras M. Prevalence of oralis homograft-valve endocarditis complicated by aortic-root abscess, intracardiac fistula and complete heart block. *Clin Inf Dis* 1999;28:685-686.

ARTICULO 2

Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, San Roman JA, de Alarcón A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarriá C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler Jr VG, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis. Clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. Eur Heart J 2005;26:288-297

Impact factor (2005) : 6.25



Clinical research

Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality

Ignasi Anguera¹, Jose M. Miro^{2*}, Isidre Vilacosta³, Benito Almirante⁴, Manuel Anguita⁵, Patricia Muñoz⁶, Jose Alberto San Roman⁷, Aristides de Alarcon⁸, Tomas Ripoll⁹, Enrique Navas¹⁰, Carlos Gonzalez-Juanatey¹¹, Christopher H. Cabell¹², Cristina Sarria¹³, Ignacio Garcia-Bolao¹⁴, M. Carmen Fariñas¹⁵, Ruben Leta¹⁶, Gabriel Ruffi¹⁷, Francisco Miralles¹⁸, Carles Pare², Artur Evangelista⁴, Vance G. Fowler Jr¹², Carlos A. Mestres², Elisa de Lazzari², Joan R. Guma¹, and Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group[†]

¹ Corporacio Sanitaria Parc Tauli-Hospital de Sabadell, Sabadell, Spain

² H. Clinic, IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer), University of Barcelona, Barcelona, Spain

³ Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain

⁴ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁵ Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

⁶ Hospital Gregorio Marañon, Madrid, Spain

⁷ Hospital Universitario, Valladolid, Spain

⁸ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁹ Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, Spain

¹⁰ Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain

¹¹ Hospital Xeral, Lugo, Spain

¹² Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

¹³ Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

¹⁴ Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain

¹⁵ Hospital Marques de Valdecilla Facultad de Medicina, Santander, Spain

¹⁶ Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

¹⁷ Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain

¹⁸ Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain

Received 22 April 2004; revised 1 September 2004; accepted 1 October 2004; online publish-ahead-of-print 30 November 2004

See page 213 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehi076)

KEYWORDS

Infective endocarditis;
Aorto-cavitary fistula;
Heart failure;
Surgery

Aims To investigate the clinical features, echocardiographic characteristics, management, and prognostic factors of mortality of aorto-cavitary fistulization (ACF) in infective endocarditis (IE). Extension of infection in aortic valve IE beyond valvular structures may result in peri-annular complications with resulting necrosis and rupture, and subsequent development of ACF. Aorto-cavitary communications create intra-cardiac

* Corresponding author: Infectious Diseases Service, Hospital Clinic - IDIBAPS, University of Barcelona, Helios-Villarroel Building, Desk no. 26, Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain. Tel: +34 93 227 55 86; fax: +34 93 451 44 38/54 24.

E-mail address: jmimiro@ub.edu or miro97@fundsoriano.es

[†]See Appendix for full list of participants.

shunts, which may result in further clinical deterioration and haemodynamic instability.

Methods and results In a retrospective multi-centre study over 4681 episodes of IE, a total of 76 patients with ACF [1.6%, confidence interval (CI) 95%: 1.2–2.0%] diagnosed by echocardiography or during surgery were identified. Fistulae were found in 1.8% of cases of native valve IE and in 3.5% of cases of prosthetic valve IE from the general population and in 0.4% of drug abusers. PVE was present in 31 (41%) cases of ACF. Trans-thoracic and transoesophageal echocardiography detected the fistulous tracts in 53 and 97% of cases, respectively. Peri-annular abscesses were detected in 78% of cases, fistulae originated in similar rates from the three sinuses of Valsalva, and the four cardiac chambers were equally involved in the fistulous tracts. Heart failure (HF) developed in 62% of cases and surgery was performed in 66 (87% CI 95% 77–93%) patients with a mortality of 41% (95% CI 30–53%) in the overall population. Multivariate analysis identified HF (OR 3.4, CI 95% 1.0–11.5), prosthetic IE (OR 4.6, CI 95% 1.4–15.4) and urgent or emergency surgical treatment (OR 4.3, CI 95% 1.3–16.6) as variables significantly associated with an increased risk of death. Major complications during follow-up (death, re-operation, or re-admission for HF) among the five operative survivors with residual fistulae occurred in 20 and 100% of patients at 1 and 2 years, respectively.

Conclusion Aorto-cavitary fistulous tract formation is an uncommon but extremely serious complication of IE. In-hospital mortality was exceptionally high despite aggressive management with surgical intervention in the majority of patients. Prosthetic IE, urgent surgery, and the development of HF identify the subgroup of patients with IE and ACF that have significantly increased risk of in-hospital death.

Introduction

Spread of infection in infective endocarditis (IE) from valvular structures to the surrounding peri-valvular tissue results in peri-annular complications that may place the patient at increased risk of adverse outcomes including heart failure and death.^{1–9} This is particularly true in aortic valve IE where abscesses and pseudo aneurysms involving the sinuses of Valsalva may rupture internally with the subsequent development of aorto-cavitary fistulae (ACF). These aorto-cavitary communications create intra-cardiac shunts, which may result in further clinical deterioration and haemodynamic instability.

ACF have been described after surgical trauma during aortic valve replacement, chest trauma, aortic dissection, sinus of Valsalva aneurysm rupture, and only rarely, during IE. Because previous reports have been limited to necropsy findings^{2,3} or small case series,^{10–12} the clinical features and prognostic factors of ACF in IE are incompletely understood. Thus, the current study sought to determine the incidence, clinical features, and risk factors for in-hospital mortality in a large cohort of patients with ACF. Since prosthetic valve IE is associated with lethality as high as 40%,¹³ we also aimed to describe the distinct clinical characteristics and the prognosis of patients with ACF in native and prosthetic valve IE.

Methods

Study population

We conducted a retrospective, multi-centre, descriptive study at 17 tertiary referral hospitals (16 in Spain, one in the USA)

between January 1992 and December 2002. Patients were included in the study if they had definite IE and documented ACF by echocardiography, direct surgical inspection, or post-mortem examination. Necropsy studies confirmed the presence of fistulization in all patients that died without surgical therapy. Cases in which ACF was suspected to originate from conditions other than active IE (e.g. congenital, traumatic, or post-surgical) were excluded. Two patients with echocardiographic detection of ACF were excluded from the study group because a fistulous tract could not be confirmed during surgery. All patients with ACF were obtained from prospective databases from each institution. Case records and/or echocardiographic recordings were reviewed to obtain appropriate variables if they were not included in the original prospective databases. Nine cases from this series have been reported previously.¹²

Clinical definitions

Diagnostic criteria of endocarditis

Diagnosis of IE was made according to the modified Duke criteria¹⁴ and cases were grouped in two subpopulations: native valve endocarditis (NVE) and prosthetic valve endocarditis (PVE). Early PVE was defined as developing 12 months or less after operation, and late PVE as occurring after 12 months.

Complications

Heart failure was defined according to the New York Heart Association (NYHA) classification. Ischaemic and haemorrhagic stroke and brain abscesses were grouped as neurological events.

Echocardiographic definitions

Results of two-dimensional transthoracic (TTE) and/or transoesophageal echocardiography (TEE) were evaluated. Echocardiographic data were obtained according to the database protocol followed for each institution and in some patients by chart

review. Aortic regurgitation was assessed by colour Doppler flow imaging using semiquantitative standard criteria.¹⁵ Abscesses were defined as abnormal echo-dense or echo-lucent areas within the valvular annulus or peri-valvular tissue in more than one echocardiographic plane in the setting of valvular infection.¹⁶ Fistulae were defined as abnormal communications between the aorta and the cardiac chambers with turbulent systolic and diastolic flow assessed by continuous or colour Doppler mapping (Figure 1).

Antibiotic therapy

All patients received standard antimicrobial therapy appropriate for the organism grown after antimicrobial susceptibility was determined as recommended by Wilson *et al.*¹⁷

Surgery

The indication for surgery during the active phase of IE was established following general recommendations.^{18,19} Drainage of abscesses with closure of intra-cardiac fistulae were performed at the discretion of the treating physicians. Emergency surgery was defined as surgical intervention <24 h from diagnosis of ACF; urgent surgery as intervention <1 week from the diagnosis of fistula and elective surgery as intervention delayed at least 1 week from diagnosis.

Mortality

Mortality was defined as in-hospital death.

Follow-up

Follow-up was obtained according to the database protocol followed for each institution or by chart review. Death, heart failure requiring hospital admission, and repeat surgery were considered as major complications during follow-up.

Statistical analysis

Variables were compared between patients with NVE and PVE. Qualitative variables were described using contingency tables and compared between groups with the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were described by median and interquartile range (IQR), and compared between groups with Student's *t*-test and Wilcoxon rank sum test, as appropriate. The risk of NVE relative to PVE was estimated for

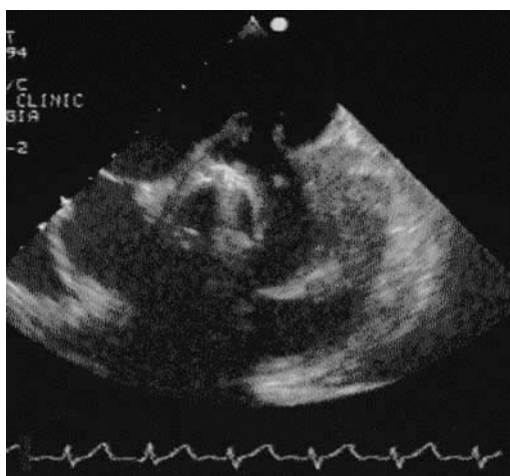


Figure 1 Transoesophageal echocardiographic image of a prosthetic aortic valve endocarditis. A peri-prosthetic abscess cavity is ruptured communicating the left sinus of Valsalva with the left atrium.

the most relevant clinical variables. The logistic regression model was used to evaluate the effect of explanatory variables on mortality. All factors with a simple *P*-value <0.15 were added stepwise to a multiple model. All *P*-values were based on two-sided testing with a 95% confidence interval (CI). The logistic regression model was calculated with Stata statistical software (Release 7.0. College Station, Stata Corporation, TX, USA). Survival analysis techniques were used to compare event rates during the follow-up period with comparisons made with the log-rank test based on the Kaplan–Meier method.

Results

Epidemiology

A total of 76 patients [56 men and 20 women, mean age of 54.7 years (range 18–83)] with ACF were identified among 4681 cases of IE in the study institutions (Table 1). All abscesses and fistulae were confirmed at surgery or autopsy in all patients undergoing these procedures. Forty-one patients were diagnosed from 1992 to 1997 and 35 from 1998 to 2002. ACF developed in 1.6% (95% CI 1.3–2.0%) of all cases of IE, 2.2% (95% CI 1.7–2.7%) of cases from the general population (non-IV drug users), and 0.4% (95% CI 0.2–0.9%) in IV drug users. Fistula formation occurred only in aortic valve IE and was more frequent in prosthetic aortic than in native aortic valve endocarditis (5.8 vs. 3.6%, *P* = 0.04).

Clinical features

Table 2 summarizes the clinical characteristics of patients. ACF patients included 45 (59%) NVE and 31 (41%) PVE. Among the 31 ACF patients with prosthetic valves, 16 (52%) had early onset and 15 (48%) had late onset PVE. Patients with PVE were older, but gender and underlying significant co-morbidities were not significantly different between native and prosthetic valve patients. Median duration of symptoms to diagnosis of IE was 19 days (<15 days in 35, 16–30 days in 25, and >4 weeks in 16 patients). Median duration of symptoms

Table 1 Frequency of ACF in IE during the study period (1992–2002)

	Cases of IE	ACF <i>n</i> (%)
Non-IV drug users	3147	69 (2.2)
Native valve	2105	38 (1.8)
Aortic	1056	38 (3.6)
Mitral	930	0
Other	119	0
Prosthetic valve	872	31 (3.5)
Aortic	536	31 (5.8)
Mitral	326	0
Other	10	0
Pacemaker	170	0
IV drug users	1534	7 (0.4)
Overall	4681	76 (1.6)

Table 2 Clinical characteristics of 76 patients with ACF in IE

	Overall (n = 76)	NVE (n = 45)	PVE (n = 31)	P-value
Median age (IQR), years	56 (42–69)	48 (33–67)	66 (50–72)	0.03
Male gender	56 (74)	36 (80)	20 (65)	0.1
Previous valve disease ^a	44 (59)	13 (28)	31 (100)	0.001
Co-morbidity ^b	27 (36)	18 (40)	9 (29)	0.3
Mechanical ventilation	7 (9)	6 (13)	1 (3)	0.2
IV drug abuse	7 (9)	7 (16)	0 (0)	0.04
Median symptoms duration to diagnosis of IE (IQR), days	19 (10–30)	20 (10–30)	15 (9–30)	0.5
Median symptoms duration to diagnosis of fistulous tract (IQR), days	25 (18–47)	25 (18–45)	25 (19–52)	0.9
Moderate or severe heart failure	47 (62)	31 (69)	16 (52)	0.1
Neurologic events	12 (16)	8 (18)	4 (13)	0.5
Renal failure	28 (37)	20 (44)	8 (26)	0.09
Peripheral emboli	15 (20)	8 (18)	7 (23)	0.6
Complete aortic valve block	11 (14)	5 (11)	6 (19)	0.3

Data presented are median (IQR) or number of patients (%). Comparisons were made between native and prosthetic valve group.

^aIn native valve endocarditis: aortic stenosis (n = 7), aortic regurgitation (n = 1), mitral regurgitation (n = 1), bicuspid aortic valve (n = 4).

^bCo-morbidity: liver cirrhosis (n = 5), diabetes mellitus (n = 6), malignancy (n = 3), chronic obstructive pulmonary disease (n = 2), renal failure (n = 4), HIV infection (n = 3), other (n = 4).

to echocardiographic detection of fistulization was 25 days and median time interval from diagnosis of IE to diagnosis of fistulization was 5 days (simultaneous diagnosis of IE and ACF occurred in 25 patients, with delays of 1–7 days in 26 patients, 8–21 days in 18 patients, and >21 days in seven patients). All seven IV drug users had native aortic IE; aorto-tricuspid valve involvement was present in three out of seven IV drug users.

