



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Pronóstico de los pacientes con indicación quirúrgica no operados en el curso de la endocarditis infecciosa. Opciones de tratamiento antibiótico supresivo de larga duración.**

**Nuria Vallejo Camazón**

**2021**





Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

**Tesis doctoral:**

**Pronóstico de los pacientes con indicación quirúrgica no operados en el curso de la endocarditis infecciosa. Opciones de tratamiento antibiótico supresivo de larga duración.**

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR DE:

Nuria Vallejo Camazón

DIRECTORES DE TESIS: Antoni Bayés -Genís/Maria Lluïsa Pedro- Botet Montoya

TUTORA DE TESIS: Maria Lluïsa Pedro- Botet Montoya

**Barcelona, 2021**



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dedicar esta tesis a mis padres, los que más han contribuido en mi formación como persona y en el caso de mi padre como médico. Les siento y perduran, seguro que se habrían sentido orgullosos en este momento.

Mi primer agradecimiento y mención es para los pacientes, a alguno les hemos podido ayudar y otros se han quedado por el camino de esta enfermedad. Recuerdo con nombre y apellidos de muchos de ellos y les doy las gracias por haber permitido que vayamos conociendo mejor esta enfermedad.

La elaboración de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la colaboración y el trabajo de muchos compañeros del Hospital Germans Trias i Pujol a los que quiero expresar mi gratitud y reconocimiento.

En primer lugar a la Dra. Lourdes Mateu, compañera en la endocarditis y otros proyectos. Gracias Lourdes por el aprendizaje en común y por compartir inquietudes y conocimiento además de amistad.

A mis tutores y directores de tesis. A la Dra Lluïsa Pedro Botet le agradezco su empuje para iniciar el proyecto del equipo multidisciplinar de endocarditis y la tesis doctoral además de su supervisión en la redacción de aspectos formales de la misma. Al Dr. Antoni Bayés - Genís además de su constante ayuda y supervisión de los artículos asociados a esta tesis, quiero agradecerle su apoyo incondicional en éste y otros proyectos y contar conmigo en cada momento pese a las dificultades.

Un agradecimiento muy especial al Dr. German Cediell por su ayuda en la interpretación de datos y análisis estadístico, pieza clave en la elaboración de esta tesis.

A todo el equipo multidisciplinar de endocarditis de Can Ruti, en especial a los que forman parte desde el inicio (Dra, Llibre, Dra.Berastegui, Dra Quesada, Dra Molinos, Dra Vivero, Dra. Sopena,Dra Nuñez, Dra Hernández,...)y a las nuevas incorporaciones , gracias por el trabajo en equipo y el aprendizaje constante. A los compañeros del servicio de cirugía cardíaca del Hospital Germans Trias i Pujol por su profesionalidad y compañerismo. Una

mención especial al Dr. Luis Serés y a la Dra. Pilar Tornos, mis maestros e iniciadores en esta patología.

Me gustaría agradecer el apoyo de mis compañeros del gabinete de imagen , Dr Jorge López Ayerbe, Elena Ferrer, Francisco Gual, Gladys Juncá, Albert Teis i Mónica Guitart así como el de todas las enfermeras de imagen (Pepi, Rosa, Espe, Tere, Gemma...). Gracias por permitirme momentos dedicados a la elaboración de la tesis “robados “ a la asistencia y ayudarme en muchos aspectos logísticos. También agradecer la colaboración de muchos residentes y compañeros de cardiología que se han interesado por la endocarditis y han dedicado parte de su tiempo a la elaboración de artículos o comunicaciones a congresos dedicados a este tema o se han implicado en la asistencia de esta patología.

Y a nivel personal dejo para el final la gente más importante en mi vida: mis amigos y mi familia. Gracias por el apoyo y la amistad de siempre (Laura, Nacho, Jose, Peñas, Bazanes, , Elvira, Susana, Katia...). Manel, compañero de vida, perdón por el tiempo robado y gracias por entenderme y estar siempre a mi lado. Y finalmente, a mis hijos Adriá y Alejandro, por permitirme intentar depositar en vosotros todo lo que mis padres me enseñaron y hacer que todo valga la pena.





## LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>ATB</b>	Antibiótico
<b>ECN</b>	Estafilococo coagulasa negativo
<b>EGV:</b>	Estreptococo grupo viridans
<b>EI:</b>	Endocarditis infecciosa
<b>EII:</b>	Endocarditis infecciosa izquierda
<b>EIDC</b>	Endocarditis infecciosa asociada a dispositivos cardiacos
<b>EI RAS</b>	Endocarditis Infecciosa relacionada con el ámbito sanitario
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de cardiología)
<b>ETE</b>	Ecocardiografía transesofágica
<b>ETT</b>	Ecocardiografía transtorácica
<b>EVN</b>	Endocarditis sobre válvula nativa
<b>EVP</b>	Endocarditis sobre válvula protésica
<b>FDG</b>	Fluorodesoxiglucosa
<b>HACEK</b>	<i>Haemophilus parainfluenzae, H.aphrophilus, H.influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis. Eikenella corrodens, Kingella kingae y K.denitrificans.</i>
<b>HC</b>	Hemocultivos
<b>IQNO-EI</b>	Pacientes con endocarditis infecciosa e indicación quirúrgica no operados
<b>IQNO-EII</b>	Pacientes con endocarditis infecciosa izquierda e indicación quirúrgica no operados
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>NA</b>	No aplicable
<b>PET-TC</b>	Tomografía de emisión de positrones-tomografía computerizada
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>SNC</b>	Sistema nerviosos central
<b>SV</b>	Sustitución valvular
<b>TADE</b>	Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso.
<b>TALD</b>	Tratamiento antibiótico larga duración

<b>TAOS</b>	Tratamiento antibiótico oral supresivo
<b>TC</b>	Tomografía computerizada
<b>TAVI</b>	Prótesis transaórticas percutáneas (transaortic valve implantation)
<b>TMP-SMX</b>	Trimetoprim-Sulfametoxazol(o cotrimoxazol)
<b>(CMX)</b>	



## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de la EI según adquisición y localización	28
Tabla 2: Posibles hallazgos en ecocardiografía de la EI y correlación anatómica	33
Tabla 3: Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de EI	35
Tabla 4: Definición de EI según los criterios de Duke modificados y de las guías ESC 2015	36
Tabla 5: Indicaciones de cirugía valvular en EI según las guías ESC 2015	38
Tabla 6: Modelo de regresión logística diseñado para crear el emparejamiento por puntuación de propensión.	56
Tabla 7: Características demográficas, clínicas y microbiológicas iniciales de los sujetos del estudio principal.	63
Tabla 8: Indicación de cirugía en ambos grupos	64
Tabla 9: Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable para la mortalidad de los 0 a 60 días	66
Tabla 10: Análisis univariable y multivariable de factores relacionados con la mortalidad entre 61 días y 3 años	67
Tabla 11: Riesgo de mortalidad bruto y ajustado a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda.	68
Tabla 12. Variables asociadas de manera independiente con la mortalidad a 60 días en los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda	69
Tabla 13: Características clínicas de EI por S.aureus y Enterococcus en IQNO-EII	70
Tabla 14: Características clínicas, demográficas y microbiológicas de los pacientes del estudio secundario	72
Tabla 15: Descripción de los siete episodios de endocarditis relacionada con dispositivo tratados con antibiótico oral supresivo de larga duración	74
Tabla 16: Descripción de los ocho episodios de Endocarditis valvular protésica y cirugía de aorta ascendente tratados con antibioterapia de larga duración	75
Tabla 17: Descripción de los ocho casos de IQNO-EI manejados con tratamiento antibiótico endovenoso de larga duración	76



## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución de la mortalidad intrahospitalaria en EI en los últimos 30 años (adaptada de Thuny et al. Lancet 2012)	25
Figura 2: Fisiopatología de la EI (extraído de lung B y Duval X. Nature 2019)	26
Figura 3: Incidencia de EI en diferentes subgrupos de riesgo de bases de datos nacionales europeas (extraído de lung B y Duval X. Nature 2019)	27
Figura 4: Factores de riesgo para adquisición de EI asociada con el ámbito sanitario (EI RAS) (adaptada de Wang et al. JAMA 2018)	28
Figura 5: Incidencia de EI dependiendo de edad y microorganismo (extraído de Hoen B y Duval X. NEJM 2013)	30
Figura 6: Microbiología de la EI en diferentes series españolas contemporáneas (extraído de Fernández Hidalgo et al. REC 2013)	31
Figura 7: Microbiología de la EI en la serie andaluza hasta 2019 según tipo de EI (extraído de Gómez Acebal et al. REC 2020)	31
Figura 8: Algoritmo diagnóstico microbiológico de EI con HC negativos según las guías ESC 2015	32
Figura 9: Algoritmo de la ESC 2015 para el diagnóstico de EI	36
Figura 10: Variables incluidas en puntuación de riesgo APORTEI para EI (Varela et al.)	39
Figura 11: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia según indicación quirúrgica y cirugía o no realizada (Habib et al. EHJ 2019)	40
Figura 12: Estudios hasta la fecha de efectividad de diferentes pautas de tratamiento antibiótico oral en EI (adaptado de SEICAV 2019)	43
Figura 13: Diagrama de flujo de la población del estudio principal. IQNO-EII; pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.	62
Figura 14: Supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII	65
Figura 15: Distribución por puntuación de propensión creada y diferencias estandarizadas absolutas antes y después de emparejamiento	68
Figura 16: Supervivencia en IQNO-EII según EII por S.aureus o Enterococcus	71
Figura 17: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de IQNO-EI tratados con antibioterapia de larga duración	78
Figura 18: Algoritmo propuesto de tratamiento antibiótico incluido TALD en IQNO-EI	85
Figura 19: Clase de recomendación de las guías de práctica clínica ESC	105
Figura 20: Nivel de evidencia científica	105

# INDICE

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL .....	19
ABSTRACT .....	22
1.INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. Endocarditis infecciosa. ....	25
1.2. Diagnóstico .....	30
1.2.1. Microbiología .....	30
1.2.2. Ecocardiografía.....	32
1.2.3. Otras técnicas de imagen: angio TC y PET-TC .....	33
1.2.4. Criterios y algoritmos diagnósticos de EI.....	34
1.3. Cirugía de la EI.....	36
1.3.1 Impacto de cirugía y momento de cirugía en el pronóstico de la EI .....	37
1.3.2. Recomendaciones de cirugía valvular en la EI según las guías de práctica clínica .....	38
1.3.3. Valoración de riesgo quirúrgico .....	39
1.3.4. Necesidad de cirugía en la EI. IQNO-EI. ....	40
1.4. Tratamiento antibiótico en la EI .....	41
1.4.1. Tratamiento antibiótico oral en la EI.....	42
1.5. Unidades multidisciplinarias de EI.....	44
2.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	46
3.HIPÓTESIS .....	49
4.OBJETIVOS.....	51
4.1. Objetivo principal .....	51
4.2. Objetivos secundarios.....	51
5.MATERIAL Y MÉTODOS .....	53