Clinical or radiological signs of moderate or severe heart failure were present in 47 patients (62%) and seven patients (9%) required mechanical ventilation before surgery. There was a trend toward an increase in the frequency of heart failure in patients with NVE when compared with PVE (69 vs. 52%, $P = 0.1$).

Microbiological characteristics

Distribution of microorganisms is shown in *Table 3*. Staphylococci were the most common microorganisms causing 35 (46%) episodes of ACF (coagulase-negative staphylococci in 19 patients, *Staphylococcus aureus* in 16 patients). Five strains of *S. aureus* and 10 of *Staphylococcus epidermidis* were methicillin resistant (31 and 59%, respectively). Other commonly identified pathogens included streptococci (33%) and enterococci (5%) and no pathogen was identified in five patients (7%). There were three cases of fungal endocarditis and polymicrobial infection was documented in two cases (one case of *S. aureus* + *Candida albicans* and one case of *Klebsiella pneumoniae* + *Candida turulopsis*). *S. aureus* was more frequent in NVE than in PVE (29 vs. 10%, respectively, $P = 0.05$), whereas coagulase-negative staphylococci were more common in PVE than in NVE (48 vs. 9%, respectively, $P = 0.001$).

Echocardiographic data

Out of 76 cases, echocardiography made the diagnosis of ACF in 73 patients with confirmation at surgery (n = 70) or at post-mortem examination (n = 3). Three cases of fistulae were not detected by echocardiography and were found during surgery [median time from echocardiogram to surgery of 1 day (range 1–7)]. The necropsy study confirmed the presence of a fistula in the three patients that died without surgery. TTE detected the fistulous tract in 53% of cases and TEE was diagnostic of ACF in 97% of cases; the superiority of TEE over TTE was observed in both native and prosthetic valves (*Table 4*). Echocardiographic results are shown in *Table 5*. All patients had aortic valve involvement and multi-valvular infection occurred in one-third of patients (30%). The majority of patients had peri-annular abscesses (78% of patients) with a median maximal diameter of 12 mm. Abscesses larger than 10 mm were detected in 42% of cases and an associated ventricular septal defect was present in 20% of cases. Patients with PVE had larger abscesses (58 vs. 31%, $P = 0.03$).

The site of origin of the fistulous tract was equally distributed between the three sinuses of Valsalva (37, 38, and 25% for right, left, and non-coronary sinuses, respectively). The four cardiac chambers were also equally involved in the fistulous tract (*Table 5*). Multiple fistulous tracts were present in 12% of cases and four patients had additional communications between the left ventricular outflow tract and the right atrium. The most common fistula tracts involved the right coronary sinus to right ventricle, the non-coronary sinus to right ventricle, and the left coronary sinus to left atrium (*Table 6*).

Nearly 50% of patients had moderate or severe aortic regurgitation (64% for NVE and 26% for PVE, $P < 0.001$).

Table 3 Distribution of microorganisms among 76 patients with ACF in IE

	Overall (n = 76), n (%)	Native valve endocarditis (n = 45), n (%)	Prosthetic valve endocarditis (n = 31), n (%)	P-value
<i>Staphylococcus</i> spp.	35 (46)	17 (38)	18 (58)	0.1
<i>S. aureus</i>	16 (21)	13 (29)	3 (10)	0.05
Coagulase-negative staphylococci ^a	19 (25)	4 (9)	15 (48)	0.001
<i>Streptococcus</i> spp.	25 (33)	16 (35)	9 (29)	0.6
Viridans group streptococci ^b	15 (20)	10 (22)	5 (16)	0.6
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (3)	2 (4)	0 (0)	0.5
Other streptococci ^c	8 (10)	4 (9)	4 (13)	0.7
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (5)	2 (4)	2 (6)	0.8
Culture negative	5 (7)	5 (11)	0 (0)	0.07
Other ^d	9 (12)	7 (15)	2 (6)	0.3

Comparison were made between native vs. prosthetic valve group. Seventy-eight microorganisms were isolated in 76 patients (two patients had polymicrobial infection).

^a*S. epidermidis* (n = 17), *S. lugdunensis* (n = 1), *S. simulans* (n = 1).

^b*S. viridans* (n = 15).

^c*S. pneumoniae* (n = 5), *S. agalactiae* (n = 3).

^d*Prevotella oralis* (n = 1), *K. pneumoniae* (n = 1), *Brucella* spp. (n = 1), *Haemophilus aphrophilus* (n = 1), *Neisseria* spp. (n = 1), *Aspergillus* spp. (n = 1), *Coxiella burnetii* (n = 1), *C. albicans* (n = 1), *C. turulopsis* (n = 1).

Table 4 Detection of ACF by TTE and TEE among patients with NVE and PVE

	TTE n (%)	TEE n (%)
NVE	26/44 (59)	31/33 (94)
PVE	15/31 (48)	28/28 (100)
Overall cases	40/75 (53)	59/61 (97)

Left ventricular dilatation was present in 44% of patients, with a mean ejection fraction of 61.7% and moderate or severe heart failure presented with equal frequencies in fistulae to all four cardiac chambers (62, 55, 58, and 67% of patients for fistulous tracts to the right atrium, left atrium, right ventricle, and left ventricle, respectively).

Surgical treatment

Sixty-six patients (87%, 95% CI 77–93%) underwent surgical treatment (Table 7). The mean time interval from diagnosis of ACF to surgery was 4.5 days. Emergency, urgent, and elective surgery were performed in 16 (24%), 28 (42%), and 22 (34%) patients, respectively. In six patients, surgery was delayed for >30 days. A prolonged time-interval from diagnosis of IE to diagnosis of fistulization did not contribute to increased need for urgent surgery (urgent surgery was needed in 53% of patients with <1 week from diagnosis of IE to detection of ACF and in 68% for those with >1 week, $P = 0.3$). Surgical procedures are listed in Table 7. Fistulae were closed using different techniques according to the degree of anatomical disruption (simple closure, pericardial, or Gore-Tex patches). Concomitant valve replacement was required in 92% of patients, using mechanical

valves (50%), bioprostheses (24%), or cryopreserved homografts (18%).

Mortality and prognostic factors of mortality

In-hospital mortality among the 76 patients was 41% (95% CI 30–53%). Among the 66 surgical patients there were 28 deaths (42%, 95% CI 30–55%) (Table 7). Causes of death in surgically treated patients were multi-organ failure (n = 8), septic shock (n = 7), cardiogenic shock (n = 6), and post-operative haemorrhagic shock (n = 7).

Among the overall series of 76 patients, only moderate or severe heart failure was significantly associated with an increased risk of death (OR 3.2, CI 95% 1.2–9.1, $P = 0.02$). Prognostic factors of in-hospital mortality in operated patients are summarized in Table 8. Multivariable analysis identified moderate or severe heart failure (OR 3.4, CI 95% 1.0–11.5), PVE (OR 4.6, CI 95% 1.4–15.4) and urgent or emergency surgical therapy (OR 4.3, CI 95% 1.3–16.6) as variables independently associated with an increased risk of in-hospital death. A prolonged interval from diagnosis of IE to diagnosis of a fistulous tract was not statistically associated with increased in-hospital mortality (35% mortality in patients with <1 week from diagnosis of IE to detection of ACF and 52% for those with >1 week, $P = 0.2$), yet the absolute difference of 17% may be clinically important.

Further analyses of patients with heart failure were made. Left ventricular ejection fraction did not differ between patients with mild or severe degrees of heart failure for a given degree of aortic regurgitation. In patients with mild degrees of aortic regurgitation, increasing severity of heart failure was associated with higher in-hospital mortality (Table 9).

Table 5 Echocardiographic findings in the 76 patients with ACF in IE

	Overall (n = 76)	NVE (n = 45)	PVE (n = 31)	P-value
Patients with vegetations, n	63 (83)	43 (96)	20 (65)	0.001
Median maximal vegetation size (IQR), mm	11 (5–15)	11 (5–14)	12 (6–16)	0.7
Vegetations >10 mm	35 (46)	21 (47)	14 (45)	1.0
Patients with abscess	59 (78)	32 (71)	27 (87)	0.1
Median maximal abscess diameter (IQR), mm	12 (7–17)	10 (6–14)	15 (8–20)	0.07
Abscesses >10 mm	32 (42)	14 (31)	18 (58)	0.03
Associated ventricular septal defect	15 (20)	9 (20)	6 (19)	0.9
Mean ejection fraction \pm SD	61.7 \pm 11	62.5 \pm 11	60.5 \pm 11	0.4
Mean LVEDD \pm SD	54.9 \pm 7	55.2 \pm 7	54.4 \pm 8	0.6
Multivalvular infection ^a	23 (30)	15 (33)	8 (26)	0.6
Fistulized sinus of Valsalva				
Right coronary sinus of Valsalva	28 (37)	20 (44)	8 (26)	0.2
Left coronary sinus of Valsalva	29 (38)	16 (35)	13 (42)	0.6
Non-coronary sinus of Valsalva	19 (25)	9 (20)	10 (32)	0.3
Fistulized cardiac chamber				
Right atrium	13 (17)	8 (18)	5 (16)	1.0
Right ventricle	19 (25)	14 (31)	5 (16)	0.2
Left atrium	20 (26)	10 (22)	10 (32)	0.4
Left ventricle	12 (16)	6 (13)	6 (19)	0.5
Multiple fistulization	9 (12)	5 (11)	4 (13)	1.0
Moderate or severe aortic regurgitation	37 (49)	29 (64)	8 (26)	0.001

Data presented are median (IQR), mean \pm standard deviation (SD) or number of patients (%). Comparison was made between native and prosthetic valve group.

LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter.

^aAorto-tricuspid (n = 3), aorto-pulmonary (n = 1), aorto-mitral (n = 19).

Table 6 Echocardiographic tracts among 76 patients with ACF in IE

	Patients (n = 76), n (%)
From right coronary sinus of Valsalva	28 (37)
to right atrium	12 (35)
to right ventricle	15 (44)
other or multiple	7 (21)
From non-coronary sinus of Valsalva	19 (25)
to right atrium	5 (24)
to right ventricle	6 (28)
to left ventricle	5 (24)
other or multiple	5 (24)
From left coronary sinus of Valsalva	29 (38)
to left atrium	19 (59)
to left ventricle	7 (22)
other or multiple	6 (19)

Follow-up in operated patients

Thirty-four operative survivors (89%) have been followed. Five patients (14%) had residual fistulae detected after a median follow-up of 27 months (range 1–144). Major complications during follow-up among the five operative survivors with residual fistulae occurred in 20 and 100% of patients at 1 and 2 years, respectively. The remaining 29

patients had no residual fistulae after a median follow-up of 18 months (range 4–120). In operative survivors without residual fistulae, major complications during follow-up occurred in 8 and 8% of patients at 1 and 2 years, respectively. Major complications during follow-up were more frequent in patients with residual fistulae ($P < 0.001$, log-rank). There were no cases of recurrent endocarditis. Patients with post-operative residual fistulae had no specific clinical, echocardiographic, microbiological, or operative characteristics.

Outcome and follow-up in non-operated-upon patients

A total of 10 patients did not undergo surgical treatment. Three patients died before planned surgical intervention because of cardiogenic shock (one patient), uncontrolled infection (one patient), and sudden death in another patient. Conservative treatment was decided in seven patients because of excessive co-morbid surgical risk (previous prosthetic valve surgery in four patients and advanced age, advanced renal disease, and stroke complicating endocarditis in one case each) and a relatively non-aggressive disease. Median age of non-operated patients was 69 years (range 48–83), all seven patients were in NYHA class I or II, aortic regurgitation was absent or mild in six patients, and six patients had aortic abscesses with a median maximal diameter of

Table 7 Surgical procedures and outcome of 76 patients with ACF in IE

	Overall (n = 76), n (%)	NVE (n = 45), n (%)	PVE (n = 31), n (%)	P-value
Surgical treatment	66 (87)	39 (87)	27 (87)	0.9
Time to surgery				
< 24 h	16 (24)	13 (33)	3 (11)	0.04
2–7 days	28 (42)	14 (36)	14 (52)	0.2
>7 days	22 (34)	12 (31)	10 (37)	0.6
Closure of fistula	66 (100)	39 (100)	27 (100)	1.0
Simple suture	27 (41)	16 (41)	11 (41)	1.0
Pericardial patch	32 (48)	18 (46)	14 (52)	0.8
Gore-Tex patch	7 (11)	5 (13)	2 (7)	0.7
Valve replacement	61 (92)	37 (95)	24 (89)	0.4
Bioprosthesis	16 (24)	11 (28)	5 (19)	0.4
Mechanical prosthesis	33 (50)	19 (49)	14 (52)	
Homograft	12 (18)	7 (18)	5 (19)	1.0
Pacemaker implant	15 (20)	9 (20)	6 (19)	0.9
In-hospital mortality (n = 76)	31 (41)	16 (36)	15 (48)	0.3
Surgical mortality (n = 66)	28 (42)	13 (33)	15 (55)	0.08
Medical mortality (n = 10)	3 (30)	3 (50)	0 (–)	0.3

Comparisons were made between native and prosthetic valve groups.