5.1. Características y evolución a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda. Pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII). .....	53
5.1.1. Diseño, periodo y población a estudio .....	53
5.1.2. Análisis estadístico .....	55
5.2. Características y evolución de los pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) tratados con antibioterapia prolongada por vía intravenosa y/o oral. ....	57
5.2.1 Diseño, periodo y población a estudio. ....	57
5.2.2. Análisis estadístico .....	59
6. RESULTADOS .....	61
6.1. Características y evolución a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda. Pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII) .....	61
6.1.1. Población a estudio. Pacientes con indicación quirúrgica en el curso de la EII. Pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII).....	61
6.1.2. Evolución y diferencias en la mortalidad en pacientes operados e IQNO-EII y factores pronósticos a corto y largo plazo. ....	65
6.1.3 Factores predictivos de la mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII. ....	69
6.2. Características y evolución de los pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) tratados con antibioterapia prolongada por vía intravenosa y/o oral. ....	71
6.2.1. Tratamiento antibiótico de larga duración (IV y oral supresivo) en IQNO-EI: características y subgrupos de pacientes .....	71
6.2.2. Análisis de datos microbiológicos, imagen, tratamiento y pronóstico .....	75
6.2.3. Evolución de los pacientes IQNO-EI tratados con antibioterapia de larga duración. ....	77
7. DISCUSIÓN.....	80



7.1. Pacientes con indicación quirúrgica en curso de EII .Pronóstico a corto y largo plazo. Pacientes desestimados para cirugía (IQNO-EII).....	80
7.2. Factores predictores de mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII. ....	81
7.3. Posibilidades de tratamiento antibiótico de larga duración incluido supresivo oral. Potenciales indicaciones. ....	82
7.4. Papel del PET /TC en el diagnóstico y monitorización del tratamiento.....	86
7.5. Limitaciones .....	86
8.CONCLUSIONES.....	89
9.LINEAS DE FUTURO.....	91
10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	93
11.ANEXOS.....	105
11.1.Niveles de evidencia de las guías de la sociedad europea de cardiología. ....	105
11.2 Formulario de recogida de datos primer trabajo (base de datos).....	106
11.3 Formulario de recogida de datos del segundo trabajo .....	119
11.4. Publicaciones relacionadas con la tesis doctoral .....	122
11.4.1. Short-and long-term mortality of surgery-indicated not undergoing surgery left–side infective endocarditis patients (Revista Española de Cardiología 2020).....	122
11.4.2. Long-term antibiotic therapy in patients with Surgery -indicated Not undergoing Surgery Infective Endocarditis (Cardiology Journal 2021).....	129
11.5 .Ponencias en congresos relacionadas con el tema de la tesis doctoral.....	142
11.5.1. Evolución de pacientes con endocarditis infecciosa desestimados para cirugía (EuroEcho 2017) .....	142
11.5.2. Evolución en el seguimiento de los pacientes desestimados para cirugía en la fase activa de la endocarditis (congreso enfermedades cardiovasculares 2017).....	143
11.5.3. Pronóstico y perfil de los pacientes con endocarditis infecciosa en ausencia de diagnóstico microbiológico (congreso de las enfermedades cardiovasculares 2017).....	144

11.5.4. Utilidad en el diagnóstico y manejo de la endocarditis infecciosa del 18FDG-PET/TC en un hospital terciario (congreso de las enfermedades cardiovasculares 2016) .....	145
11.5.5. Ancianos con endocarditis infecciosa (congreso europeo de enfermedades infecciosas 2019) .....	146
11.5.6. Endocarditis infecciosa en ausencia de diagnóstico microbiológico :perfil y pronóstico (EuroEcho 2017).....	147



## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad grave, imprevisible y con una elevada morbimortalidad (20-30%) a pesar de los avances en las estrategias diagnósticas y terapéuticas. La epidemiología de la EI ha cambiado, afectando predominantemente a pacientes en relación con el ámbito sanitario con múltiples comorbilidades. La cirugía cardiaca y el tratamiento antibiótico son los pilares del tratamiento de la EI. Se requiere cirugía en más del 50% de los pacientes, pero la cirugía se asocia a una elevada morbimortalidad en la fase activa de la enfermedad y es complicado decidir a quién y cuándo llevarla a cabo.

Hay escasa información sobre las características clínicas y el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII). Se supone que la mortalidad es elevada pero no se ha evaluado de una manera exhaustiva. Además, el pronóstico de los que sobreviven a la fase hospitalaria y son controlados de una manera estricta por un equipo multidisciplinar de EI tampoco ha sido evaluado. El principal objetivo de la tesis doctoral pretende evaluar el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con EI izquierda e indicación quirúrgica comparando lo que fueron operados y los que no. En nuestro estudio los pacientes IQNO-EII suponen un 30.6% de todos los pacientes con indicación quirúrgica. Se trata de pacientes de mayor edad, comorbilidad, peor función renal y presencia de embolias como complicación de la EI. La combinación de estos factores hace que el riesgo quirúrgico sea elevado y no se lleve a cabo la cirugía y en consecuencia la mortalidad a corto plazo es elevada (64 % de mortalidad antes de los 60 días desde el inicio del tratamiento antibiótico). Sin embargo, entre los supervivientes a la fase aguda no encontramos diferencias en la mortalidad a largo plazo entre los pacientes operados y los no operados siendo la diabetes, el índice de Charlson y el antecedente de EI previa los factores independientes asociados a mortalidad. Esto corrobora la hipótesis descrita en algunos estudios previos de que la mortalidad a largo plazo de los pacientes con EI depende más de factores relacionados con el propio paciente que del tratamiento recibido durante el ingreso. Se necesitan más estudios para tratar de determinar el riesgo real de cirugía a la hora de establecer o no la indicación quirúrgica.

Algunos de los pacientes IQNO-EI se podrían beneficiar de pautas de tratamiento antibiótico de larga duración (TALD) incluido tratamiento antibiótico oral supresivo (TAOS). Adicionalmente, esta tesis pretende evaluar el pronóstico en cuanto a mortalidad y recaídas de esta estrategia de antibioterapia de larga duración en este grupo de pacientes, recogiendo información de cinco hospitales terciarios de referencia españoles con equipos multidisciplinares de EI. Evaluamos prospectivamente 32 pacientes con indicación quirúrgica no operados que siguieron una estrategia de tratamiento antibiótico de larga duración endovenoso de forma domiciliaria o supresivo oral y fueron controlados por el equipo multidisciplinar de EI de cada centro. Nuestros resultados sugieren que esta estrategia debería ser considerada y basado en dicha experiencia proponemos un algoritmo de tratamiento. Son necesarios más estudios para validar dicha estrategia, pero parece claro que un tratamiento individualizado con un control multidisciplinar estricto podría mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes con indicación quirúrgica no operados.



## ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is a serious, unpredictable, and complex entity with high morbidity and mortality (20-30%), despite recent advances in diagnostic and therapeutic strategies. The epidemiology of left side infective endocarditis (LSIE) has changed for institutionalized patients with multiple comorbidities. Cardiac surgery and antibiotic treatment are the cornerstones of IE treatment. Cardiac surgery is an established treatment for IE, required in more than half of the patients because of severe complications. During the active phase, surgery is associated with significant risk and it is difficult to determine whether and when to perform it.

There is little information regarding clinical characteristics and short- and long-term outcomes of surgery-indicated not undergoing surgery patients with left side infective endocarditis (SINUS-LSIE). It is presumed that in-hospital mortality of SINUS-LSIE patients is high; although, this has not been prospectively examined in a rigorous manner. In addition, the outcomes are uncertain for those who survive hospitalization and are strictly followed by a multidisciplinary team. This doctoral thesis aims to evaluate the short- and long-term prognosis of patients with surgical indication, comparing those who underwent surgery with those who did not. In our study, SINUS-LSIE patients represented 30.6% of all patients with surgical indications. The clinical profile of SINUS-LSIE patients is characterized by older patients, higher comorbidities, worse renal function, and more frequent stroke and embolization. The combination of all these patient-related factors and clinical complications determines a prohibitive surgical risk that ultimately determines that surgery is not performed in these patients. Consequently, the short-term prognosis among SINUS-LSIE patients is poor (up to 64% mortality in our cohort) but we did not find differences in mortality beyond 60 day and three years between surgically treated and SINUS-LSIE patients and we found that diabetes mellitus, the Charlson index, and a previous history of IE were independent predictors of long-term mortality. These findings support the hypothesis that the long-term prognosis depends more on host conditions and co-morbidities rather than the treatment received during admission. More studies are needed to determinate real operative risk among these patients concerning long term outcome that may help us when adopting surgical decisions.

Some of the SINUS-LSIE patients who survived beyond 60 days could benefit from prolonged treatment with suppressive antibiotics. Therefore, we also aimed to evaluate prognosis of these patients treated with a long-term antibiotic treatment strategy, including oral long-term suppressive antibiotic treatment, in five referral centres with a multidisciplinary endocarditis team. We examined 32 consecutive patients with IE that did not undergo an indicated surgery, but received long-term antibiotic treatment (LTAT), and were followed by a multidisciplinary endocarditis team. Our results suggested that an LTAT strategy, including oral suppressive antibiotic treatment, might be considered for patients with IE that cannot undergo an indicated surgery. A managed-based approach with close follow-up and individualised treatment could be of special relevance in this SINUS-LSIE cohort in order to improve long-term prognosis. Based on our experience we propose a treatment algorithm. More multicentre prospective studies are needed to validate the proposed algorithm and to establish an appropriate long-term strategy for treating patients with SINUS-IE.





## 1.INTRODUCCIÓN

### 1.1. Endocarditis infecciosa.

La Endocarditis infecciosa (EI) es una entidad grave, impredecible y que ostenta una elevada morbimortalidad intrahospitalaria (20-30%)(1,2)y menos estudiada a largo plazo(~ 45%)(3) a pesar de los recientes avances introducidos en las estrategias diagnósticas y terapéuticas (4,5)

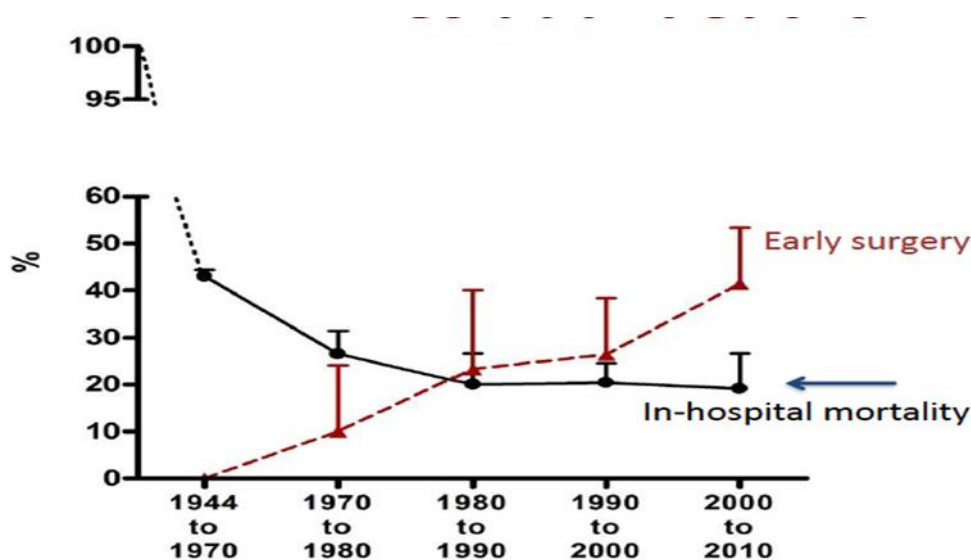
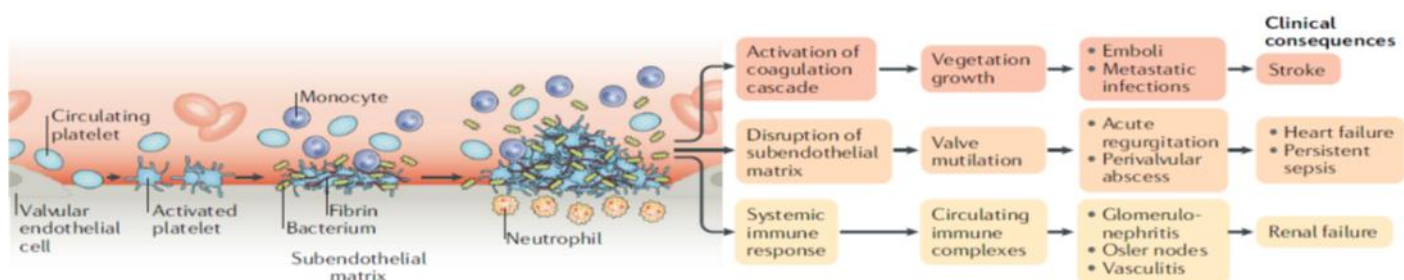


Figura 1: Evolución de la mortalidad intrahospitalaria en EI en los últimos 30 años (adaptada de Thuny et al. Lancet 2012)

Descrita en 1885 por Sir William Osler como una enfermedad letal. Desde el punto de vista fisiopatológico, la interacción entre plaquetas, bacteriemia y un endotelio dañado predisponente (valvulopatía previa, prótesis, dispositivos intracavitarios o daño endotelial por la propia situación de sepsis) desencadena la formación de vegetaciones (agregados de fibrina con alto inóculo bacteriano) y la destrucción valvular con insuficiencia valvular secundaria, o afectación perivalvular con aparición de complicaciones locales (abscesos, fístulas). Además, las vegetaciones en válvulas izquierdas pueden embolizar (embolias sépticas o infartos) a sistema nervioso central (SNC) y provocar ictus isquémico o hemorrágico (por transformación hemorrágica o rotura de aneurisma micótico) y también a o

hígado , bazo y/o articulaciones. También se han descrito fenómenos inmunológicos asociados, alguno útiles en la sospecha diagnóstica inicial como los nódulos de Osler o manchas de Roth.



**Fig. 1 | Pathophysiology of IE.** Endothelial injury exposes the subendothelial extracellular matrix, thereby activating platelets and creating a fibrin–platelet clot. Circulating microorganisms adhere to the fibrin–platelet clot and colonize it, attracting and activating circulating monocytes that release cytokines and tissue factor. Endothelial cells are infected by microorganisms. Finally, inflammatory cells invade the area. The interaction between microorganisms, circulating cells, damaged endothelium and extracellular matrix leads to different consequences, which are the mechanisms of the main clinical complications of infective endocarditis (IE). Cytokines activate a coagulation cascade leading to vegetation growth. The risk of migration of a vegetation, and therefore of embolism, increases with vegetation size. Activation of inflammatory cells and enzymes released by microorganisms contributes to disruption of the subendothelial matrix, leading to valvular tear or perforation and acute regurgitations or to perivalvular tissue destruction (abscesses). Humoral and cellular immunity are activated. Antigen–antibody reactions form circulating immune complexes, which might induce autoimmune lesions.

*Figura 2: Fisiopatología de la EI (extraído de Jung B y Duval X. Nature 2019)*

La EI es una enfermedad infrecuente de forma global y tiene una incidencia anual que varía de unos 15 a 80 casos por millón de habitantes en estudios poblacionales en Europa y USA, pero en ligero ascenso en los últimos años(6–8). La edad media también ha ido aumentando a lo largo del tiempo y afecta en la actualidad predominantemente a varones con una edad media de 57 años(9). La incidencia de EI es máxima en pacientes con EI previa y portadores de prótesis valvulares.

Table 1 | Crude incidence rates of IE in population-based studies

Underlying cardiac condition	England (Thornhill et al. <sup>3</sup> )		Denmark (Østergaard et al. <sup>11,12</sup> )	
	Incidence (per million per year)	OR (95% CI) <sup>a</sup>	Incidence (per million per year)	HR (95% CI) <sup>b</sup>
<b>High-risk condition</b>				
Prior endocarditis	14,359	265.5 (244.2–288.2)	16,100	65.4 (43.1–99.1)
Prior valve replacement	4,637	70.1 (65.8–74.7)	6,000	19.1 (15.0–24.4)
Valve repair with prosthetic material	4,710	76.7 (68.3–85.8)	NR	NR
<b>Intermediate-risk condition</b>				
Valvular disease	NR	NR	1,560	8.7 (6.4–12.0)
Rheumatic fever	3,045	51.4 (47.9–55.0)	NR	NR
Non-rheumatic valve disease	2,732	41.5 (39.6–43.6)	NR	NR
Congenital valve anomalies	2,383	66.4 (54.4–80.1)	NR	NR
Hypertrophic cardiomyopathy	1,675	32.8 (23.3–44.6)	710	6.6 (2.3–18.6)

IE, infective endocarditis; NR, not reported. <sup>a</sup>Compared with the general population in England. <sup>b</sup>Compared with control individuals without heart disease, matched for age and sex.

*Figura 3: Incidencia de EI en diferentes subgrupos de riesgo de bases de datos nacionales europeas (extraído de Jung B y Duval X. Nature 2019)*

La epidemiología de la EI ha ido cambiando en las últimas dos décadas y ha pasado de incidir en pacientes con enfermedad valvular reumática y adictos a drogas por vía parenteral (con un ligero repunte en los últimos años en USA) a pacientes con edad avanzada, portadores de prótesis valvulares quirúrgicas o prótesis aórticas implantadas percutáneamente (TAVI)(10,11), dispositivos electrónicos implantables (EIDC), cardiopatías congénitas(12) y valvulopatía degenerativa(13). Además, asistimos un incremento de casos EI (casi el 40%) como consecuencia de un contacto estrecho con el sistema sanitario, la denominada EI relacionada con el ambiente sanitario (EI RAS), en pacientes con fragilidad, procedimientos médicos complejos y en relación con infecciones intravasculares(14). Coincidiendo con este escenario *S.aureus* es el primer agente microbiológico aislado en EI en países desarrollados(15) y destaca un incremento exponencial de la EI enterocócica(16) que se convierte en el segundo agente causal en importancia en la serie europea publicada más actual(17).

Risk Factors for Acquisition of Infective Endocarditis
Age older than 60 years
Male sex
Structural heart disease
Valvular disease (eg, rheumatic heart disease, mitral valve prolapse, degenerative)
Congenital heart disease (eg, ventricular septal defect, bicuspid aortic valve)
Prosthetic valve
Prior infective endocarditis
Intravenous drug use
Chronic hemodialysis
Intravascular catheter
Indwelling cardiovascular device
Skin infection
Oral hygiene or dental pathology

Figura 4: Factores de riesgo para adquisición de EI asociada con el ámbito sanitario (EI RAS) (adaptada de Wang et al. JAMA 2018)

Podríamos clasificar la EI según su forma de adquisición así como su localización izquierda (EII) o derecha y si incide sobre válvula nativa (EVN) o prótesis valvular (EVP). En la tabla 1 se describe dicha clasificación.

Tabla 1: Clasificación de la EI según adquisición y localización

Clasificación de EI según forma de adquisición
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ EI adquirida en la <b>comunidad</b></li> <li>✓ EI relacionada con el ámbito sanitario (EI RAS) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nosocomial:</b> signos y síntoma de EI en paciente ingresado hace más de 48 hrs.</li> <li>▪ <b>No -nosocomial (o nosohusial):</b> Síntomas previos a hospitalización por EI en pacientes no hospitalizados pero en contacto estrecho con el sistema sanitario: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia endovenosa en hospital de día o domicilio 30 días antes de EI.</li> <li>• Hemodiálisis o quimioterapia hasta 30 días antes de síntomas de EI.</li> <li>• Hospitalizados más de 48 horas en los 90 días previos al inicio de los síntomas de EI.</li> <li>• Ingresados en residencias o larga estancia.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Clasificación de EI según localización
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ EI sobre válvula nativa (izquierda)(EII)</li> <li>✓ EI sobre válvula protésica (EVP)</li> <li>✓ EI asociada a dispositivos (EIDC)</li> <li>✓ EI derecha</li> </ul>

La cirugía cardíaca y el tratamiento antibiótico constituyen los pilares del tratamiento de la EI. La cirugía cardíaca valvular es un tratamiento establecido para el tratamiento de la EI, que resulta necesario en casi el 70% de los pacientes según las indicaciones de las sociedades científicas (18). Sin embargo, estudios recientes demuestran que se opera menos del 50% de los pacientes con EI tras la evaluación del riesgo peroperatorio (17,19,20). Es muy escasa la información sobre las características clínicas y el pronóstico, sobre todo a largo plazo, de los pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI).

El tratamiento antibiótico de la EI se basa en la administración de antibióticos bactericidas de larga duración, con una duración de 2-6 semanas para “endocarditis standard” sobre válvula nativa o protésica (18). La falta de estudios aleatorizados en lo concerniente al tratamiento de subgrupos de pacientes específicos como los IQNO-EI conlleva que no exista actualmente consenso sobre pautas y/o duración y, por ello, a menudo el esquema de tratamiento antibiótico es centro dependiente (21). En este contexto, las nuevas técnicas de imagen como la Tomografía Computerizada (angio TC) o la Tomografía por emisión de positrones -Tomografía Computerizada (PET-TC) podrían ayudar a decidir la duración del tratamiento antimicrobiano en este subgrupo de pacientes (22). Estudios recientes (23) han demostrado que el tratamiento antibiótico oral es efectivo como secuenciación para acortar el tratamiento endovenoso en EII no complicadas. Hay poca información (casos aislados, endocarditis fúngica y EIDC) sobre pautas de tratamiento antibiótico oral en IQNO-EI.

Dada la dificultad en el diagnóstico y tratamiento así como la complejidad en la toma de decisiones, el abordaje multidisciplinar con personal experto en EI ha demostrado mejorar el pronóstico en pacientes con EI (24–26), y es una estrategia recomendada en las guías de práctica clínica.