Table 8 Univariate and multivariable analysis of risk factors influencing in-hospital mortality in operated patients

	Crude mortality		Adjusted mortality	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age >65 years	2.8 (1.0–7.9)	0.05		
Male gender	0.8 (0.2–2.4)	0.6		
Prosthetic endocarditis	2.5 (0.9–6.8)	0.07	4.6 (1.4–15.4)	0.01
Symptoms duration >30 days	0.8 (0.2–2.6)	0.7		
Moderate or severe heart failure	2.2 (0.7–6.4)	0.15	3.4 (1.0–11.5)	0.04
Renal failure	1.8 (0.7–5.1)	0.2		
Neurological symptoms	0.6 (0.1–2.8)	0.5		
Infection due to <i>S. aureus</i>	1.2 (0.4–3.6)	0.8		
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> infection	0.6 (0.3–2.4)	0.5		
Vegetation >10 mm	1.2 (0.4–3.6)	0.7		
Presence of peri-annular abscess	1.6 (0.5–5.5)	0.4		
Peri-annular abscess >10 mm	2.3 (0.7–7.3)	0.14		
Moderate or severe aortic regurgitation	0.8 (0.3–2.1)	0.7		
Fistulized sinus of Valsalva				
Right	1	0.9		
Left	1.1			
Non-coronary	1.4			
Fistulized cardiac chamber				
Right atrium	1	0.2		
Right ventricle	0.2			
Left atrium	0.4			
Left ventricle	0.4			
Ejection fraction <65%	1.1 (0.4–3.1)	0.8		
Urgent or emergency surgery	2.7 (0.9–7.8)	0.06	4.3 (1.3–16.6)	0.02

7 mm (range 5–11). No patient experienced haemodynamic in-hospital deterioration.

During the follow-up phase of the seven non-operated patients, two patients were lost to follow-up and the remaining five non-operated patients were followed for a median of 33 months (range 1–96). Major complications during follow-up occurred in 40 and 80% of patients at 1 and 2 years, respectively.

Discussion

This study represents the largest cohort of patients to date with aorto-cavitary fistulous tract formation in IE as a result of extension of infection beyond the aortic annulus. Because this complication is not common,^{20,21} generalizable data from prior investigations are limited

Table 9 Comparison of ejection fraction and in-hospital mortality according to severity of aortic regurgitation and grade of heart failure

	Mild or absent heart failure	Moderate or severe heart failure	P-value
Aortic regurgitation grade I or II			
Mean ejection fraction \pm SD	59.5 \pm 12.6	61.5 \pm 9.40	0.5
In-hospital mortality, n (%)	4/20 (20)	12/19 (63)	0.01
Aortic regurgitation grade III or IV			
Mean ejection fraction \pm SD	62.9 \pm 12.7	62.8 \pm 12.4	0.9
In-hospital mortality, n (%)	3/9 (33)	12/28 (43)	0.7

by small numbers of patients. In the current investigation, the relatively large sample size allowed us to make several key observations.

The occurrence of a fistulous tract is more common than previously reported. In this study, the incidence of an identified ACF was 2.2% in non-IV drug abusers and only occurred in aortic valve IE. Importantly, 1/20 patients with prosthetic aortic IE had documented ACF. This has important implications in how patients with IE are evaluated. A high index of suspicion should be present regarding the possibility of ACF because of the important management and prognostic implications.

The complication rate of ACF is high. Over 60% of patients with ACF in this study developed significant heart failure and over 40% died. In agreement with prior studies moderate or severe heart failure was a significant independent risk factor for death.^{1,6,22} Interestingly, the severity of aortic regurgitation was not associated with mortality in this study. This observation may reflect the significant haemodynamic consequences and high mortality rates associated with ACF. In addition, the advanced septic status and the progressive local tissue destruction with abscess formation has also been recognized as major determinants of mortality in IE and may exacerbate the haemodynamic compromise produced by the fistulous tract.¹⁻⁹ Although the haemodynamic consequences of fistulae producing left-to-right or left-to-left shunts may vary depending on the site of rupture and the size of the shunt, our small sample size limited our ability to evaluate the clinical consequences of fistula tracts involving different cardiac chambers.

TTE was able to detect the fistulous tracts in half of the patients, and with the aid of TEE, overall detection increased to 97%. These findings agree with previous reports and suggest that echocardiography, and TEE in particular, is the preferred imaging technique.^{16,21,23,24} The high rate of echocardiographic diagnosis of ACF may be due to high pressure differences between the aorta and the cardiac chambers. As a result of these pressure differences, flow across the fistula is highly turbulent and thus is easily detectable by continuous or colour Doppler mapping even when the fistulous orifice is small. TEE allows the detection of almost all fistulae and allows the optimal characterization of the fistula tract. The precise anatomic information obtained with

TEE is especially useful for planning surgical approaches.

The likelihood of complications in ACF may be related to the severity of the haemodynamic abnormality. In the current study, left ventricular ejection fraction did not differ between patients with a mild or severe degree of heart failure for a given degree of aortic regurgitation, suggesting that the increase in severity of heart failure was due to higher degrees of volume overload produced by larger shunts. This finding suggests that large shunts producing severe forms of heart failure may be responsible for increased mortality.

The anatomical sites of origin and rupture for ACF were equally involved. In this study, the site of origin of the fistulous tract was equally distributed between the three sinuses of Valsalva and, similarly, the four cardiac chambers were also equally involved in the fistulous tracts. ACF was associated with peri-annular abscesses in 78% of patients and nearly 50% of patients had abscesses >10 mm in diameter. Up to 22% of cases had no clearly visible abscesses. From a pathophysiological point of view, fistula tract formation requires extension of the infection through the aortic wall, creating an abscess cavity, and, if the annular destruction persists, a fistula may develop. However, in some cases, infection may directly dissect the aortic wall and create a pseudoaneurysm or a fistula without the previous formation of an abscess.²⁵ Complex lesions with multiple fistulous tracts (present in 9% of cases), ventricular septal defects (in 20%), and communications between the left ventricular outflow tract and the right atrium were also frequent.

The role of pathogen virulence in the risk of development of ACF is similarly unresolved. Some,^{3,16} but not all^{4,5,7} prior investigations have reported an association between the causative pathogen and risk of peri-annular abscess formation. Although staphylococci were the most common cause of ACF in the present investigation, we were unable to identify any associations between the causative pathogen and clinical characteristics or outcome. However, the observation that *S. aureus* was the single most common cause of ACF among patients with NVE is consistent with prior reports describing the unique virulence of this pathogen.^{26,27}

Our investigation was not aimed at delineating the clinical characteristics that might predispose to fistula

formation. Since peri-annular erosion with fistula formation represents a further step in aortic annular erosion and extension of infection beyond the leaflets and aortic ring, it can be hypothesized that the clinical features associated with abscess formation can also be responsible for the development of ACF. Hence, traditional risk factors for the development of paravalvular abscesses (e.g. aortic or prosthetic valve involvement, valvular regurgitation, pericarditis, persistent fever, atrioventricular block, virulent pathogens, or intravenous drug use) might also be responsible for fistula formation.^{2,3,6,7,28,29}

The results of our investigation support the concept that fistula formation is a surrogate of severe and extensive local tissue destruction and should be considered a strong indication for surgical therapy. Although early surgical intervention prior to the development of heart failure has been reported to improve patient outcome,⁶ no data exist regarding timing of surgery in patients with ACF. We observed no differences in mortality rates according to time intervals from symptom onset to diagnosis of IE and from diagnosis of IE to development of fistulization. However, mortality rates among fistula patients requiring urgent surgical therapy were significantly higher than for fistula patients in whom such intervention was not required. This finding is, however, not surprising. Patients referred to emergency or urgent surgery were in dramatic haemodynamic conditions with severely damaged anatomies. Operative survivors with residual fistulae constitute a special subgroup of patients with a high risk of adverse events during follow-up, and, therefore, should undergo frequent follow-up, both by clinical and echocardiographic evaluation in order to forestall late complications. Nevertheless, despite the high death rate in the ACF population, in some patients fistula tract formation was not uniformly fatal in the absence of surgical therapy. In the current series, conservative medical treatment was utilized in seven patients. Within this select group, major complications during follow-up occurred in 40 and 80% of patients at 1 and 2 years, respectively. Thus, the relative benefits of surgical repair in patients with ACF must be weighed against the risk of complex reconstructive surgical techniques. Small fistulae may have little effect on haemodynamics and, therefore, in selected cases with very high surgical risk and when the extent of intra-cardiac shunt appears to be low, conservative management may be contemplated.

Limitations of the study

This study has some limitations. Although ascertainment bias is possible given the multi-centre nature of the study and differences in diagnostic and therapeutic strategies in the different hospitals, the broad availability of TEE in the diagnosis and delineation of fistulous tracts makes this fact of limited impact. In addition, most cases were identified in recent years, in which surgical techniques had achieved high levels of complete reconstructive procedures. It is possible that the severity of ACF appears higher because cases with low-grade

shunts may have been under-diagnosed because the flow in the fistulous tract may have been confounded with regurgitant jets. This study was not designed to fully evaluate the impact of surgical intervention on the outcome of patients with ACF, since the majority of patients underwent surgery as a result of complete evaluation of clinical data. Patients submitted to surgical treatment had very high-risk profiles and were not comparable to medically treated patients. In addition, the aim of this study was not to compare surgical and medical treatment, but to describe the clinical course and the characteristics of the fistula tract in patients with ACF. Since the study is retrospective and there were clinical reasons to advance or to delay surgical therapy in each individual case, a definitive observation cannot be derived. However, it seems likely that early fistula detection identifies a population at risk for additional complications who may benefit from consideration for early surgical intervention. Finally, referral bias is possible, as patients referred to surgical treatment were severely ill and differed from medically treated patients.

Conclusions

ACF is an uncommon complication of aortic IE associated with extensive aortic root destruction and the presence of peri-annular abscesses. TEE is the diagnostic tool of choice for the detection of ACF in both native and prosthetic valves. Despite aggressive surgical treatment, rates of heart failure and mortality are high. Prosthetic IE, urgent surgery, and the development of heart failure were associated with an increased risk of death in patients with endocarditis complicated by fistulous tract formation.

Acknowledgements

This work has been supported in part by the Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (V-2003-REDC14A-O) and J.M.M. was a recipient of a Research Grant from the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona (Spain). The authors also thank the Fundación Máximo Soriano Jiménez for its technical support of the Hospital Clinic endocarditis database. In addition, this work was supported in part by the National Institutes of Health grant HL70861 (C.H.C.).

Appendix

Members of the Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Multi-centre Study: I. Anguera, J.R. Gumá (Hospital de Sabadell); J.M. Miró, X. Claramonte, M. Almela, C. García de la María, F. Marco, Y. Armero, M. Azqueta, M.A. Baraldes, C. Paré, M.E. Díaz, C.A. Mestres, S. Ninot, R. Cartaña, J.L. Pomar, M.J. Jiménez Exposito, A. Moreno, N. de Benito, A. del Río, N. Pérez, J. Ramírez, E. de Lazzari, T. Ribalta, J.M. Gatell,

G. Sanz (Hospital Clínic Universitari, Barcelona); I. Vilacosta, C. Graupner, M. Luaces, C. Corros, R. Ronderos (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); B. Almirante, A. Evangelista, P. Tornos (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona); M. Anguita (Hospital Reina Sofía, Córdoba); P. Muñoz, P. Avanzas, M. Moreno (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); J.A. San Román, J. López, M. Acuña (Hospital Universitario de Valladolid); A. de Alarcón (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); T. Ripoll (Hospital Son Llàtzer, Mallorca); E. Navas, P. Martín-Dávila (Hospital Ramon y Cajal, Madrid); C. González-Juanatey (Hospital Xeral, Lugo); C.H. Cabell, V.G. Fowler Jr, G.R. Corey (Duke University Medical Center, Durham, NC, USA); C. Sarriá, J.V. Sanmartín (Hospital de la Princesa, Madrid); I. García-Bolao, A. Macías (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); M.C. Fariñas, A. Pérez-Vázquez (Hospital Marqués de Valdecilla, Facultad de Medicina, Santander); R. Leta (Hospital de Sant Pau, Barcelona); G. Rufi (Hospital de Bellvitge, Barcelona); F. Miralles, J.M. Reguera (Hospital Carlos Haya, Málaga).

References

- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA *et al.* Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;**98**:2936-2948.
- Arnett EN, Roberts WC. Clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active endocarditis involving natural left sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976;**38**:281-292.
- Arnett EN, Roberts WC. Valve ring abscess in active endocarditis. Frequency, location, and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976;**54**:140-145.
- 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**:1075-1079.
- Blumberg E, Karalis D, Chandrasekaran K *et al.* Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;**107**:898-903.
- Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C *et al.* A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:663-667.
- Omari B, Shapiro S, Ginzton L *et al.* Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis: clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989;**96**:1273-1279.
- Croft CH, Woodward W, Elliott A *et al.* Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983;**51**:1650-1655.
- Aguado JM, González-Vilchez F, Martín-Duran R *et al.* Perivalvular abscesses associated with endocarditis: clinical features and diagnostic accuracy of two-dimensional echocardiography. *Chest* 1993;**104**:88-93.
- Archer TP, Mabee SW, Baker PB *et al.* Aorto-left atrial fistula. A reversible cause of acute refractory heart failure. *Chest* 1997;**111**:828-831.
- Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ *et al.* Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. *Circulation* 1992;**86**:353-362.
- Anguera I, Quaglio G, Miró JM *et al.* Aortocardiac fistulae complicating infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2001;**87**:26-28.
- John MV, Hibberd PL, Karchmer AW *et al.* Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1302-1309.
- 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.
- Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC *et al.* Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;**9**:952-959.
- Daniel WG, Mugge 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.
- Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS *et al.* Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;**274**:1706-1713.
- ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1486-1588.
- Petterson G, Carbon C and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;**4**:3534-3546.
- Sexton DJ, Bashore TM. Infective endocarditis. In: Topol EJ, Califf RM, eds. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. pp637-667.
- Choussat R, Thomas D, Isnard R *et al.* Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999;**20**:232-241.
- Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS *et al.* Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:1227-1233.
- Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP *et al.* Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;**72**:175-181.
- Shively BK, Gurule FT, Roldan CA *et al.* Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:391-397.
- Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche C-O *et al.* Perivalvular cavities in endocarditis: Abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;**130**:93-100.
- Watanabe G, Haverich A, Speier R *et al.* Surgical treatment of active infective endocarditis with paravalvular involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;**107**:171-177.
- David TE, Komeda M, Brofman PR. Surgical treatment of aortic root abscess. *Circulation* 1989;**80**:269-274.
- Byrd BF, Shelton ME, Wilson H *et al.* Infective perivalvular abscess of the aortic ring: echocardiographic features and clinical course. *Am J Cardiol* 1990;**66**:102-105.
- Graupner C, Vilacosta I, San Román JA *et al.* Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1204-1211.

ARTICULO 3

Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta, Almirante B, Ripoll T, Fariñas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Muñoz P, de Alarcón A, Sarriá C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler Jr VG, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Corey GR. Prognostic factors of mortality of Periannular complications in infective endocarditis. A multicenter cohort study of 351 Patients with aorto-cavitary fistulae and non-ruptured periannular abscess (1992-2003). Am J Cardiol 2005 (en revision editorial)

ARTICULO 4

Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, Olaison L, Stafford JA, Eykyn S, Habib G, Pare C, Wang A, Corey R and the ICE-MD Investigators. Characteristics of aortic periannular abscesses studied with transesophageal echocardiography. A report from the ICE-ME database. Am J Cardiol 2005;96:976-981

Impact factor (2005) : 3.14

Clinical Characteristics and Outcome of Aortic Endocarditis With Periannular Abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database

Ignasi Anguera, MD^a, Jose M. Miro, MD, PhD^{b,*}, Christopher H. Cabell, MD, MHS^c, Elias Abrutyn, MD^d, Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS^c, Bruno Hoen, MD^e, Lars Olaison, MD, PhD^f, Paul A. Pappas, MS^c, Elisa de Lazzari, BSc^b, Susannah Eykyn, MD^g, Gilbert Habib, MD^h, Carles Pare, MD^b, Andrew Wang, MD^c, Ralph Corey, MD^c, and the ICE-MD Investigators[†]

The aims of this study were to determine the clinical characteristics and outcome of patients who had definite infective endocarditis (IE) complicated by aortic ring abscess formation that was detected with transesophageal echocardiography (TEE) and to determine the prognostic significance of abscess formation in aortic valve IE. Patients who had aortic valve IE were selected from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) if they underwent TEE. Among 311 patients who had definite aortic valve IE, 67 (22%) had periannular abscesses. They were more likely to have infection in the setting of a prosthetic valve (40% vs 19%, $p < 0.001$) and coagulase-negative staphylococcal IE (18% vs 6%, $p < 0.01$) and less likely to have streptococcal IE than were patients who did not develop abscess (28% vs 46%, $p = 0.01$). Systemic embolization, central nervous system events, and heart failure did not differ between those who developed abscess and those who did not, but power was limited. Patients who had abscess were more likely to undergo surgery (84% vs 36%, $p < 0.001$), and their in-hospital mortality rate was higher (19% vs 11%, $p = 0.09$). Multivariate analysis of prognostic factors of mortality in aortic IE identified age (odds ratio [OR] 1.6, 95% confidence interval [CI] 1.2 to 2.1), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) infection (OR 2.4, 95% CI 1.1 to 5.2), and heart failure (OR 2.9, 95% CI 1.4 to 6.1) as variables that were independently associated with increased risk of death. Periannular abscess formation showed a nonsignificant trend toward an increased risk of death (OR 1.9, 95% CI 0.9 to 3.8). Multivariate analysis of prognostic factors of mortality in complicated aortic IE with abscess formation identified *S. aureus* infection (OR 6.9, 95% CI 1.6 to 29.4) as independently associated with increased risk of death. In conclusion, in the current era of TEE and high use of surgical treatment, periannular abscess formation in aortic valve IE is not an independent risk factor for mortality. *S. aureus* infection is an independent prognostic factor for mortality in patients who have abscess formation. © 2005 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2005;96:976–981)

In patients who have infective endocarditis (IE), extension of infection from valvular structures to surrounding perivalvular tissue may result in intracardiac abscess formation. Bacterial invasion at the periannular level causes tissue weakening, necrosis, and subsequent formation of perian-

nular complications. Once established, periannular abscesses place the patient at increased risk for adverse outcomes, including heart failure, requirement for surgery, and death.^{1–11} Because periannular abscesses are uncommon at

The ^aCorporació Sanitària Parc Taulí, Hospital de Sabadell and the ^bHospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; the ^cDuke University Medical Center and Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; the ^dDrexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; the ^eHôpital Saint-Jacques, Besançon, France; the ^fSahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden; ^gSt. Thomas' Hospital, London, United Kingdom; and the ^hUnité des Rickettsies, Marseille, France. Manuscript received March 29, 2005; revised manuscript received and accepted May 23, 2005.

This study was supported in part by Grants K23 AI-01647 (Dr. Fowler), K23 HL70861-01 (Dr. Cabell), and AHA BGIA 0265405U (Dr. Cabell) from the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; the Tenet Healthcare Foundation, Santa Barbara, California (Dr. Abrutyn); and the Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (Grant V-2003-REDC14A-O), the Fundación Privada Máximo Soriano Jiménez, and the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain (Dr. Miro).

* Corresponding author: Tel: 34-93-227-5586; fax: 34-93-451-4438. E-mail address: jmmiro@ub.edu or miro97@fundsoriano.es (J.M. Miro).

[†] A list of investigators appears in the Appendix.

any single center, previous investigations of periannular complications in IE have been limited by several factors, including small sample sizes and inclusion of a wide spectrum of clinical factors that influence patient outcome. In addition, abscesses have not been detected using uniformly established methods. Instead, cases have been identified using different diagnostic strategies including transthoracic or transesophageal echocardiography (TEE), surgery, and necropsy.^{1-4,6-13} As a consequence, the prognostic factors of mortality of periannular aortic abscesses have been derived from a heterogeneous series of cases. The International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) was constructed to provide a large, multicenter, international study of uniformly defined cases of IE.¹⁴ The large database allowed the study of subgroups of IE that have not been previously well characterized because of findings that are uncommon. The present investigation had 2 objectives: (1) to determine the clinical characteristics and outcome of patients who had definite IE complicated by abscess formation in the aortic ring that was detected with TEE and (2) to determine the prognostic significance of abscess formation in aortic valve IE.

Methods

Patient data: The methods employed to create the ICE-MD have been described in detail previously.^{14,15} In brief, ICE investigators from 7 sites in 5 countries were able to contribute prospectively collected data in an electronic format. The database from each center was sent to the central coordinating site (Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina) for characterization and merging. Key domains that contained core variables that were common to the patient databases were determined. These domains included patient demographics, clinical course, echocardiographic data, microbiologic data, serologic data, complications, and hospitalization outcome. Standard definitions for each core variable were developed, and merging was accomplished using a hierarchical variable structure as previously described.¹⁴ Duke criteria were used to classify cases, and cases that were entered into the merged databases and involved patients before publication of the Duke criteria were redefined retrospectively with this diagnostic scheme.

The ICE-MD contains data on 2,212 patients who have definite IE as defined according to Duke criteria.¹⁶ Native valve IE was present in 81%, prosthetic valve IE was present in 17% of 15 patients from the ICE-MD, and other in 2%. For the purposes of this study, only patients who showed aortic valve involvement and underwent TEE were considered and those who had periannular abscess formation were identified. Patients who had right-side IE, used intravenous drugs, had left-side IE without aortic valve involvement, and did not have a transesophageal echocardiographic study were excluded.

Indications for TEE: TEE was not performed in all patients from the ICE-MD population, and the indication for

TEE was left to the discretion of the treating physician in each institution according to general recommendations (e.g., suspicion of periannular complications, prosthetic material, inadequate window, virulent organisms, and surgical therapy).

Definitions: Echocardiographic data were obtained according to the protocol followed at each institution. Aortic regurgitation was assessed by color Doppler flow imaging according to previously published criteria.¹⁷ Vegetations were defined as circumscribed masses that arose from leaflet tips or prosthetic material as an irregular area of highly reflective leaflet thickening or as more discrete, pedunculated masses. Abscesses were defined as abnormal echocardiographically dense or lucent areas within the valvular annulus or perivalvular tissue that was confirmed by imaging in >1 echocardiographic plane in the setting of valvular infection.⁸

The factor "total embolism" included emboli in any major arterial vessel except the pulmonary artery or its branches. Central nervous system events were defined as embolization, hemorrhage, or infection (e.g., meningitis, brain abscess). Heart failure was a clinical diagnosis that was reported by the clinical care team. Surgical rates refer to in-hospital surgery during the initial hospitalization for IE.

Mortality was defined as in-hospital death.

Statistical analysis: Descriptive statistics for continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges. For each patient categorical variable, the number of patients who presented the characteristic is reported in relation to the total sample for that variable (percentage). Wilcoxon's rank-sum and chi-square tests (or Fisher's exact tests, when appropriate) were used to evaluate group differences for continuous and categorical variables, respectively. For this univariate analysis, sites for which data were not available for the variable of interest were excluded. For multivariable analysis, only those variables that were available at all sites were entered into the model; a logistic regression model was used to evaluate the effect of explanatory variables on mortality. A 2-sided p value <0.05 was established as the level of statistical significance for all tests. All analyses were performed with SAS 6.12 and 8.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Results

Among the 311 patients who had definite aortic valve IE from the ICE-MD and had undergone TEE, 67 patients (22%) had a periannular abscess. There were no statistically significant differences in age, gender, predisposing conditions, co-morbidity, and community acquisition between those who had an abscess and those who did not. In contrast, patients who had periannular abscess formation were more likely to have congenital heart disease (16% vs 6%, $p =$

Table 1

General characteristics, organisms, and outcome of patients from the ICE-MD with definite infective endocarditis based on presence/absence of periannular abscess formation

	Abscess (n = 67)	No Abscess (n = 244)	p Value
Demographic characteristics			
Age (yrs), mean \pm SD	58.4 \pm 15.4	61.7 \pm 14.4	0.15
Men	81% (54/67)	75% (184/244)	0.37
Diabetes mellitus	18% (6/33)	16% (12/76)	0.76
Dialysis dependency	6% (2/33)	5% (4/76)	0.64
HIV positive	0% (0/40)	0% (0/106)	N/A
Acquisition in the community	80% (28/35)	83% (75/90)	0.84
Congenital heart disease	16% (8/49)	6% (8/128)	0.04
Prosthetic valve IE	40% (27/67)	19% (47/244)	<0.001
Organisms			
Staphylococci	36% (24/67)	24% (58/244)	0.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	18% (12/67)	18% (43/244)	0.95
Coagulase-negative staphylococci	18% (12/67)	6% (15/244)	<0.01
Streptococci	28% (19/67)	46% (112/244)	0.01
Viridans group streptococci	12% (8/67)	25% (61/244)	0.03
<i>Streptococcus bovis</i>	1% (1/67)	11% (27/244)	0.01
Other streptococci	15% (10/67)	10% (24/244)	0.35
Enterococci	12% (8/67)	14% (34/244)	0.67
Culture negative	4% (3/67)	6% (15/244)	0.60
Other*	19% (13/67)	10% (25/244)	0.06
Outcome			
Systemic embolization	36% (24/67)	31% (76/244)	0.49
Central nervous system event	20% (11/56)	12% (24/195)	0.16
Congestive heart failure	51% (34/67)	45% (110/244)	0.41
Surgery at index hospitalization	84% (56/67)	36% (89/244)	<0.001
In-hospital death	19% (13/67)	11% (28/244)	0.09

* HACEK (n = 5), *Gemella* spp. (n = 2), other gram-negative bacilli (n = 7), fastidious (n = 2), *Candida* spp. (n = 4), polymicrobial (n = 7), unknown (n = 11).

HACEK = *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella Corrodens*, *Kingella* spp; HIV = human immunosuppression virus.

Table 2

Univariate and multivariate analyses of risk factors influencing in-hospital mortality rate in 311 patients with aortic valve infective endocarditis from the ICE-MD

	Crude Mortality Rate		Adjusted Mortality Rate	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Age (per 10 year increase)	1.7 (1.2–2.2)	0.001	1.6 (1.2–2.1)	0.002
Men	0.8 (0.4–1.7)	0.59		
Prosthetic valve IE	0.9 (0.5–2.1)	0.95		
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.5 (1.2–5.3)	0.01	2.4 (1.1–5.2)	0.03
Coagulase-negative staphylococci	2.4 (0.9–6.2)	0.06		
Systemic embolization	1.1 (0.5–2.2)	0.77		
Heart failure	3.3 (1.6–6.7)	0.001	2.9 (1.4–6.1)	0.005
Periannular abscess	1.9 (0.9–3.8)	0.09		
Surgery at index episode	0.9 (0.5–1.7)	0.71		

0.04) and abscess formation in the setting of prosthetic valve infection (40% vs 19%, $p < 0.001$; Table 1).

Staphylococci and streptococci were the most common pathogens found in this investigation, accounting for 64% of cases in patients who had an abscess (Table 1). Patients who had an abscess were more likely to have coagulase-negative staphylococcal (CNS) IE than were patients who did not (18% vs 6%, $p < 0.01$). Patients who had periannular abscess were less likely to have viridans group streptococcal IE than were patients who did not (12% vs 25%,

$p = 0.03$). Rate of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) infection did not differ between groups.

There were no differences in the detection of valvular regurgitation between patients who had abscesses (28%) and those who did not (16%, $p = 0.31$).