El manejo de pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) por comorbilidad, complejidad técnica como las derivadas de la presencia de tubos protésicos y cirugías complejas en cardiopatías congénitas o complicaciones asociadas a la enfermedad aguda, sigue siendo un reto para una enfermedad compleja, con elevada morbimortalidad y con falta de evidencia científica robusta.

## 1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la EI se basa en tres pilares: clínico (sospecha clínico- epidemiológica con signos y síntomas compatibles), microbiológico (aislamiento del microorganismo causante en sangre y tejidos) y diagnóstico por imagen (hallazgo de lesión valvular siendo la vegetación el hallazgo principal y el ecocardiograma la prueba “príncipeps” con emergencia de nuevas técnicas diagnósticas como el PET-TC o la TC sobre todo en el diagnóstico de EVP).

### 1.2.1. Microbiología

La identificación del microorganismo causante tiene un papel primordial en el diagnóstico de la EI. Tras hemocultivos (HC) repetidos, test serológicos y cultivo de tejido valvular o material embólico, el diagnóstico microbiológico se realiza en aproximadamente el 90% de los casos.

Los microorganismos aislados más frecuentes pertenecen al género *Staphylococcus* (*S.aureus* y estafilococo coagulasa negativos )que prevalecen en la EVP y en la EIDC. Los estreptococos (grupo viridans orales o *Streptococcus gallolyticus*) y enterococos les siguen en frecuencia.

En las figuras 5, 6 y 7 se muestran los agentes causales más frecuentes por edades y tipos de EI tanto en series norteamericanas como españolas. En relación a lo dicho anteriormente, cambios observados en la epidemiología de la EI en relación a un incremento del uso de dispositivos intravasculares y de la relación cada vez más estrecha de los pacientes con el ámbito sanitario, hacen que estafilococos y enterococos se hayan colocado a la cabeza como agentes causantes de EI en la serie europea más recientemente publicada (17).

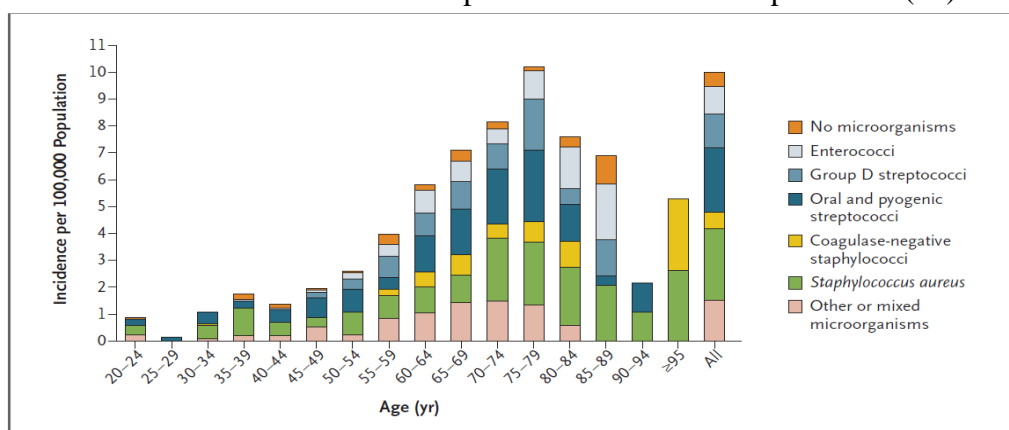


Figura 5: Incidencia de EI dependiendo de edad y microorganismo (extraído de Hoen B y Duval X. NEJM 2013)

Etiología de la endocarditis infecciosa en diferentes series españolas

Microorganismo	Fernández-Hidalgo et al <sup>8</sup> , 2000-2011; 1 hospital (n= 438)	Núñez Aragón et al <sup>9</sup> , 2003-2010; 1 hospital (n=212)	Martínez-Sellés et al <sup>10</sup> , 1994-2005; 1 hospital (n=222)	Gálvez-Acebal et al <sup>11</sup> , 1984-2006; 7 hospitales (n= 705)
<b>Streptococos</b>	163 (37)	72 (34)		234 (33)
<i>Streptococcus viridans</i>	103 (24)	40 (19)	37 (17)	156 (22)
<i>Streptococcus bovis</i>	33 (8)	21 (10)	7 (3)	19 (3)
Otros	27 (6)			
<b>Estafilococos</b>	143 (33)	74 (35)	95 (43)	239 (34)
<i>Staphylococcus aureus</i>	99 (23)	46 (22)	59 (27)	137 (19)
SARM	23/99 (23)	9/46 (20)		
ECN	44 (10)	28 (13)		102 (15)
<b>Enterococos</b>	59 (14)	22 (10)	25 (11)	78 (11)
<b>Bacilos Gram-negativos</b>	19 (4)	7 (3)		25 (4)
<b>Otros microorganismos</b>	30 (7)			
<b>Etiología desconocida</b>	24 (6)	29 (14)		71 (10)

ECN: estafilococos coagulasa negativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.  
Los valores expresan n (%).

Figura 6: Microbiología de la EI en diferentes series españolas contemporáneas (extraído de Fernández Hidalgo et al. REC 2013)

Microorganismos causales en la serie total y en los distintos tipos de endocarditis infecciosa (1987-2017)

	EI nativa (n= 338)	EI protésica precoz (n=64)	EI protésica tardía (n= 83)	EI sobre MP/DAI (n=27)	EI total (n=512)
<b>Estafilococos</b>	108 (31,9)	35 (54,7)	27 (32,5)	24 (88,9)	194 (37,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	73 (21,6)	9 (14,1)	13 (15)	15 (72,8)	110 (21,5)
Estafilococo coagulasa-negativo	35 (10,3)	26 (40,6)	14 (17,5)	9 (16,1)	84 (16,4)
<b>Streptococos orales</b>	78 (23,1)	3 (4,7)	18 (21,7)	0	99 (19,3)
<i>Streptococcus viridans</i>	74 (21,9)	3 (4,7)	18 (21,7)	0	95 (18,6)
Otros <sup>a</sup>	4 (1,2)	0	0	0	4 (0,7)
<i>S. gallolyticus (S. bovis)</i>	10 (2,9)	3 (4,7)	6 (7,2)	0	19 (3,7)
<b>Enterococos</b>	61 (18,1)	6 (9,4)	11 (13,2)	3 (11,2)	81 (15,8)
<i>Corynebacterium spp.</i>	7 (2,1)	3 (4,7)	2 (2,4)	0	12 (2,3)
<i>Brucella spp.</i>	3 (0,9)	0	1 (1,2)	0	4 (0,8)
<i>Coxiella burnetii</i>	8 (2,3)	0	7 (8,4)	0	15 (2,9)
<b>Hongos</b>	7 (2,3)	3 (4,7)	1 (1,2)	0	11 (2,2)
Otros microorganismos <sup>b</sup>	12 (3,5)	1 (1,6)	0	0	13 (2,6)
<b>No identificado</b>	44 (13,0)	10 (15,5)	10 (12,2)	0	64 (12,5)

DAI: desfibrilador automático implantable; EI: endocarditis infecciosa; MP: marcapasos.  
Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> Otros estreptococos orales: *Abiotrophia* (3 casos), *Granulicatella* (1 caso)

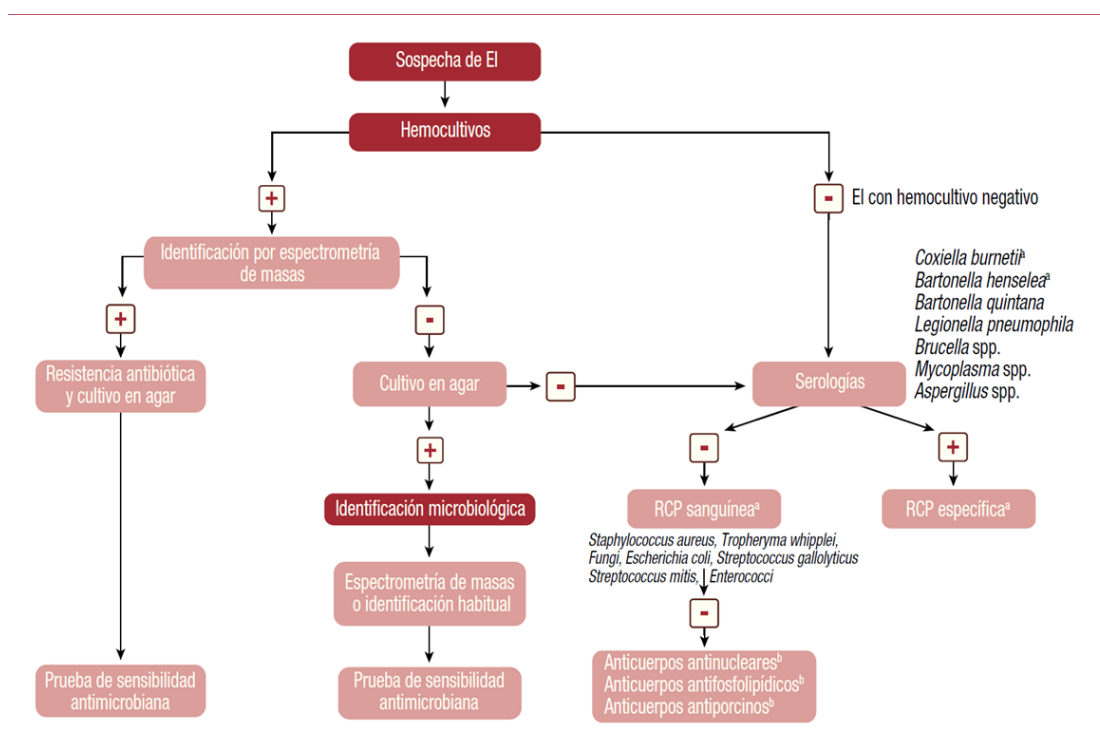
<sup>b</sup> Otros microorganismos: *Listeria monocytogenes* (1 caso), *Lactobacillus spp.* (1 caso), *Propionibacterium spp.* (1 caso), enterobacterias (2 casos); grupo HACEK (5 casos), polimicrobianas (2 casos).

Figura 7: Microbiología de la EI en la serie andaluza hasta 2019 según tipo de EI (extraído de Gómez Acebal et al. REC 2020)

La causa más frecuente de HC negativos es la administración de tratamiento antibiótico previo. La ausencia de diagnóstico microbiológicos inicial obliga a identificar microorganismos especiales de crecimiento lento o menos frecuentes con serologías específicas, además de usar métodos de diagnóstico molecular (PCR). La ausencia de diagnóstico microbiológico es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria debido al retraso diagnóstico y la dificultad de determinar el tratamiento adecuado en la serie general de EI tal como describen Villanueva et al. (27) En la figura 8 se describe el algoritmo



diagnóstico según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en caso de HC negativos.