The complication rate and outcome of patients is presented in Table 1. Patients who had periannular abscess formation were more likely to have surgery at index hospitalization than were patients who did not (84% vs 36%, $p < 0.001$). Rates of systemic embolization, central nervous

Table 3
Characteristics of 67 patients from the ICE-MD with periannular abscess formation in native and prosthetic valve

	Native (n = 40)	Prosthetic (n = 27)	p Value
Demographic characteristics			
Age (yrs), mean \pm SD	52.8 \pm 16.1	66.6 \pm 9.9	<0.001
Men	75% (30/40)	89% (24/27)	0.16
Diabetes mellitus	16% (3/19)	21% (3/14)	0.67
Acquisition in the community	83% (20/24)	73% (8/11)	0.46
Organisms			
<i>Staphylococcus aureus</i>	23% (9/40)	11% (3/27)	0.23
Coagulase-negative staphylococci	8% (3/40)	33% (9/27)	<0.01
Viridans group streptococci	18% (7/40)	0% (0/27)	0.02
Outcome			
Systemic embolization	40% (16/40)	30% (8/27)	0.38
Congestive heart failure	55% (22/40)	44% (12/27)	0.40
Surgery at index hospitalization	85% (34/40)	81% (22/27)	0.70
In-hospital death	25% (10/40)	11% (3/27)	0.16

system events, and heart failure were similar between groups. Mortality rate in patients who had periannular abscess formation was higher than that in patients who did not (19% vs 11%, $p = 0.09$); however, the difference did not reach statistical significance. In patients who had an abscess, mortality rates were 18% (10 of 56) in surgically treated patients and 27% (3 of 11) in medically treated patients ($p = 0.55$).

To determine the prognostic effect of periannular abscess formation in aortic valve IE, risk factors that influenced in-hospital mortality in 311 patients who had aortic valve IE that was studied with TEE were analyzed (Table 2). Characteristics that were independently associated with an increased risk of in-hospital mortality in aortic IE were advancing age (odds ratio [OR] 1.6, 95% confidence interval [CI] 1.2 to 2.1), *S. aureus* infection (OR 2.4, 95% CI 1.1 to 5.2), and heart failure (OR 2.9, 95% CI 1.4 to 6.1). There was a trend toward a higher mortality rate for patients who had periannular abscess (OR 1.9, 95% CI 0.9 to 3.8, $p = 0.09$).

Patients' clinical characteristics of native and prosthetic valves were analyzed (Table 3). Patients who had native valve IE were younger and more likely to have viridans group streptococcal IE than were patients who had prosthetic valve IE. In contrast, patients who had prosthetic valve IE were more likely to have CNS IE. Complications and in-hospital death rates did not differ between patients who had a native valve and those who had prosthetic valve, but the sample was small.

Risk factors that influenced in-hospital mortality are listed in Table 4. Multivariate analysis identified *S. aureus* infection (OR 6.9, 95% CI 1.6 to 29.4) as the only independent risk factor for in-hospital death. Advancing patient age had a borderline association with mortality rate (OR 1.6, 95% CI 0.9 to 2.7, $p = 0.07$).

Discussion

In this study, we have assembled a large number of cases of aortic IE that were complicated by periannular abscess formation and uniformly studied with TEE. This investigation documents several important aspects of this complication of IE.

This study supports previous data that confirmed the association of periannular complications in the setting of prosthetic valve infection^{1,2,10,18} and highlights the relatively high frequency of this complication in prosthetic valve IE. Prosthetic valve IE begins as a periannulitis and infection extends to the annular connective tissue that results in loosening of the sutures and development of paravalvular regurgitation and cavity formation. For these reasons, prosthetic valve IE is more frequently complicated by abscess formation. Several reports have documented an association of periannular complications with aortic valve infection^{2,4,7,8}; in a recent report, multivariate analysis identified aortic valve IE as an independent predictor of periannular complications.¹⁰

Staphylococci were the predominant organisms that caused abscess formation in our study (36%). This finding agrees with previous reports that correlated abscess formation with virulent pathogens.^{4,8,19} In our study, CNS were more frequently found in patients who developed periannular complications than in patients who did not. Coagulase-negative staphylococci have been considered to be low-virulence pathogens, but recent evidence, supported by the present study, has indicated that CNS IE is associated with high rates of heart failure, valvular surgery, and mortality.^{20–22}

Our study confirms previous reports that surgery is almost always needed in patients who develop periannular complications.^{7–9,19,23} Despite the high use of surgery in this population, we found no association between surgical therapy and decreased mortality (Table 4). This finding may have a number of possible explanations. For instance, previous studies have shown that patients whose IE is treated with surgery are fundamentally different from those who are treated with medical therapy.²⁴ These differences include increased rates of heart failure, abscess formation, and a higher frequency of prosthetic valves. Each of these factors increases the potential complexity of surgical repair and may have contributed to the high rate of in-hospital mortality seen in the surgical group. In-hospital mortality rate may not be an appropriate time frame to evaluate the outcome of surgical intervention in IE, and the survival benefit of surgery may be apparent during long-term follow-up. Nevertheless, it is also clear that a small number of patients may be offered a conservative treatment strategy without early surgery. In this study, 11 patients (16%) were treated with antibiotic therapy alone. In this particular subgroup of patients, TEE may play a critical role in early abscess detection, thus enabling close monitoring before clinical deterioration. Despite our observation that a small group of patients had a favorable outcome with conservative treat-

Table 4

Univariate and multivariate analyses of risk factors influencing in-hospital mortality in 67 patients with aortic infective endocarditis complicated with periannular abscess formation from the ICE-MD

	Crude Mortality Rate		Adjusted Mortality Rate	
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
Age (per 10 yr increase)	1.6 (0.9–2.7)	>0.07		
Men	0.4 (0.1–1.8)	0.26		
Prosthetic valve IE	0.4 (0.09–1.5)	0.17		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.9 (1.7–27.3)	0.006	6.9 (1.6–29.4)	0.009
Coagulase-negative staphylococci	0.7 (0.1–3.7)	0.68		
Systemic embolization	1.1 (0.3–4.0)	0.82		
Heart failure	1.7 (0.5–5.9)	0.39		
Surgery at index episode	0.6 (0.1–2.6)	0.47		

ment, the clinical determinants of successful conservative treatment have not been identified.

This investigation is the first to determine that periannular abscess formation has a negative effect on the outcome of patients who have aortic valve IE. Previous reports have documented the association of periannular complications with increased mortality rate but did not provide the prognostic significance of aortic abscess formation in IE.^{1–13} In this investigation, abscess formation had a borderline association with an adverse outcome in the univariate analysis (OR 1.9, 95% CI 0.9 to 3.8), but multivariate analysis failed to provide evidence that abscess formation is an independent prognostic factor of in-hospital mortality. The association of high rates of staphylococcal etiology, prosthetic valve infection, and surgical therapy might be confounding factors that limited our ability to identify abscess formation as a negative prognostic factor. Mortality rate in this subgroup was 19% and seems acceptable when considering the deteriorated clinical condition before surgery. This short-term mortality rate is comparable to those of some recent studies that reported mortality rates of 5% to 36%.^{8–13} Aortic cavitory fistulization in aortic valve IE is associated with abscess formation in 78% of cases and constitutes a particularly severe periannular complication that is associated with high rates of heart failure and surgical therapy and a 41% mortality rate.¹¹

Other important findings from this investigation were the prognostic factors of mortality in IE that is complicated by abscess formation. Multivariate analysis identified *S. aureus* infection to be an independent predictor of in-hospital mortality. *S. aureus* is associated with a high mortality rate in IE^{25–27} and has been identified as a prognostic factor of mortality in complicated left-side IE²⁸ and in perivalvular abscesses.⁹ Choussat et al⁹ found that *S. aureus* was an independent prognostic factor of mortality in a series of perivalvular abscesses, but in that study mitral and aortic abscesses were included and only 51% of cases were detected with TEE before surgery.

The present study has several limitations. Different data collection methods at each study site may have decreased the precision of certain core variables. Referral bias is also likely because the study institutions are predominantly

tertiary referral centers. There is a potential bias in the population survey because of the exclusion of transthoracic echocardiography; more complicated cases may have been over-represented in this study, and cases with small cavities or nonaggressive diseases may have been underdiagnosed. The indications for TEE may vary from institution to institution and over time is another potential limitation. Long-term follow-up data from the ICE-MD were not evaluated in this study because data were lacking from several preexisting databases. The ICE registry, a large prospective, multinational cohort study of patients who have IE is currently underway to contribute to our understanding, validate these observations, and further evaluate clinical, pathogenic, and host-specific determinants of outcome in this devastating infection.

Appendix

Members of the ICE-MD: Barcelona, Spain (Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer): J.M. Miró, A. del Río, M.A. Baraldes, M.J. Jiménez-Expósito, E. de Lazzari, N. de Benito, X. Claromonte, M.E. Díaz, O. Sued, A. Soriano, A. Moreno, J.M. Gatell, F. Marco, C. García de la María, Y. Armero, M. Almela, M.T. Jiménez de Anta, J.C. Paré, M. Azqueta, C.A. Mestres, S. Ninot, R. Cartaña, J.L. Pomar, N. Pérez, J. Ramírez, T. Ribalta; Baltimore, Maryland: P. Stolley; Besançon/Nancy, France: B. Hoen, C. Selton-Suty, T. Doco-Lecompte, F. Duchêne, N. Khayat, Y. Bernard, C. Chirouze; Durham, North Carolina: G.R. Corey, D.J. Sexton, V.G. Fowler, Jr., C.W. Woods, A. Wang, G.E. Peterson, J.G. Jollis, D.J. Anderson, R. Singh, C.H. Cabell, D. Glower, P.A. Pappas, K.J. Anstrom, J. Stafford; Göteborg, Sweden: L. Olaison, the Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis; Stockholm, Sweden: A. Thalme; London, United Kingdom: S. Eykyn; Marseille, France: D. Raoult, G. Habib, J.P. Casalta, K. Barrau, P.E. Fournier; Philadelphia, Pennsylvania: E. Abrutyn, B.L. Strom, J.A. Berlin, J.L. Kinman, R.S. Feldman, M.E. Levison, O.M. Korzeniowski, D. Kaye.

1. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active endocarditis involving natural left sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976;38:281–292.
2. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, de la Fuente L, Sanz O, Vega JL, Ronderos R, Gonzalez Pinto A, Jesus Rollan M, Graupner C, et al. Clinical course, microbiologic profile and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999;83:1075–1079.
3. Blumberg E, Karalis D, Chandrasekaran K, Wahl JM, Vilaro J, Covalsky VA, Mintz GS. Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;107:898–903.
4. Arnett EN, Roberts WC. Valve ring abscess in active endocarditis. Frequency, location, and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976;54:140–145.
5. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, Levison M, Chambers HF, Dajani AS, Gewitz MH, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936–2948.
6. Croft CH, Woodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983;51:1650–1655.
7. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, Teeger S, Essop R, Skoularigis J, Cronje S, Sareli P. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:663–667.
8. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795–800.
9. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, Jung B, Hanania G, Mathieu P, David M, du Roy de Chaumaray T, De Gevigney G, et al. 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.
10. Graupner C, Vilacosta I, San Roman JA, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1204–1211.
11. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, 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;26:288–297.
12. John RM, Pugsley W, Treasure T, Sturridge MF, Swanton RH. Aortic root complications of infective endocarditis—influence on surgical outcome. *Eur Heart J* 1991;12:241–248.
13. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177–1182.
14. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:255–272.
15. Miró JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;41:507–514.
16. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200–209.
17. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:952–959.
18. Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y, Gandjbakhch I, Gibert C. Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:784–789.
19. David TE, Komeda M, Brofman PR. Surgical treatment of aortic root abscess. *Circulation* 1989;80:269–274.
20. Etienne J, Eykyn SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase negative staphylococci: an Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J* 1990;64:381–384.
21. Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, DiNubile MJ, Karchmer AW. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: clinical and microbiologic features. *Am J Med* 1987;83:619–625.
22. Arber N, Militianu A, Ben Yehuda A, Krivoy N, Pinkhas J, Sidi Y. Native valve Staphylococcus epidermidis endocarditis: report of seven cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:758–762.
23. David TE, Bos J, Christakis GT, Brofman PR, Wong D, Feindel CM. Heart valve operations in patients with active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49:701–705.
24. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliariello 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.
25. Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis at a community teaching hospital, 1980 to 1991. An analysis of 106 cases. *Arch Intern Med* 1994;154:2330–2335.
26. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of Staphylococcus aureus endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462–469.
27. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162:25–32.
28. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliariello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933–1940.

6. DISCUSIÓN CONJUNTA

Este estudio representa la mayor cohorte de pacientes con fistulización aorto-cavitaria en la endocarditis infecciosa estudiados hasta la fecha. La formación de trayectos fistulosos en la endocarditis, como resultado de la extensión de la infección más allá de las estructuras anulares, es una complicación infrecuente, y, por ello, algunos estudios previos han sido muy limitadas debido al escaso número de pacientes (155,158). Gracias al elevado número de casos recogidos en el proyecto multicéntrico, hemos podido hacer importantes observaciones de esta grave complicación.

El desarrollo de fistulas aorto-cavitaria es una complicación más frecuente de lo que hasta ahora se había documentado. En nuestro estudio, la formación de fistulas aorto-cavitarias tuvo lugar en el 2.2% de pacientes con endocarditis en población no-drogodependiente, y solamente ocurrió en casos con afectación aórtica. Es importante destacar que 1 de cada 20 pacientes con endocarditis protésica aórtica desarrolló una complicación anular en forma de fístula aorto-cavitaria. Este hecho tiene importantes implicaciones en el manejo de los pacientes con endocarditis, sobre todo en los pacientes con endocarditis aórtica sobre válvula protésica. Dadas las importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas que tiene el desarrollo de fistulización aorto-cavitaria en la endocarditis, siempre debería tenerse en cuenta la posibilidad de esta complicación.

Las tasas de complicaciones en los pacientes que desarrollan fistulas aorto-cavitarias son elevadas. Más del 60% de pacientes con esta complicación desarrollaron insuficiencia cardíaca clínica significativa y sobre el 40% fallecieron durante el ingreso hospitalario. De forma similar a otros estudios (93,135,148), la aparición de insuficiencia cardíaca moderada o severa fue un factor de riesgo independiente de mortalidad. En cambio, la severidad de la regurgitación aórtica no se asoció a un riesgo mayor de mortalidad. Esto puede ser debido a que los pacientes con fístula aorto-cavitaria tienen

importantes alteraciones hemodinámicas producidas por el cortocircuito creado y la sobrecarga volumétrica que ello provoca, y por ello, tienen una elevada mortalidad que no se relaciona tanto con la insuficiencia valvular. Además, en estos pacientes, el estado de sepsis persistente y la progresiva destrucción local con la formación de abscesos perianulares se han reconocido como importantes determinantes de mortalidad en la endocarditis (93,146,147,148,149,150,151,152,153,154) y colaboran en el deterioro hemodinámico que aparece con la formación de fistulas aorto-cavitarias. Las consecuencias hemodinámicas de los distintos tipos de cortocircuitos que pueden aparecer, ya sea desde la aorta en sus tres distintos senos de Valsalva hacia cada una de las cámaras cardíacas, son diferentes y varían además en función de las presiones de llenado, la insuficiencia aórtica concomitante, la fracción de eyección, y el volumen de sangre que pasa a través del cortocircuito. El escaso número de cada uno de los trayectos fistulosos posibles, nos ha impedido estudiar las consecuencias clínicas de cada uno de los subtipos y poderlo correlacionar con la mortalidad.

La ecocardiografía transtorácica nos permitió detectar la presencia de trayectos fistulosos en la mitad de pacientes, y con la ecocardiografía transesofágica, la detección global aumentó al 97%. Estos hallazgos corroboran estudios previos sobre la mayor capacidad de detección de la ecocardiografía transesofágica de las complicaciones perianulares (31,155,156,169), y que ésta es la técnica de imagen de elección. La elevada capacidad de detección de los trayectos fistulosos por la ecocardiografía deriva de la alta diferencia de presión entre las cavidades cardíacas. Debido a ello, el flujo a través del trayecto fistuloso es turbulento y fácilmente detectable con Doppler continuo o Doppler color, incluso cuando el orificio fistuloso es pequeño. La ecocardiografía transesofágica permite la correcta identificación de prácticamente la totalidad de los trayectos fistulosos y

permite la adecuada caracterización anatómica de los mismos. Esta información es de especial relevancia en el abordaje quirúrgico de esta complicación.

En nuestro estudio, el lugar de origen del trayecto fistuloso se distribuyó de forma homogénea entre los tres senos de Valsalva y, de forma similar, afectó por un igual a las cuatro cámaras cardíacas. En el 78% de casos de fistulización aorto-cavitaria se observó la presencia de abscesos perianulares y casi la mitad de pacientes tenían abscesos de > 10 mm. En el 22% de casos no se apreciaba la presencia de absceso. Desde un punto de vista histopatológico, la formación de trayectos fistulosos requiere la extensión de la infección a través de las capas de la pared aórtica, dando lugar a la formación de una cavidad, y si la destrucción anular evoluciona, finalmente lleva a la formación de un trayecto fistuloso que pone en comunicación a dos cavidades contiguas. Sin embargo, en algunos casos la infección puede disecar la pared aórtica dando lugar a la aparición de un pseudoaneurisma o a un trayecto fistuloso sin la formación previa de una cavidad abscesificada (170). En nuestro estudio, observamos la presencia de lesiones complejas con trayectos fistulosos múltiples (en el 9% de casos), comunicación interventricular en el 20% de casos y comunicaciones entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la aurícula derecha. La posibilidad de que ocurran complicaciones graves en los pacientes que desarrollan fistulas aorto-cavitarias en la EI se relaciona directamente con el grado de compromiso hemodinámico. En nuestro estudio, la fracción de eyección en los pacientes con grados leves o grados severos de insuficiencia cardíaca no fue distinta para cada grado de insuficiencia aórtica, sugiriendo que el incremento de la gravedad de la insuficiencia cardíaca está producido una mayor sobrecarga volumétrica producido por el cortocircuito a través de la fistula. Este hallazgo sugiere que la fistulas que producen un importante cortocircuito y son responsables de formas severas de insuficiencia cardíaca son responsables de un aumento de la mortalidad.

Algunos estudios previos documentaron la asociación de gérmenes virulentos con un mayor riesgo de formación de lesiones perianulares (152,31,171,172). Sin embargo, otras investigaciones no hallaron dichas asociaciones (147,150,151). En nuestro estudio, los estafilococos fueron los gérmenes mas frecuentemente asociados con la formación de fístulas aorto-cavitarias; sin embargo, no se pudo correlacionar a estos patógenos con alguna de las características de los pacientes o con el pronóstico.

La erosión del tejido perianular con la formación de trayectos fistulosos representa un escalón más en la destrucción del tejido del anillo aórtico y en la extensión de la infección más allá de los velos valvulares; por ello, puede postularse que los factores clínicos asociados a la formación de abscesos anulares pueden ser los mismo que los que determinen la formación de fístulas aorto-cavitarias en la endocarditis infecciosa. Así pues, los factores de riesgo tradicionales de formación de abscesos paravalvulares (endocarditis aórtica, protésica, regurgitación valvular, pericarditis, fiebre persistente, bloqueo aurículo-ventricular, microorganismos virulentos, drogadicción) es probable que también sean responsables de la formación de fístulas aórticas en la endocarditis (149,152,147,153,173).

Los resultados de nuestro estudio confirman que la presencia de fístulas aorto-cavitarias en la endocarditis es un marcador de destrucción perianular importante, que tiene unas implicaciones pronósticas claramente adversas que debería considerarse un fuerte indicador de tratamiento quirúrgico urgente. El tratamiento quirúrgico antes del desarrollo de insuficiencia cardiaca grave es una clara indicación de cirugía en la endocarditis (148), sin embargo, no existe información sobre el momento en que debe llevarse a cabo la cirugía en la endocarditis complicada con la formación de trayectos fistulosos. No observamos diferencias en la mortalidad de los pacientes con fístula en relación con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de la endocarditis y el diagnóstico de la misma ni entre el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de ésta y la detección de la

fistulización. La mortalidad de los pacientes con fístula que requirieron tratamiento quirúrgico urgente fue significativamente mayor que la de los pacientes en quienes no requirieron cirugía urgente. Este hallazgo no es sorprendente en cuanto que los pacientes remitidos a cirugía urgente o emergente se encontraban en situaciones hemodinámicas dramáticas con unos daños anatómicos de compleja reconstrucción. Los supervivientes con fístula residual constituyen un subgrupo especial de alto riesgo de eventos adversos durante el seguimiento, y deberían seguirse con especial cuidado con controles clínicos y ecocardiográficos para prevenir la aparición tardía de complicaciones.

A pesar de la alta mortalidad en los pacientes con fistulización aorto-cavitaria en la endocarditis, en algunos pacientes esta complicación no es siempre fatal en ausencia de tratamiento quirúrgico. En nuestra serie, siete pacientes fueron tratados mediante tratamiento médico. En este reducido grupo de pacientes, ocurrieron complicaciones mayores durante el seguimiento en el 40% y 80% de pacientes al cabo de 1 y 2 años de seguimiento, respectivamente. Así pues, en la valoración de la necesidad de tratamiento quirúrgico debe tenerse en cuenta los beneficios potenciales del tratamiento quirúrgico con los riesgos importantes de muerte en la cirugía compleja de reconstrucción. Algunos trayectos fistulosos de pequeño calibre es probable que tengan escasas repercusiones hemodinámicas, y, por ello, en algunos paciente estables con apreciable comorbilidad, puede valorarse la posibilidad de tratamiento médico conservador.

Nuestro estudio representa la mayor cohorte de pacientes con EI complicada con la formación de complicaciones perianulares en que se ha evaluado de forma sistemática la presencia de fistulización de las cavidades perianulares. Debido a que esta complicación es infrecuente (155,158), no se habían podido obtener datos relevantes de esta complicación hasta la fecha debido al escaso número de pacientes de que disponía cada una de las instituciones. En este estudio, gracias al diseño multicéntrico, hemos podido completar una

gran serie de pacientes con complicaciones perianulares, incluyendo una amplia serie de pacientes con fistulización aorto-cavitaria.

La formación de abscesos perianulares y fistulas aorto-cavitarias en la EI representan un eslabón más en la erosión del tejido anular aórtico y la extensión de la infección más allá de los velos valvulares y del anillo. En nuestro estudio las características demográficas de los pacientes con fistulas aorto-cavitarias y cavidades íntegras fueron similares, probablemente debido a que ambas complicaciones ocurren en el seno de infecciones agresivas. La endocarditis sobre válvula protésica ocurrió en el 43% de pacientes con complicaciones perianulares. Este hallazgo es similar a observaciones previas que mostraron la asociación de complicaciones perianulares con la endocarditis sobre válvula protésica (151,149,173). La endocarditis sobre válvula protésica se inicia predominantemente en forma de una perianulitis, y la infección alrededor del anillo protésico se extiende al tejido conectivo perianular, con la consiguiente dehiscencia protésica, regurgitación paravalvular y formación de cavidades perianulares.

Los estafilococos fueron los gérmenes predominantes identificados en el estudio de complicaciones perianulares, seguidos por los estreptococos. Este hallazgo está en consonancia con estudios previos que correlacionaron la formación de lesiones perianulares con gérmenes virulentos, capaces de provocar destrucción perianular y, con ello, deterioro clínico (152,31,174,172). Sin embargo, no encontramos diferencias en los microorganismos responsables entre las lesiones más avanzadas a nivel del tejido anular (fistulas aorto-cavitarias) y los abscesos íntegros. Este hallazgo se explica probablemente porque ambas complicaciones están causadas por gérmenes agresivos, en donde la severa destrucción anatómica a nivel del anillo aórtico puede compensar la virulencia clínica de cada uno de los microorganismos.

Los pacientes con fistulas aorto-cavitarias que complican la EI tienen un mayor grado de destrucción tisular local y mayor afectación de estructuras perivalvulares. La afectación valvular mitral en la endocarditis aórtica es mayor en pacientes con fistulización. Este hallazgo ya había sido reconocido por Karalis et al. en un trabajo sobre la extensión subaórtica hacia el aparato valvular mitral en la endocarditis aórtica (168). La extensión de la infección aórtica tiene lugar en distintas direcciones, dependiendo del seno de Valsalva afectado y dependiendo de la presencia o no de material protésico. En general, del seno de Valsalva izquierdo, la infección generalmente se extiende hacia la base de la valva anterior mitral a través del tejido fibroso que se encuentra entre la válvula aórtica y la mitral. La infección también puede extenderse hacia el tejido avascular que se encuentra entre la aorta y la aurícula izquierda. En otras ocasiones la infección se extiende a través de la raíz aórtica hacia las porciones membranosa y muscular del septo interventricular, e incluso más allá hacia el ventrículo derecho. En nuestro estudio, los pacientes con fistulas aorto-cavitarias, en quienes la infección progresa en dirección caudal, tuvieron mayor afectación en forma de bloqueo aurículo-ventricular y requerimiento de marcapasos definitivo que los pacientes con abscesos íntegros. Además los pacientes con fistulas tuvieron prácticamente un riesgo 7 veces mayor de presentar una comunicación interventricular asociada, con el consiguiente aumento de la complejidad de las reconstrucciones quirúrgicas.

La insuficiencia aórtica es una complicación frecuente de la endocarditis aórtica. En nuestro estudio, dos tercios de los pacientes tuvieron insuficiencia aórtica moderada o severa, y ésta fue más frecuente en paciente con abscesos íntegros. Podemos especular que el flujo regurgitante aórtico está reducido en los pacientes con fistulas aorto-cavitarias, ya que el cortocircuito aorto-cavitario hace que exista menos volumen disponible para la regurgitación aórtica. Otros parámetros que no hemos podido estudiar en este estudio, pueden contribuir a que exista menos regurgitación aórtica en los pacientes con fistula

aorto-cavitaria, como son la frecuencia cardiaca, la presión arterial y otros. La insuficiencia aórtica también se ha correlacionado con un pronóstico adverso en la endocarditis aórtica (135). Sin embargo, no encontramos en nuestro estudio una correlación entre un aumento de la mortalidad y un mayor grado de insuficiencia aórtica. Esta observación no nos parece sorprendente ya que la mayoría de pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, y, además estos pacientes con importantes grados de destrucción perianular tienen un importante riesgo vital inherente al avanzado estado de destrucción anatómica, con destrucción tisular progresiva y sobrecarga volumétrica producida por las fistulas.

Otro dato importante de nuestro estudio es que casi la mitad de los pacientes desarrolló insuficiencia cardiaca y más del 10% de pacientes requirió ventilación mecánica antes de la cirugía cardiaca. Observamos que los pacientes con fistulas aorto-cavitarias desarrollaron grados mayores de insuficiencia cardiaca que los pacientes con abscesos íntegros. Creemos que esta diferencia es debida a los cambios hemodinámicos agudos producidos por la sobrecarga volumétrica que produce el cortocircuito aorto-cavitario en los pacientes que desarrollan fistulas. Además, el grado de insuficiencia aórtica, los diámetros ventriculares, y la función ventricular no difirieron entre ambos grupos.

Las tasas de cirugía en los pacientes de nuestro estudio fueron altas, pero dentro de los rangos publicados por otros autores (147,150,155,156,173,153,171,172). Los pacientes con cavidades perianulares constituyen un grupo bien definido en los que la cirugía cardiaca reparadora está indicada en la mayoría de ellos. En nuestros pacientes, dos tercios de ellos requirieron cirugía dentro de la primera semana desde el diagnóstico de la complicación, debido a la presencia de insuficiencia cardiaca severa o a la presencia de material purulento en el interior de las cavidades. No observamos diferencias en los porcentajes de requerimiento de cirugía precoz entre ambos grupos de pacientes probablemente debido a que ambas complicaciones se asocian a elevadas tasas de

insuficiencia cardiaca, cavidades de gran tamaño, insuficiencia aórtica y a gérmenes virulentos.