**Figura 2.** Algoritmo de diagnóstico microbiológico en la EI con hemocultivos positivo y negativo. EI: endocarditis infecciosa; RCP: reacción en cadena de la polimerasa.  
<sup>a</sup>Laboratorio de microbiología cualificado.  
<sup>b</sup>Laboratorio de inmunología.

*Figura 8: Algoritmo diagnóstico microbiológico de EI con HC negativos según las guías ESC 2015*

### 1.2.2. Ecocardiografía

Las técnicas de imagen, en especial la ecocardiografía, desempeñan un papel fundamental en el manejo de la EI.

La ecocardiografía, tanto transtorácica (ETT) como transesofágica (ETE) es la técnica de elección para el diagnóstico de EI, complicaciones, estratificación pronóstica inicial y manejo en el curso de la EI.

Debe realizarse en cuanto exista sospecha clínica de EI. Los hallazgos específicos de EI son la vegetación, el absceso o aneurisma micótico y la dehiscencia de nueva aparición en una prótesis valvular. Dada que la sensibilidad diagnóstica de la ETT es baja (50%) en EVP y EIDC, en estos casos debe practicarse un ETE si existe sospecha diagnóstica. Además la ETE es fundamental para el diagnóstico y evaluación de complicaciones locales y evaluación

intraoperatoria, sobre todo en caso de EII con opciones de reparabilidad, y debe realizarse también en pacientes con sospecha diagnóstica elevada y ETT inicial negativo (18,28–30).

En la tabla 2 se describen los posibles hallazgos ecocardiográficos de EI y su correlación anatómica.

*Tabla 2: Posibles hallazgos en ecocardiografía de la EI y correlación anatómica*

	Cirugía /necropsia	Ecocardiografía
<b>Vegetación</b>	Masa infectada adherida a una estructura endocárdica o material intracardiaco implantado	Masa intracardiaca oscilante o no oscilante en una válvula u otras estructuras endocárdicas o material intracardiaco implantado.
<b>Absceso</b>	Cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no se comunica con la luz cardiovascular.	Área perivalvular no homogénea y engrosada de aspecto ecodenso o luminoso (> 10 mm habitualmente).
<b>Pseudoaneurisma</b>	Cavidad perivalvular que se comunica con la luz cardiovascular.	Espacio perivalvular pulsátil y libre de eco, con detección por Doppler color.
<b>Perforación</b>	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica.	Interrupción de la continuidad tisular endocárdica atravesada por Doppler color.
<b>Fístula</b>	Comunicación de dos cavidades adyacentes a través de una perforación.	Comunicación por Doppler color de dos cavidades adyacentes a través de una perforación.
<b>Aneurisma valvular</b>	Evaginación sacular de tejido valvular.	Abultamiento sacular de tejido valvular.
<b>Dehiscencia de válvula protésica</b>	Dehiscencia de prótesis.	Insuficiencia perivalvular por ETT/ETE, con o sin oscilación de la prótesis.

### 1.2.3. Otras técnicas de imagen: angio TC y PET-TC

La **angio TC** tiene excelente resolución espacial siendo muy útil (incluso más que el ETE) para el diagnóstico de complicaciones perivalvulares tipo absceso o aneurisma micótico sobre todo en prótesis (especialmente abscesos perivalvulares mitrales) y también en el diagnóstico de colecciones periprotésicas en tubos o material protésico en aorta ascendente, donde la visualización por ETE está más limitada. Complementariamente permite la visualización de las arterias coronarias de cara a la eventual planificación quirúrgica (31–33) y permitiría el diagnóstico de lesiones embólicas como embolias esplénicas y renales si se completa con TC abdominal o lesiones embólicas en SNC en caso de TC craneal .

Las técnicas de medicina nuclear, combinadas con el TC como el  $^{18}\text{F}$ FDG PET /TC (**PET-TC**) o la SPECT/TC con leucocitos marcados se han posicionado como pruebas de diagnóstico por imagen de gran utilidad en el diagnóstico de EI(33–35). La captación metabólica inflamatoria del tejido infectado junto con la información anatómica del TC añade sensibilidad al diagnóstico de EVP y EIDC. Requiere de interpretación de personal experto y preparación específica del paciente, ya que un aumento de captación metabólica focal se puede dar en otras situaciones patológicas (tumores, inflamación no infecciosa...) o respuesta inflamatoria post-quirúrgica, dando lugar a falsos positivos. Tiene menos sensibilidad para el diagnóstico de EI sobre válvula nativa. Otra aportación sería que la captación metabólica periférica serviría para el diagnóstico de embolias periféricas o posible identificación de la puerta de entrada.

Otras prueba de imagen de utilidad es la resonancia magnética (RM) cerebral para estudio de lesiones cerebrales ( embólicas isquémicas , hemorrágicas, microsangrados o aneurismas micóticos)(36)

#### **1.2.4. Criterios y algoritmos diagnósticos de EI.**

Además de la información anatomopatológica post cirugía si se requiere, el diagnóstico de EI se basa en los tres pilares diagnósticos comentados (microbiológico, clínico y ecocardiográfico/imagen) que son la base de los diferentes criterios propuestos para facilitar el diagnóstico de esta enfermedad. En el año 2000 se recomendaron los criterios de Duke - Li o Duke modificados para el diagnóstico. Los criterios mayores se relacionan con la identificación del microorganismo y del daño endotelial valvular por ecocardiografía y los criterios menores tienen en cuenta enfermedad cardíaca predisponente, fenómenos inmunológicos y vasculares de la EI, fiebre y evidencia microbiológica que no cumple criterios mayores (37).

La sensibilidad de los criterios de Duke puede mejorarse con las nuevas modalidades de imagen (RM, TC, PET/TC) que permiten el diagnóstico de afectación cardíaca o complicaciones embólicas añadiendo criterios diagnósticos cuando los hallazgos de ETT/ETE sean negativos o dudosos(35,38). Por dicho motivo han sido añadidos en los nuevos criterios propuestos en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología en 2015 (Tabla 3)

Tabla 3: Criterios modificados de la ESC 2015 para el diagnóstico de EI

CRITERIOS MAYORES
<b>1. Hemocultivos positivos para EI</b>
a) Microorganismos típicos compatibles con EI en 2 HC separados: <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. gallolyticus</i> , grupo HACEK, <i>S. aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario
b) Microorganismos compatibles con EI obtenidos a través de hemocultivos persistentemente positivos; <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Al menos 2 HC positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo &gt;12 hrs</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>✓ En 3 o la mayoría de al menos 4 HC separados (al menos 1 hora entre la primera y última muestra)</li> </ul>
c) Un único HC positivo para <i>Coxiella burnetti</i> o un título de anticuerpos IgG de fase 1 > 1:800.
<b>2. Prueba de imagen positivas para EI</b>
a) <b>Ecocardiograma (ETT/ETE) positivo para EI:</b> vegetaciones/absceso, pseudoaneurisma o fístula/perforación valvular o pseudoaneurisma/dehiscencia nueva en válvula protésica.
b) Actividad anómala detectada alrededor del lugar del implante de una válvula protésica (si prótesis implantada hace más de 3 meses) con <sup>18</sup> FDG-PET/TC o SPECT/TC
c) Lesiones paravalvulares definidas por TC cardiaca.
CRITERIOS MENORES
<b>1. Predisposiciones:</b> enfermedad cardiaca predisponente o adicción drogas via parenteral
<b>2. Fiebre</b> (definida como <38°)
<b>3. Fenómenos vasculares</b> (incluidos los que se detectan solo por imagen): émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas infecciosos (micóticos), hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
<b>4. Fenómenos inmunitarios:</b> glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y Factor Reumatoide.
<b>5. Evidencia microbiológica:</b> HC que no cumple un criterio mayor o evidencia serológica de infección activa con microorganismo compatible con EI.

Según se cumplan o no los criterios la EI se considera posible o definitiva (tabla 4), aunque no sustituyen el juicio clínico del equipo multidisciplinar de EI. Las nuevas técnicas por imagen como el PET/TC han permitido reclasificar EI de posibles a definitivas sobre todo en casos difíciles como EVP, EIDC o tubos aórticos protésicos (ver figura 9).

Tabla 4: Definición de EI según los criterios de Duke modificados y de las guías ESC 2015

EI definida
<p><b>Criterios patológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Microorganismos demostrados por cultivo en un examen histológico de una vegetación, material embólico o absceso intracardiaco</li> <li style="text-align: center;">O</li> <li>✓ Lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestra endocarditis activa.</li> </ul>
<p><b>Criterios clínicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 2 criterios mayores o</li> <li>✓ 1 criterio mayor y 3 criterios menores o</li> <li>✓ 5 criterios menores</li> </ul>
EI posible
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1 criterio mayor y 1 criterio menor o</li> <li>✓ 3 criterios menores</li> </ul>
EI descartada
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diagnóstico alternativo firme o</li> <li>✓ Resolución de los síntomas de EI con tratamiento antibiótico en &lt; 4 días o</li> <li>✓ Ausencia de evidencia patológica de EI en la cirugía o necropsia con &lt; 4 días de tratamiento antibiótico</li> <li>✓ No se cumplen los criterios de EI ya indicados</li> </ul>

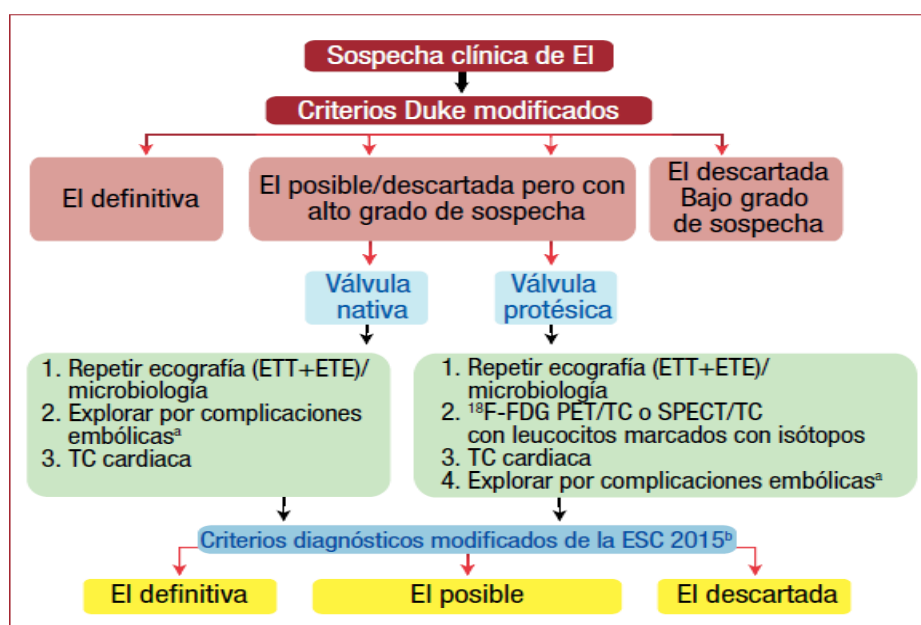


Figura 9: Algoritmo de la ESC 2015 para el diagnóstico de EI

### 1.3. Cirugía de la EI

El objetivo de la cirugía en la fase aguda de la EI es reseca el tejido infectado y restituir la funcionalidad valvular. Se trata de cirugía de gran complejidad técnica con frecuencia, sobre todo en el caso de la EVP. La cirugía combina la reparación (a veces posible en EI mitral nativa) o sustitución valvular (SV) con la escisión del tejido patológico infectado. En ocasiones es necesaria la reconstrucción con parches de pericardio o uso de homoinjertos (39). El contexto séptico y la complejidad técnica incrementa de forma importante la morbimortalidad, por lo que debería practicarse en centros con equipos multidisciplinares de EI y equipos de cirugía expertos en esta patología(40).

Las tres principales indicaciones de cirugía cardiaca en la fase activa de la EI son la insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción valvular o la insuficiencia valvular aguda secundaria a destrucción valvular, la infección persistente a pesar de tratamiento antibiótico (en ocasiones acompañada de complicaciones locales de la EI como abscesos perivalvulares) y/o la prevención de embolias en pacientes con vegetaciones de gran tamaño(41)

En el caso de EIDC estaría indicada la extracción quirúrgica del dispositivo en casos en los que no ha sido posible al extracción percutánea o en determinadas situaciones, como en presencia de vegetaciones de gran tamaño, tras valoración individualizada(42)

#### 1.3.1 Impacto de cirugía y momento de cirugía en el pronóstico de la EI

A pesar de que las indicaciones para cirugía de la EI parecen bien establecidas, el análisis de los riesgos y beneficios de la cirugía en la EI se basan en estudios observacionales con importantes sesgos de selección y resultados discordantes en cuanto al impacto de la cirugía en el pronóstico(43). Si bien el beneficio está claro en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria y/o en determinadas situaciones como la insuficiencia cardiaca secundaria a insuficiencia valvular aguda (19,44) es más controvertido en lo que respecta al pronóstico a largo plazo(45,46) o EVP(47).

El grado de urgencia con que debe procederse a la cirugía es otro motivo de controversia. Las guías de práctica clínica europeas hablan de indicaciones de carácter emergente (<24 horas), urgente (en días) y electiva (al menos 1-2 semanas tras inicio de tratamiento antibiótico), pero en la literatura médica sólo hay un estudio randomizado (48) para apoyar la cirugía precoz en menos de 48 horas en pacientes con regurgitación severa y vegetaciones de gran tamaño, y el beneficio se basa en la disminución de fenómenos embólicos. El resto

de recomendaciones se basan en estudios observacionales también con resultados discrepantes(49,50)

### 1.3.2. Recomendaciones de cirugía valvular en la EI según las guías de práctica clínica

Sin duda el aspecto más difícil del manejo de los pacientes con EI sea decidir si el paciente es tributario de tratamiento quirúrgico y en qué momento debe realizarse la cirugía.

Tras la evidencia anteriormente expuesta, la sociedad europea de cardiología(18) y la sociedad americana de cardiología (51)establecen unas recomendaciones en las que estaría indicada la cirugía .Además, las guías europeas proponen cual debería ser el momento ideal para la intervención. Dichas indicaciones de la sociedad europea de cardiología se exponen en la tabla 5.

En los anexos de esta tesis se especifican los niveles de evidencia en que se basan dichas recomendaciones.

*Tabla 5:Indicaciones de cirugía valvular en EI según las guías ESC 2015*

Indicaciones de cirugía en la EI	Momento	Clase	Nivel evidencia
<b>1.Insuficiencia cardiaca</b>			
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar o shock cardiogénico	Emergente	I	B
EVN o EVP con insuficiencia valvular aguda grave y síntomas o signos de insuficiencia cardiaca o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B
<b>2.Infección incontrolada</b>			
Infección localmente incontrolada (absceso, fístula, pseudoaneurisma)	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes.	Urgente/electiva	I	C
HC persistentemente positivos pese adecuado antibiótico y control de focos metastásicos	Urgente	IIa	B
EVP causada por estafilococos o Bacterias Gram negativas no HACEK	Urgente /electiva	IIa	C
<b>3.Prevenición de embolias</b>			
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes >10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado	Urgente	I	B
EVN aórtica o mitral con vegetaciones muy grandes (>30 mm)	Urgente	IIa	B
EVN aórtica o mitral con vegetaciones >10 mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	IIa	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes (>15 mm) sin otra indicación para cirugía	Urgente	IIb	C

La indicación quirúrgica más urgente es la insuficiencia cardiaca secundaria a insuficiencia valvular aguda. La infección incontrolada es la consecuencia de lesiones perivalvulares (absceso) o infección por microorganismos resistentes, que sería otra de las indicaciones, así como la EVP por *S.aureus*. La única indicación clase I para prevención de embolias sería vegetación >10 mm y embolismo previo a pesar de tratamiento antibiótico correcto. En ausencia de embolismo previo la indicación sería clase IIa si asociado a insuficiencia valvular severa y bajo riesgo quirúrgico, o vegetaciones >30 mm.

### 1.3.3. Valoración de riesgo quirúrgico

La decisión quirúrgica en el seno de la EI es difícil con una mortalidad quirúrgica que va del 15 al 45% (52). Por otra parte, los sistemas de clasificación de riesgo quirúrgico clásico como EuroSCORE I y II y STS (53–55) no reflejan el riesgo real de los pacientes con EI (56,57), lo que puede dificultar la toma de decisiones. Esto ha llevado a la búsqueda y elaboración de puntuaciones de riesgo quirúrgico específicos para EI (58–62). Algunos de estas puntuaciones se crearon con datos de estudios pequeños de estudios retrospectivos de un solo centro y otros son difíciles de calcular, lo que hace difícil su aplicabilidad dentro de los equipos multidisciplinares de EI. En 2018 Varela et al. elaboraron una puntuación de riesgo basada en un meta análisis de diferentes estudios previos (APORTEI score) validado en una serie multicéntrica española (63). En la figura se muestran los parámetros asociados a mayor mortalidad quirúrgica (edad, shock cardiogénico, EVP, *S. aureus*, absceso...)

Table 1: Score development

Predictor	Studies <sup>a</sup>	OR (95% CI)	Regression coefficient	Scoring points
Age (years)	15	1.03 (1.00–1.05)	0.03	0.5 × (age-50) <sup>b</sup>
Female gender	14	1.56 (1.35–1.81)	0.44	7
Urgent surgery	9	2.39 (1.91–3.00)	0.87	15
Previous cardiac surgery	8	2.19 (1.84–2.61)	0.78	13
NYHA functional class ≥III	10	1.84 (1.33–2.55)	0.61	10
Cardiogenic shock	6	4.15 (3.06–5.64)	1.42	24
Prosthetic valve	11	1.98 (1.68–2.33)	0.68	11
Multivalvular	12	1.35 (1.01–1.82)	0.30	5
Renal failure	9	2.57 (2.15–3.06)	0.94	16
Abscess	12	2.39 (1.77–3.22)	0.87	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	2.27 (1.89–2.73)	0.82	14

<sup>a</sup>Number of studies in the meta-analysis that included each factor.

<sup>b</sup>Only if patient age is ≥50 years.

CI: confidence interval; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio.

Figura 10: Variables incluidas en puntuación de riesgo APORTEI para EI (Varela et al.)

No obstante, las puntuaciones de riesgo publicadas tienen en cuenta la mortalidad a corto plazo/intrahospitalaria y no se han demostrado útiles en la predicción de la mortalidad a largo plazo que ha sido menos explorada (64).



Dichas puntuaciones no deberían sustituir a la valoración individualizada por parte del equipo multidisciplinar de EI que además debería tener en cuenta los resultados quirúrgicos del centro. No obstante, podrían ser útiles en la toma de decisiones compartidas tras valoración del pronóstico individual de cada paciente.

### 1.3.4. Necesidad de cirugía en la EI. IQNO-EI.

De acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica más del 70% de los pacientes con EI tendrían indicación de cirugía , pero menos del 50% son finalmente operados (65) debido a múltiples razones, pero sobre todo a la valoración de riesgo quirúrgico por comorbilidades, situación clínica o valoración de la complejidad técnica por parte del equipo multidisciplinar. La mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) es elevada (~70%) aunque hay menos información en cuanto a las características y pronóstico de los pacientes que sobreviven a la fase aguda y son dados de alta.

En el reciente registro europeo publicado EURO-ENDO (17) se confirma que la mortalidad intrahospitalaria en los IQNO-EI es muy elevada , siendo la ausencia de cirugía si indicada uno de los predictores de mortalidad más importantes (Fig. 11)

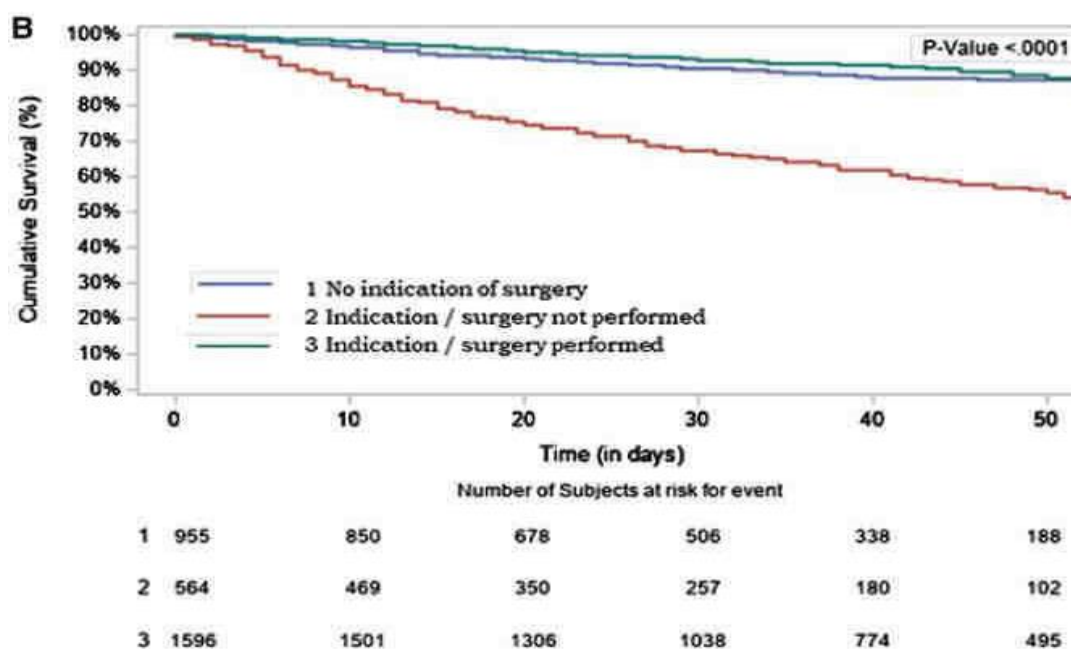


Figura 11: curvas de Kaplan Meier de supervivencia según indicación quirúrgica y cirugía o no realizada (Habib et al. EHJ 2019)

## 1.4. Tratamiento antibiótico en la EI

El objetivo del tratamiento antibiótico en la EI es erradicar los microorganismos de la vegetación e impedir la embolización séptica e invasión de tejidos adyacentes, lo que requiere niveles séricos elevados de antibióticos bactericidas durante tiempo prolongado y normalmente administrados por vía intravenosa (IV). En muchos casos se recomiendan combinaciones de fármacos, para evitar la tolerancia y resistencia bacteriana. La selección de la terapia óptima depende del patógeno, susceptibilidad antibiótica y la presencia de material protésico y complicaciones locales, así como de la evolución o la aparición de resistencia o reacciones adversas durante el curso clínico.