Diversos estudios han demostrado la asociación de las complicaciones perianulares con un aumento de la mortalidad (31,93,115,146,147,150,151,152,154,155). Nuestro estudio solamente incluyó pacientes con complicaciones perianulares y determinó las variables asociadas con un aumento de la mortalidad. La insuficiencia cardiaca (117,135,148,93), la infección protésica (93), la edad avanzada (175) y la insuficiencia renal (176) han sido previamente identificados como variables asociadas a un pronóstico desfavorable en la EI Tan sólo un estudio previo identificó la formación de trayectos fistulosos como un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con abscesos perianulares (155). Choussat y cols. (155) mostraron que la fistulización de abscesos es un factor pronóstico independiente de mortalidad en una serie de abscesos perivalvulares en la endocarditis izquierda, pero en este estudio solamente se incluyeron un pequeño número de pacientes con fistulas y se incluyeron abscesos de localización aórtica y mitral, y, además, solamente el 51% de abscesos fueron detectados con ETE antes de la cirugía. En nuestro estudio, gracias al empleo de ETE en la mayoría de pacientes, comparamos una número elevado de pacientes con fistulas aorto-cavitarias con una amplia población de pacientes con abscesos íntegros. Observamos una tendencia a una mayor mortalidad a corto plazo en los pacientes con trayectos fistulosos en el análisis univariado pero el análisis multivariado no identificó que la fistulización aorto-cavitaria sea un factor de riesgo independiente de mortalidad intra-hospitalaria.

También analizamos el pronóstico a largo plazo de los pacientes con complicaciones perianulares (fistulas aorto-cavitarias y abscesos íntegros). Los acontecimientos adversos durante el seguimiento en ambas poblaciones de pacientes fueron frecuentes, pero comparables a los publicados en series recientes de pacientes con abscesos

perianulares (155,177,178). La morbi-mortalidad en pacientes con fistulas aorto-cavitarias y en pacientes con abscesos íntegros fue similar, confirmando que, a pesar de un mayor número de complicaciones intra-hospitalarias, la fistulización aorto-cavitaria tiene un pronóstico desfavorable similar al de los pacientes con abscesos íntegros.

En el último estudio hemos incluido un gran número de casos de pacientes con endocarditis aórtica complicada con la formación de abscesos perianulares que habían sido estudiados uniformemente mediante ecocardiografía transesofágica. Este trabajo confirma la asociación de las complicaciones perianulares en presencia de material protésico en el anillo valvular (149,151,173,179) y destaca la relativa elevada frecuencia de esta complicación en la endocarditis protésica. La infección protésica se inicia característicamente como una perianulitis y la infección se extiende hacia el tejido conectivo perianular dando lugar a dehiscencia protésica, al desarrollo de regurgitación periprotésica y a la formación de cavidades perianulares. Por estos motivos la endocarditis protésica se complica con frecuencia con la formación de abscesos. Existen diversos trabajos que han relacionado las complicaciones perianulares con la afectación valvular aórtica (31,148,151,152), y recientemente, un trabajo demostró en un análisis multivariado que la endocarditis aórtica es un factor predictor independiente de la aparición de complicaciones perianulares (173).

Los estafilococos fueron los gérmenes predominantes como agentes causantes de abscesos en este estudio (36%). Otros estudios también han hallado una correlación entre formación de abscesos y gérmenes virulentos (31,152,172). En nuestro estudio, los ECN fueron identificados con mayor frecuencia entre los pacientes que desarrollaron complicaciones perianulares. Los ECN han estado clásicamente considerados como agentes poco virulentos, pero evidencias recientes entre las que se halla nuestro estudio indican que

la endocarditis por ECN se asocia frecuentemente con desarrollo de insuficiencia cardiaca, requerimiento de cirugía valvular y de mortalidad (180,181).

La gran mayoría de pacientes que desarrollan complicaciones perianulares requieren tratamiento quirúrgico (148,31,155,172,182). Sin embargo, a pesar de las elevadas tasas de cirugía reparadora en esta población de pacientes, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tratamiento quirúrgico y menor mortalidad. Este dato puede tener diversas explicaciones. Por ejemplo, estudios previos han mostrado que los pacientes con endocarditis sometidos a tratamiento quirúrgico son diametralmente distintos de los pacientes que reciben tratamiento médico (121). Estas diferencias incluyen mayores tasas de insuficiencia cardiaca, de formación de abscesos perianulares y de casos sobre prótesis valvulares. Cada uno de estos factores aumenta la complejidad de las reparaciones quirúrgicas y pueden haber contribuido a la elevada mortalidad intrahospitalaria observada en el grupo sometido a tratamiento quirúrgico. También existe un subgrupo de pacientes que pueden tratarse de forma satisfactoria mediante tratamiento médico conservador. En nuestro estudio, 11 pacientes (16%) fueron tratados únicamente con antibióticos y tuvieron un buen curso clínico posterior. En este grupo particular de pacientes, la ecocardiografía transesofágica puede tener un papel crucial posibilitando la detección precoz de abscesos perianulares antes del deterioro clínico. A pesar de esta observación de que un pequeño subgrupo de pacientes con abscesos perianulares pueden tener buen pronóstico con tratamiento antibiótico sin cirugía, no se conocen cuáles son los determinantes clínicos que permiten predecir un buen pronóstico en este particular subgrupo de pacientes.

Estudios previos han documentado una asociación entre la presencia de complicaciones perianulares y un aumento de la mortalidad, pero no se había determinado la significación pronóstica de la formación de abscesos anulares en la EI (31,93,99,146,148,149,150,151,152, 155,173,183). En nuestro estudio, la formación de

abscesos tuvo una asociación estadística marginal con un mal pronóstico en el análisis univariado (OR 1.9; 95% CI 0.9-3.8) pero el análisis multivariado no demostró que los abscesos fueran un factor pronóstico independiente de mortalidad intra-hospitalaria. Este hecho puede tener diversas explicaciones. La presencia de infección estafilocócica en muchos casos, la afectación valvular protésica y la utilización de tratamiento quirúrgico en un gran número de casos pueden ser factores que limiten la posibilidad de identificar de un modo estadísticamente significativo que la formación de abscesos en la EI tiene un valor pronóstico negativo. La mortalidad en este subgrupo fue del 19% y, teniendo en cuenta las condiciones clínicas tan deterioradas antes de la cirugía, ésta es aceptable. La mortalidad a corto plazo de este grupo de pacientes es comparable a la de otras series recientes, que han mostrado una mortalidad entre el 5% y 36% (31,99,155,173,183).

Otro de los importantes hallazgos de este trabajo son los factores pronósticos de mortalidad en la EI complicada con la formación de abscesos perianulares. El análisis multivariado identificó la infección por *S. aureus* como factor pronóstico independiente de mortalidad intra-hospitalaria. La infección por *S. aureus* se asocia a una elevada mortalidad en la EI (184,185,186) y se ha determinado como factor pronóstico adverso en la EI izquierda (187) y en la EI complicada con la formación de abscesos (155). Choussat y cols. (155) mostraron que *S. aureus* es un factor pronóstico independiente de mortalidad en una serie de abscesos perivalvulares, pero en este estudio se incluyeron abscesos de localización aórtica y mitral y solamente el 51% de casos fueron identificados con ecocardiograma transesofágico antes de la cirugía.

7. CONCLUSIONES

Objetivo 1

- 1 - La fistulización aorto-cavitaria es una complicación infrecuente de la endocarditis infecciosa de localización aórtica, que se asocia a una extensa destrucción tisular a nivel del anillo aórtico y a la presencia de abscesos perianulares.
- 2 - La ecocardiografía transesofágica es la técnica de elección para la detección y el estudio de las fístulas aorto-cavitarias, tanto en la endocarditis sobre válvula nativa como sobre válvula protésica.
- 3 - La aparición de insuficiencia cardíaca grave es frecuente en estos pacientes, y, a pesar del tratamiento quirúrgico agresivo en la mayoría de ellos, la mortalidad es elevada.
- 4 - La infección protésica, la cirugía urgente y el desarrollo de insuficiencia cardíaca fueron los factores pronósticos independientes de mortalidad en los pacientes con fístulas aorto-cavitarias en la EI.

Objetivo 2

- 5 - La formación de fístulas aorto-cavitarias en la EI se asocia a un mayor grado de destrucción anular aórtica y con mayor frecuencia de desarrollo de insuficiencia cardíaca en comparación con los abscesos no fistulizados.
- 6 - Ambas complicaciones requieren con mucha frecuencia tratamiento quirúrgico y tienen una elevada mortalidad.
- 7 - La formación de fístulas aorto-cavitarias en la endocarditis no constituyen un factor pronóstico independiente de mortalidad, tanto a corto como a largo plazo.

Objetivo3

- 8 - La formación de abscesos perianulares es frecuente en la endocarditis de localización aórtica.
- 9 - Se asocia frecuentemente con infección estafilocócica, y tiene una elevada morbimortalidad.
- 10 - En la actualidad, gracias a la utilización de la ecocardiografía transesofágica y a la elevada utilización del tratamiento quirúrgico, la formación de abscesos perianulares no constituye un factor independiente de mortalidad.
- 11 - La infección estafilocócica es un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes que desarrollan abscesos perianulares a nivel aórtico.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Osler WR. The Gulsonian lectures on malignant endocarditis. Lectures I, II, III. Br Med J 1885;i:467-470; 522-526; 577-9
- 2.- Levy DM. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian Lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. J R Soc Med 1985;78:1039-46
- 3.- Hektoen L. The determination of the infectious nature of acute endocarditis. Arch Pathol Lab Med 1930;9:540-56
- 4.- Loewe L, Rosenblatt P, Green HJ, Rusell M. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. Report of seven consecutive successfully treated patients. JAMA 1944;124:144-9
- 5.- Wallace AG, Young WG, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. Circulation 1965;31:450-3
- 6.- Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-Term Complications of Native Valve Infective Endocarditis in Non-Addicts. Ann Intern Med 1992;117:567-72
- 7.- Verheul HA, van der Brink RBA, van Vreeland T, Moulijn AC, Duren DR, Dunning AJ. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25 year period. Am J Cardiol 1993;72:682-7
- 8.- Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, Davis RH, Chang S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. Am Heart J 1973;86:698-704
- 9.- Harris SL. Definitions and demographic characteristics. Kaye D (Ed.). Infective endocarditis. New York. Raven Press. 1992:1-18
- 10.- Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993;7:9-19

- 11.- Sande MA, Lee BL, Mills J, Chambers III HF. Endocarditis in intravenous drug abusers. Kaye D (Ed.). Infective endocarditis. New York. Raven Press. 1992:345-60
- 12.- Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en Drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis final de 17.592 casos (1977-1991). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13:532-9
- 13.- Sobel JD. Nosocomial infective endocarditis. Kaye D (Ed.). Infective endocarditis. New York. Raven Press. 1992:361-74
- 14.- Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, De Górgolas M. Hospital-Acquired Infectious Endocarditis Not Associated with Cardiac Surgery: An Emerging Problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:16-23
- 15.- Ribera E, Miró JM, Cortés E, et al. Influence of HIV-1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-50
- 16.- Douglas JL, Dismukes WE. Prosthetic valve endocarditis. Kaye D (Ed.). Infective endocarditis. New York. Raven Press. 1992:375-96
- 17.- Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med* 1991;324:573-9
- 18.- Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian Ch. Kim T, Rahimtoola S for the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med* 1993;328:1289-96
- 19.- Matsuki O, Robles A, Gibbs S, Bodnar E, Ross DN. Long-term performance of 555 aortic homografts in the aortic position. *Ann Thorac Surg* 1988;46:187-91

- 20.- O'Brien MF, Stafford G, Gardner M, et al. The viable cryopreserved allograft aortic valve. *J Cardiac Surg* 1987;2 (Suppl):153-67
- 21.- Tunkel AR, Mandell GL. Infecting microorganisms. . Kaye D (Ed.). *Infective endocarditis*. New York. Raven Press. 1992:85-98
- 22.- Weinstein L, Bruschi JL.. In: *Infective endocarditis*. New York. Oxford University Press. 1996:256-304
- 23.- Martinez E, Miro JM, Almirante B, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130-9
- 24.- Vandenesch F, Etienne J, Reverdy ME, Eykyn SJ. Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*: report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993;17:871-6
- 25.- Miró JM, Wilson WR. Infective endocarditis and other vascular infections in intravenous drug abusers. Korzeniowski OM. *Cardiovascular Infections*. Volume X. Mandell GL (Ed). *Atlas of Infectious Diseases*. Philadelphia. Churchill Livingstone. 1998. 1.1-1.20
- 26.- Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1 negative and – positive patients. *J Infect Dis* 1990;162:867-70
- 27.- Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Dermarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22:40-5
- 28.- Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical Outcome and Long-Term Prognosis of Late Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Experience. *Clin Infect Dis* 1997;24:381-6

- 29.- Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981;94 (part 1):505-18
- 30.- Mugge A, Daniel W, Frank G, Litchlen 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;14:631-8
- 31.- 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
- 32.- San Román JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almería C, Sánchez-Harguinday L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:226-30
- 33.- Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216-21
- 34.- Durack DT, Lukes AS, Bright DK and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-9
- 35.- Lamas CC and Eykyn SJ. Suggested Modifications to the Duke Criteria for the Clinical Diagnosis of Native Valve and Prosthetic Valve Endocarditis: Analysis of 118 Pathologically Proven Cases. *Clin Infect Dis* 1997;25:713-9
- 36.- Nettles RE, McCarty DE, Corey GR, Li J and Sexton DJ. An Evaluation of the Duke Criteria in 25 Pathologically Confirmed Cases of Prosthetic Valve Endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997;25:1401-3

- 37.- Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, 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
- 38.- 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
- 39.- Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, et al. An Assessment of the Usefulness of the Duke Criteria for Diagnosing Active Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1185-90
- 40.- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infec Dis* 2000;30:633-8
- 41.- Murphy JG, Foster-Smith K. Management of complications of infective endocarditis with emphasis on echocardiographic findings. Wilson WR, Steckelberg JM (eds). In: *Infective endocarditis. Infectious Disease Clinics of North America* 1993;7:153-65
- 42.- Schively BK, Gurule FT, Roldan CA et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:391-7
- 43.- Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach: A prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53
- 44.- Baddour LM, Wilson WR, Bayer A, et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, management and 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 of clinical