Pese a la existencia de recomendaciones en cuanto al tratamiento antibiótico en guías europeas y americanas de práctica clínica (18,66) la falta de evidencia robusta (falta de estudios aleatorizados) dificulta la recomendación de pautas estándar(21) , hecho que es especialmente relevante en el caso de EI causadas por *S. aureus* o a la hora de establecer la duración del tratamiento en situaciones especiales . En este sentido la comercialización de nuevas cefalosporinas de tercera generación o la dalvabancina (67)(lipoglucopeptido de vida media muy extensa que permite su administración quincenal de forma ambulatoria) han resultado ser eficaces en el tratamiento de la EI por *S. aureus* y están siendo objeto de estudios comparativos aleatorizados.

Por otra parte, las pautas estándar de 2-6 semanas de tratamiento serian aplicables a las endocarditis “clásicas” sobre válvula nativa o protésica. En el momento que nos enfrentamos a pacientes que no pueden ser intervenidos (IQNO-EI), pacientes con cirugías complejas sobre aorta ascendente y cardiopatías congénitas y material no extraído como dispositivos intravasculares, la duración del tratamiento antibiótico no queda bien establecida en las guías. En estos casos, las pautas son establecidas de forma heterogénea en función de la experiencia del equipo multidisciplinar y el centro donde se realiza el seguimiento .En este contexto , las nuevas técnicas de imagen como el PET-TC podrían tener algún papel en el establecimiento de la duración del tratamiento antibiótico de forma individualizada(22).

Hay que tener en cuenta , además, que en la actualidad el tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) es una alternativa para acortar la estancia hospitalaria, con gradual ampliación de criterios para su aplicación y simplificación de pautas antibióticas en caso de precisar de terapias prolongada(68)

### 1.4.1. Tratamiento antibiótico oral en la EI

Debido a la necesidad de garantizar una correcta absorción de dosis altas bactericidas el tratamiento antibiótico oral exclusivo no sería una opción para la mayoría de casos de EI.

Sin embargo el tratamiento oral puede ser una alternativa para la secuenciación del tratamiento IV en caso de fármacos con buena biodisponibilidad, como por ejemplo la amoxicilina, como posibilidad para reducir la estancia hospitalaria. En este aspecto, hasta 2018 solo existía un estudio randomizado en EI derecha por *S. aureus* en ADVP(69) y otro con solo 30 pacientes en EII estreptocócicas con secuenciación precoz a tratamiento oral (70), el resto eran estudios observacionales, casos clínicos y protocolos locales(71). En base a dicha evidencia, las guías europeas del 2015(18) recomiendan únicamente como alternativa, en caso que el tratamiento IV no sea posible, el tratamiento oral en EI derechas por *S. aureus* (ciprofloxacino+rifampicina), Trimetropim-sulfametoxazol(TMP-SMX) durante 5 semanas tras 1 semana de tratamiento intravenoso para EI por *S. aureus* (indicación IIb nivel de evidencia C), linezolid durante al menos 8 semanas para EI por *Enterococcus* spp multirresistente(indicación IIa nivel de evidencia C) y el tratamiento con ciprofloxacino oral como alternativa a ceftriaxona en EI del grupo HACECK.

En 2018 se publicaron los resultados del estudio POET(23), un estudio multicéntrico randomizado que ha demostrado la no inferioridad de una estrategia de secuenciación precoz a antibiótico oral en pacientes con EII en fase estable. Actualmente hay tres estudios aleatorizados similares en marcha (72). En la figura 12 se muestra una tabla con estudios hasta la fecha de diferentes pautas de tratamiento antibiótico oral en EI.

Autor	Año	Diseño	tipoEI	n.º ptes vo/iv	Microbiología	ATB vo	Tto vo	Cura vo	Fracaso Mort vo
Schein	1942	ObR	EIVM	81	<i>Streptococcus</i> (94%)	Sulfamidas	T	9,8%	
Fiedberg	1953	ObR	EIVN	11		Aureomicina	T		
Campeau	1963	ObR	EVN	10	<i>S. viridans</i> 60%	Penicilina vo + SM2	T	805	
Gray	1964	ObR	EIVN	13	<i>S. viridans</i> (62%) EI cultivo neg (37%)	Ampicilina o Propicilina + Pb	T	97,5%	0% 2,5%
Phillips	1977	ObR	EIVN	13	<i>S. viridans</i> (62%)	Varios	P	100%	
Pichas	1983	ObR	EIVN	11	<i>S. viridans</i> (100%)	Ampicilina HD +Pb+ SM2	T	90%	
Chetty	1988	ObP	EIVN	14	<i>Streptococcus</i> (60%)	Ampicilina HD +Pb	T	87%	
Dworkin	1989	ObP	EDVN	13	<i>S. aureus</i> (100%)	Ciprofloxacino + Rmp	P	77%	
Stambouilian	1991	EC	EIVN	15/15	<i>S. viridans</i> (50%) <i>S. bovis</i> (50%)	Ctx 2 sem + Amoxicilina HD 2 sem	P	100%	
Heldman	1996	EC	EDVN	40/45	SAMS 89%; SAMR 5%; SCoN 6%	Ciprofloxacino + Rimp	T	90%	
Demonchy	2011	ObR	EIVN	19/45	<i>Staphylococcus</i> spp 32%; <i>Streptococcus</i> spp 38%; otros	Quinolona + Lnz Quinolona + Rmp Amoxi	P	100%	
Mazabi	2016	ObR	E VN/P	214/261	<i>Streptococcus</i> spp 42%; SCoN 12%; SAMS 12%; enterococo 11%	Amoxicilina (50%) Quinolona + Rmp o Clinda	P	87%	8% 3%
Tissot-Dupont	2019	ObP	EI VN/P	170/171	SAMS 88%; SAMR12%	TMP/SMX + Clindamicina	P		7% 4%
Iversen (POET)	2019	EC	EI VN/P	201/199	<i>Streptococcus</i> spp 45.8%; SAMS 23%; enterococo 25%	Amoxicilina, Moxifloxacino, Lnz, Rmp, otros	P	91%	4%
Bernard RODEO 1		EC	EI VN/P	324	SAMS, SCoN	Levofloxacino + Rifampicina	P		
Bernard RODEO 2		EC	EI VN/P	324	<i>Streptococcus</i> spp y enterococo CMI Amp < 0,5	Ampicilina	P		
Ambrosioni GAMES		EC	EI VN/P	360	Igual al POET	Varios	P		

Figura 12: estudios hasta la fecha de efectividad de diferentes pautas de tratamiento antibiótico oral en EI (adaptado de SEICAV 2019)

Por otra parte, ningún estudio ha evaluado la eficacia de un tratamiento oral prolongado en pacientes desestimados para cirugía que sobreviven al alta hospitalaria pese ser una estrategia utilizada por algunos grupos multidisciplinares de EI con pautas antibióticas de larga duración, a veces de por vida, de lo que denominamos tratamiento antibiótico supresivo. Existe más evidencia científica en lo que se refiere a infecciones osteoarticulares (73) y en lo referente a EI, en el caso de EIDC no extraídos (74,75), pero con escasa información (casos clínicos aislados) (76) en cuanto a su uso y efectividad en IQNO-EII.

## 1.5. Unidades multidisciplinarias de EI

Dada la baja incidencia y la complejidad, la EI requiere de elevado grado de sospecha y manejo por especialistas habituados y entrenados en el diagnóstico microbiológico, clínico y por imagen(33).El abordaje multidisciplinar es importante para tratar de realizar un diagnóstico lo más precoz posible y evitar las complicaciones derivadas de la EI.

Además, es básico contar con centro terciarios con imagen cardiaca avanzada y especialistas en cirugía cardiaca de la EI dado el alto porcentaje de necesidad de cirugía en el curso de la enfermedad.

La falta de evidencia clínica robusta pese a la existencia de guías de práctica clínica hace que el manejo de la EI se base en gran parte en las recomendaciones de equipos multidisciplinarios con experiencia en la enfermedad.

El abordaje multidisciplinar ha demostrado mejorar la mortalidad hospitalaria y a corto plazo en pacientes con EI(24,26,77,78). Así pues, los equipos de endocarditis son básicos para realizar un diagnóstico lo más precoz posible, establecer las pautas y duración del tratamiento antibiótico tanto al ingreso como en el seguimiento y establecer la indicación de cirugía de acuerdo a la valoración de riesgo(79,80).

Diversos grupos de EI (25,81) han publicado sus recomendaciones sobre los requisitos , organización y funcionamiento de lo que deberían ser las unidades multidisciplinarias de endocarditis quedando reflejado en las últimas guías europeas de práctica clínica(18).



## 2.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La justificación para realizar esta tesis doctoral viene dada por la escasa información sobre el pronóstico y evolución y manejo de los pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) en el curso de la endocarditis infecciosa. Diversos trabajos como el de Fernández Hidalgo et.al (82)y Chu et al(19)apuntan a que se opera a menos del 50% de los pacientes con EI e indicación quirúrgica tras valoración de su riesgo operatorio. Este porcentaje se presume irá incrementándose dados los cambios de la epidemiología actual de la EI (incremento de EVP sobre TAVIs, cardiopatías congénitas complejas y EI RAS en pacientes con fragilidad). La mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes parece ser muy elevada tal y como describe el registro reciente europeo de endocarditis EUROENDO(17) pero hay escasa información en cuanto al pronóstico y manejo de esta cohorte que sobreviven a la fase hospitalaria.

La decisión quirúrgica en EI es compleja, dada la gravedad de la patología y la falta de evidencia en cuanto a estudios randomizados que soporten las recomendaciones de las guías de práctica clínica en esta enfermedad, y la dificultad en la interpretación de resultados en cuando a sesgos de selección en las diferentes publicaciones de los grupos internacionales de EI(43). Por otra parte, los scores de valoración de riesgo quirúrgico más específicos de EI sólo tienen en cuenta la mortalidad intrahospitalaria. Por lo tanto, otra de las justificaciones del estudio de esta tesis es conocer factores relacionados con la mortalidad a largo plazo de los IQNO-EII, que nos puedan ayudar en el momento de tomar la decisión sobre si la cirugía debería o no desestimarse.