- cardiology, stroke and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:e394-433
- 45.- Korzeniowski OM. Antimicrobial therapy of infective endocarditis. Korzeniowski OM. *Cardiovascular Infections*. Volume X. Mandell GL (Ed). *Atlas of Infectious Diseases*. Philadelphia. Churchill Livingstone 1998:11.1-11.12
- 46.- Baldassarre JS, Kaye D. Principles and overview of antibiotic therapy. Kaye D (Ed.). *Infective endocarditis*. New York. Raven Press. 1992:169-90
- 47.- Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. American Heart Association *JAMA* 1995;274:1706-13
- 48.- Carbon C, Crémieux AC, Fantin B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of therapy of experimental endocarditis. Wilson WR, Steckelberg JM (eds). In: *Infective endocarditis*. *Infect Dis Clin N Am* 1993;7:37-52
- 49.- Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM et al. Evaluation of Antibiotic diffusion into Cardiac Vegetations by Quantitative Autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938-44
- 50.- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998;79:207-10
- 51.- Roberts RB, Streptococcal endocarditis: the viridans and beta hemolytic streptococci. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York. NY: Raven Press; 1992:191-208
- 52.- Francoli P, Etienne J, Hoigne R, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks: efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264-7

- 53.- Visser LG, Arnouts P, van Furth R, Mattie H, van den Broek PJ. Clinical pharmacokinetics of continuous intravenous administration of penicillins. *Clin Infect Dis* 1993;17:491-5
- 54.- Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, et al. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis: combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 1981;245:360-3
- 55.- Gavaldá J, Pahissa A, Almirante B et al. Effect of gentamicin dosing interval on therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2098-103
- 56.- Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:117-34
- 57.- 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
- 58.- 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
- 59.- Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multi-resistant gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68
- 60.- Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-58
- 61.- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61

- 62.- Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. In: Kaye D, ed. Infective Endocarditis. 2nd ed. New York. NY: Raven Press; 1992:225-50
- 63.- Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis throughout the world: a product of medical progress. Report from the ICE investigators. JAMA 2005;293:3012-21
- 64.- Miro JM, Anquera I, Cabell CH, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Data-base (ICE-MD). Clin Infect Dis 2005;41:507-14
- 65.- Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: clinical and microbiologic features. Am J Med 1987;83:619-34
- 66.- Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674-80
- 67.- Anónimo. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:765-6
- 68.- Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, et al. Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis 2003;36:429-39
- 69.- Hecht SR, Berger M. Right-sided Endocarditis in Intravenous Drug Users. Prognostic Features in 102 Episodes. Ann Intern Med 1992;117:560-6

- 70.- Ribera E, Gómez-Giménez J, Cortés E et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-74
- 71.- Miró JM, Gatell JM, Pujadas R et al. Right-sided endocarditis with *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1989;110:497-8
- 72.- Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776-83
- 73.- Baddour LM, Wilson WR. Chapter 75. Prosthetic valve endocarditis and cardiovascular device-related infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2005;1022-44
- 74.- Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987;316:927-31
- 75.- Trexler M, Abrutyn E. Gram-negative bacterial endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1992:251-64
- 76.- Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002;122:302-10
- 77.- Raoult D, Fournier PE, Drancourt M et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;125:646-52
- 78.- Kay JH, Bernstein S, Feinstein D. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *New Engl J Med* 1961;264:907-10
- 79.- Wallace AG, Young WG, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965;31:450-3
- 80.- Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-85

- 81.- Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Mayo Clin Proc* 1955;30:201-6
- 82.- Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1836-44
- 83.- Banbury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, et al. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1460-5
- 84.- Buckberg GD. Myocardial protection: entering the new millennium. *J Card Surg* 2002;17:447-50
- 85.- Olaison L, Petterson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;453-75
- 86.- McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1008-14
- 87.- Miró JM, Del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:273-95
- 88.- del Río A, Anguera I, Miró JM, Mont L, et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator-lead endocarditis. The impact of electrode-lead extraction on outcome. *Chest* 2003;124:1451-9
- 89.- Karchmer AW, Longworth DL. Infection of intracardiac devices. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:477-505
- 90.- Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737-41

- 91.- Petterson G, Carbon C, The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998;4:3S34-36
- 92.- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines 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 (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Heart Valve Dis 1998;7:672-707
- 93.- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998;98:2936-48
- 94.- Manolis AS, Melita H. Echocardiographic and clinical correlates in drug addicts with infective endocarditis. Implications of vegetations size. Arch Intern Med 1988;148:2461-5
- 95.- Barratt-Boyes BG, Lowe JB, Cole DS, Kelly DT. Homograft valve replacement for aortic valve disease. Thorax 1965;20:495-504
- 96.- Yankah AC, Klose H, Petzina R, Musci M, Siniawski H, Hetzer R. Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft: 13-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:260-7
- 97.- Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson G, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 2002;74:650-9
- 98.- Lytle BW, Sabik JF, Blackstone EH, Svensson LG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Reoperative cryopreserved root and ascending aorta replacement for acute aortic prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 2002;74:S1754-7

- 99.- Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177-82
- 100.- Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967;2:956-8
- 101.- Oswald JD, Dewan SJ, Mueller MC, Nelson S. Highlights of a ten-year experience with the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S332-5
- 102.- Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, Thomas JD, et al. Hemodynamic stability during 17 years of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1460-5
- 103.- Pansini S, di summa M, Patane F, Forsennati PG, Serra M, Del Ponte S. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *J Heart Val Dis* 1997;6:84-7
- 104.- Tahta SA, Oury JH, Maxwell JM, Hiro SP, Duran CM. Outcome after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2002;11:11-8
- 105.- Sternik L, Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Daly RC, Schaff HV. The advantage of repair of mitral valve in acute endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2002;11:91-7
- 106.- Mestres CA, Ginel A, Cartaña R, Pomar JL. Cryopreserved homografts in aortic and mitral prosthetic endocarditis: expanding the use of biological tissues in complex cardiac infections. *J Heart Valve Dis* 1993;2:679-83
- 107.- Fortun J, Navas E, Martínez-Beltrán J, et al. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamycin. *Clin Infect Dis* 2001;33:120-5

- 108.- Arbulu A, Thoms NW, Wilson RF. Valvectomy without prosthetic replacement. A lifesaving operation for tricuspid pseudomonas endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:103-7
- 109.- Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis* 1993;2:129-37
- 110.- Pomar JL, Mestres CA. Tricuspid valve replacement using a mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis* 1993;2:125-8
- 111.- Pomar JL, Mestres CA, Paré JC, Miró JM. Management of persistent tricuspid endocarditis with transplantation of cryopreserved mitral homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1460-3
- 112.- Miyagishima RT, Brumwell ML, Jamieson WRE, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis* 2000;9:805-8
- 113.- Couetil JP, Argyriadis PG, Shafy A, et al. Partial replacement of the tricuspid valve by mitral homografts in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1808-12
- 114.- Goldman ME, Fisher EA, Winters S. Early identification of patients with native valve infectious endocarditis at risk for major complications by initial clinical presentation and baseline echocardiography. *Int J Cardiol* 1995;52:257-64
- 115.- Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588-602
- 116.- Wolf M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688-94

- 117.- Pelletier LL, Petersdorf RG, Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972. *Medicine* 1977;56:287-313
- 118.- Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;22:145-68
- 119.- Wilson WR, Davidson GK, Giuliani ER, Washington JA, Jaumin PM, Geraci JE. Cardiac valve replacement in congestive heart failure due to infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1979;54:223-6
- 120.- Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:239-64
- 121.- 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
- 122.- Roy P, Tajik AJ, Giuliani ER, Schattenberg TT, Gau GT, Frye RL. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation* 1976;53:474-82.
- 123.- Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:107-13
- 124.- DeCastro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-4
- 125.- Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992;13:872-7
- 126.- Hart GH, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695-700

- 127.- Stewart JA, Silimperi D, Harris P, Wise NK, Fraker TD Jr, Kisslo JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications. *Circulation* 1980;61:374-80
- 128.- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95
- 129.- Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978;57:329-43
- 130.- Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis: an evolving disease: a review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine* 1978;57:105-27
- 131.- Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Int Med* 1991;114:635-40
- 132.- Jones HR, Siekert RG. Neurological manifestation of infective endocarditis: review of clinical and therapeutical challenges. *Brain* 1989;112:1295-315
- 133.- Larbalestier RI, Kinchla NM, Aranki SF, Couper GS, Collins JJ Jr, Cohn LH. Acute bacterial endocarditis: optimizing surgical results. *Circulation* 1992;86 Suppl:68-74
- 134.- Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlation in endocarditis. *N Engl J Med* 1974;291:832-7
- 135.- Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1227-33
- 136.- Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-9

- 137.-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;14:631-8
- 138.-Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fisher M. Precipitants of brain infarction: roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke* 1996;27:1999-2004
- 139.-Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J* 1988;296:1156-60
- 140.-Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly SM, Erberl R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1365-71
- 141.-Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446-52
- 142.-Thuny F, Disalvo 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
- 143.-Heinle S, Wilderman N, Harrison K, et al. Value of transthoracic Echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;74:799-801
- 144.-Rohman S, Erbel R, Darius H, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:465-74

- 145.- Rohmann S, Erbel R, Darius H, Makowski T, Meyer J. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1997;20:132-40
- 146.- Croft CH, Woodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983;51:1650-5
- 147.- Omari B, Shapiro S, Ginzton L, et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis: clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989 96:1273-9
- 148.- Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:663-7
- 149.- Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976;38:281-92
- 150.- Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;107:898-903
- 151.- 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
- 152.- Arnett EN, Roberts WC. Valve ring abscess in active infective endocarditis. Frequency, location and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976;54:140-5

- 153.-Byrd BF, Shelton ME, Wilson H, Wilson BH, Schillig S. Infective perivalvular abscess of the aortic ring: echocardiographic features and clinical course. *Am J Cardiol* 1990;66:102-5
- 154.-Aguado JM, González-Vílchez F, Martín-Duran R, Arjona R, Vazquez de Prada JA. Perivalvular abscesses associated with endocarditis: clinical features and diagnostic accuracy of two-dimensional echocardiography. *Chest* 1993;104:88-93
- 155.-Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999;20:232-41
- 156.-Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscesses. *Br Heart J* 1994;72:175-81
- 157.-Rohmann S, Seifert T, Erbel R, et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991;39:273-80
- 158.-Sexton DJ, Bashore TM. Infective Endocarditis. In: Topol EJ, ed. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. Lippincott-Raven Publishers 1998;637-67
- 159.-Archer TP, Mabee SW, Baker PB, Orsinelli DA, Leier CV. Aorto-left atrial fistula. A reversible cause of acute refractory heart failure. *Chest* 1997;111:828-31
- 160.-Schwartz D, Belkin R, Pucillo, et al. Aneurysm of the mitro-aortic intervalvular fibrosa complicating infective endocarditis: preoperative characterization by two-dimensional and color flow Doppler echocardiography, magnetic resonance imaging, and cineangiography. *Am Heart J* 1990;119:196-9

- 161.- Karalis DG, Chandrasekaran K, Wahl JM, Ross J, Mintz GS. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J* 1990;119:1209-11
- 162.- Leung D Y C, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh FW. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175-81
- 163.- Hwang SW, Yucel EK, Bernard S. Aortic root abscess with fistula formation. *Chest* 1997;111:1436-8
- 164.- Alam M. Transesophageal color flow doppler features of aorta to right ventricle fistula. *Chest* 1993;103:1907-9
- 165.- Behnam R. Aortico-left atrial fistula in aortic valve endocarditis. *Chest* 1992;102:1271-3
- 167.- Kelion AD, Chambers JB, Deverall PB. Aortic-left atrial fistula in prosthetic aortic endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1993;2:481-4
- 168.- Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. *Circulation* 1992;86:353-62
- 169.- Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:391-7
- 170.- Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: Abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100

- 171.- Watanabe G, Haverich A, Speier R, Dresler C, Borst HG. Surgical treatment of active infective endocarditis with paravalvular involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:171-7
- 172.- David TE, Komeda M, Brofman PR. Surgical treatment of aortic root abscess. *Circulation* 1989;80:269-74
- 173.- Graupner C, Vilacosta I, San Román JA, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1204-11
- 174.- Baumgartner WA, Miller DC, Reitz BA, et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1983;35:87-104
- 175.- Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:90-102
- 176.- Shmuelly H, Pitlik S, Drucker M, Samra Z, Koninberger H, Leibovici L. Prediction of mortality in patients with bacteremia: the importance of pre-existing renal insufficiency. *Ren Fail* 2000;22:99-108
- 177.- Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess- 11 year results. *Eur Heart J* 2000;21:490-7
- 178.- Danchin N, Retournay G, Stchepinsky O, et al. Comparison of long term outcome in patients with or without aortic ring abscess treated surgically for aortic valve infective endocarditis. *Heart* 1999;81:177-81
- 179.- Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y, Gandjbakhch I, Gibert C. Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:784-9

- 180.- Etienne J, Eykyn SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase negative staphylococci: an Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J* 1990;64:381-4
- 181.- Arber N, Militianu A, Ben Yehuda A, Krivoy N, Pinkhas J, Sidi Y. Native valve *Staphylococcus epidermidis* endocarditis: report of seven cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:758-62
- 182.- David TE, Bos J, Christakis GT, Brofman PR, Wong D, Feindel CM. Heart valve operations in patients with active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49:701-5.
- 183.- John RM, Pugsley W, Treasure T, Sturridge MF, Swanton RH. Aortic root complications of infective endocarditis – influence on surgical outcome. *Eur Heart J* 1991;12:241-8
- 184.- Watanakunakorn C. *Staphylococcus aureus* endocarditis at a community teaching hospital, 1980 to 1991. An analysis of 106 cases. *Arch Intern Med* 1994;154:2330-5
- 185.- Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462-9
- 186.- Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162:25-32
- 187.- Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-40