Por otra parte, las pautas de tratamiento antibiótico en este subgrupo de pacientes son establecidas de una manera heterogénea de acuerdo con la experiencia de cada centro terciario de referencia. En este sentido, pautas largas de tratamiento endovenoso administradas de forma ambulatoria o secuenciación a tratamiento antibiótico supresivo vía oral, junto con el control cercano por equipos multidisciplinares de EI, podrían tener un papel en el mejorar el pronóstico de los IQNO-EI.

Por lo tanto, la tesis se justifica por la necesidad de conocer las características y el pronóstico de estos pacientes, así como evaluar pautas de tratamiento antibiótico de larga duración

basadas en la experiencia de varias unidades especializadas de EI en este grupo de pacientes en nuestro medio.





### 3.HIPÓTESIS

- La mortalidad del grupo de pacientes afectados de EI con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) es elevada y se concentraría en los dos primeros meses posteriores al diagnóstico. Sin embargo, es posible que el pronóstico no diste significativamente de los pacientes operados a largo plazo.
- Estrategias de tratamiento antibiótico prolongado individualizadas (incluido el tratamiento oral supresivo) pueden ayudar al manejo y mejorar del pronóstico en este subgrupo de pacientes.



## 4.OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo principal

- Conocer las características, evolución y pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con EII e indicación quirúrgica, comparando los pacientes operados con los pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII).

### 4.2. Objetivos secundarios

- Analizar factores pronósticos en los pacientes con EII e indicación quirúrgica, explorando el grupo de pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII) que puedan guiar a las unidades multidisciplinares de EI en la toma de decisiones.
- Conocer las características y la evolución de los pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) tratados con antibioterapia prolongada por vía intravenosa y/o oral.



## 5.MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta a los objetivos de la tesis doctoral se dos estudios diferenciados que han sido publicados en revistas científicas y que figuran en los anexos de esta tesis doctoral. Dado que los estudios se basan en poblaciones diferentes de pacientes se ha considerado oportuno diferenciar los dos estudios en cuanto a metodología, análisis estadístico y resultados. Sin embargo, la discusión y las conclusiones se han unificado en un solo apartado.

### 5.1. Características y evolución a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda. Pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII).

#### 5.1.1. Diseño, periodo y población a estudio

Se diseñó un **estudio de cohortes, observacional prospectivo** unicentro de pacientes consecutivos con un diagnóstico definitivo de EII ingresados en el Hospital Germans Trias i Pujol (hospital de asistencia terciaria de 650 camas que presta asistencia a ~850.000 habitantes. El centro dispone de un equipo multidisciplinar de EI compuesto por especialistas en cardiología clínica e imagen cardiaca, enfermedades infecciosas, microbiología, neurología, medicina interna y cirugía cardiaca.

Se **incluyeron** en este estudio todos los pacientes  $\geq 18$  años con un diagnóstico definitivo de EII según criterios de Duke modificados o criterios modificados de la ESC desde 2015. El **periodo de inclusión** comprendió desde Enero de 2003 a Marzo de 2018.

Se **excluyeron** pacientes con EI derecha y EIDC. De los pacientes que ingresaron en más de una ocasión por una EII durante el periodo de estudio, se registró sólo el primer episodio de ingreso.

Obtuvimos datos demográficos, clínicos, diagnósticos (microbiológicos, analítico e imagen) mediante un formulario estandarizado (ver formulario de recogida de datos y definiciones en los anexos).

La endocarditis asociada con la asistencia sanitaria se **definió** como una EI aparecida más de 48 h después de un ingreso hospitalario o una EI contraída como resultado de una intervención invasiva practicada en las 8 semanas previas a la aparición de los signos o síntomas, o diagnosticada en las primeras 48 horas siguientes al ingreso de los pacientes con un amplio contacto extrahospitalario con el sistema de asistencia sanitaria (tratamiento intravenoso o hemodiálisis)(14) Se utilizó el índice de Charlson (83) al ingreso para estratificar la comorbilidad general. La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) se determinó con el método de la *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*. La enfermedad renal moderada o grave se define por una TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al ingreso. La cirugía se definió como el reemplazo o la reparación de la válvula afectada durante la hospitalización índice.

Las **indicaciones para cirugía** se valoraron prospectivamente durante el episodio índice por el equipo multidisciplinar de endocarditis e incluyeron las siguientes: insuficiencia cardiaca al ingreso o en la evolución del episodio de EI, evento embólico al ingreso o como complicación de la EII, bacteriemia persistente, complicaciones locales/perivalvulares, insuficiencia valvular aguda grave, tamaño de las vegetaciones/prevención de embolias, EI precoz en válvula protésica y microorganismos multirresistentes. Se registraron también las razones por las que no se realizó cirugía.

El estudio fue aprobado por el **comité de ética** de investigación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (referencia PI -17-270).

Se compararon los pacientes con indicación quirúrgica operados con los no intervenidos (IQNO-EII).

Evaluamos la mortalidad por cualquier causa a los 60 días y de los 61 días a los 3 años de seguimiento en ambos grupos (el seguimiento se inicia el día de inicio del tratamiento antibiótico dirigido para EI). Tras el alta los supervivientes fueron objeto de un seguimiento prospectivo con visitas regulares predefinidas a los 1, 3 y 6 meses, 1 año y 3 años por el equipo de EI. En cada visita regular se realizó una ecocardiografía. Se contactó por teléfono con los pacientes que no acudían a alguna de las visitas regulares. Además se obtuvo

información de la historia clínica del paciente y consultando el registro de mortalidad del gobierno regional.

### 5.1.2. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en forma de números y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar o medianas (intervalo intercuartílico), según cual fuese su distribución normal o no normal. La normalidad de la distribución se evaluó mediante gráficos C-C normales. La significación estadística en las comparaciones entre distintos grupos se determinó con prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para las variables cuantitativas y con la prueba de t de student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Se compararon los IQNO-EII con los pacientes tratados quirúrgicamente. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariable incluyendo todas las variables de la base de datos que pudieran estar asociadas con la mortalidad precoz (<60 días) o a largo plazo (de 61 días a 3 años). Posteriormente se elaboró un modelo de regresión de Cox multivariable con un ajuste por las variables que mostraron una asociación estadística con la variable del estudio ( $p < 0,05$ ) y otros factores de confusión. Las covariables en el modelo multivariable para la mortalidad a 60 días fueron las siguientes: edad, sexo, EI RAS, etiología desconocida, recuento leucocitario, recuento de plaquetas, TFGe, insuficiencia cardiaca, bloqueo auriculoventricular, shock, infección por *S.aureus*, infección por *Enterococcus* y valor de EuroSCORE. Las covariables en el modelo multivariable para la mortalidad de 61 días a 3 años fueron: edad, sexo, EI previa, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, índice de Charlson, hemoglobina, TFGe, shock, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Teniendo en cuenta la dificultad que implica cuantificar la repercusión pronóstica de la cirugía de manera no sesgada, se realizó también un **análisis con emparejamiento por puntuación de propensión**, con un modelo de regresión logística. La variable dependiente fue la realización de cirugía cardiaca para la EI durante la hospitalización índice y se seleccionó un total de 24 covariables (Tabla 6). La exactitud predictiva del modelo logístico se evaluó con el área bajo la curva de características operativas del receptor (estadígrafo c), que fue 0,82.

Según la puntuación de propensión, se seleccionó a los pacientes mediante un emparejamiento en una relación 1:1 sin sustitución, utilizando el método del paciente más próximo. Se utilizó una amplitud de calibrado de 0,2 diferencias estandarizadas para el emparejamiento. Además, determinamos el equilibrio de la distribución de las características



iniciales entre los 2 grupos mediante el examen de las diferencias estandarizadas absolutas. En los pacientes IQNO-EII, se utilizaron análisis de regresión de Cox para identificar las variables asociadas con la mortalidad a 60 días. Además, dado que la infección por *S. aureus* y *Enterococo* desde el punto de vista microbiológico fueron las de mayor incidencia y además asociadas a mortalidad a corto plazo, se realizó un análisis exploratorio de dichos subgrupos para tratar de encontrar factores pronósticos desde el punto de vista microbiológico asociados a mortalidad a 60 días en éste grupo de pacientes. Se generaron gráficos de probabilidad de supervivencia acumulada. Todas las comparaciones de la significación estadística fueron bilaterales, y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para todos los análisis se utilizó el programa STATA V.13.0 (College Station, Texas, Estados Unidos).

Tabla 6: Modelo de regresión logística diseñado para crear el emparejamiento por puntuación de propensión.

	OR (95%CI)	P
Edad, años	0.98 (0.95-1.01)	.135
Sexo masculino	0.83 (0.36-1.90)	.659
EI RAS	0.59 (0.27-1.28)	.179
EVP	2.02 (0.74-5.49)	.168
EI previa	0.40 (0.10-1.64)	.203
EPOC	2.52 (1.05-6.00)	.038
Diabetes mellitus	1.38 (0.59-3.21)	.461
Cancer	2.97 (0.90-9.83)	.074
Indice Charlson	0.79 (0.67-0.92)	.003
Recuento leucocitario	1.00 (0.99-1.00)	.435
Hemoglobina	0.92 (0.77-1.09)	.326
Recuento plaquetar	1.00 (1.00-1.00)	.009
TFG e	0.99 (0.98-1.01)	.874
Vegetación presente	0.85 (0.30-2.41)	.766
Nueva regurgitación valvular moderada o severa	1.11 (0.35-3.52)	.863
Absceso	1.17 (0.52-2.66)	.706
FE	1.02 (0.99-1.05)	.175
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.80 (0.38-1.71)	.572
ICC	2.73 (1.27-5.88)	.010
Bloqueo auriculoventricular	2.12 (0.69-6.53)	.189

Shock	0.66 (0.28-1.53)	.332
Embolia	1.42 (0.61-3.32)	.413
Ictus	0.34 (0.14-0.83)	.018
EuroSCORE	0.97 (0.95-0.99)	.005

OR:Odds Ratio,EI RAS: Endocarditis infecciosa relacionada asistencia sanitaria; EVP, Endocarditis valvular protésica;EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica;FE, fracción de eyección;ICC, insuficiencia cardiaca congestiva

## 5.2. Características y evolución de los pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) tratados con antibioterapia prolongada por vía intravenosa y/o oral.

### 5.2.1 Diseño, periodo y población a estudio.

Se diseñó un **estudio multicéntrico observacional retrospectivo** en el que participaron 5 centros de referencia españoles evaluando los pacientes afectados de EI con indicación quirúrgica desestimados para cirugía que recibieron tratamiento antibiótico de larga duración. Los 5 hospitales cuentan con equipos multidisciplinares para el manejo de pacientes con EI. Se recogieron los datos mediante un formulario específico creado por el centro coordinador del Hospital Germans Trias i Pujol que se adjunta en el anexo de esta tesis. El periodo de estudio comprendía entre Enero del 2011 y Enero del 2019.

Se **incluyeron** pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con un diagnóstico definitivo de EI según criterios de Duke modificados o criterios modificados de la ESC desde 2015 y una indicación de cirugía o extracción de dispositivo de acuerdo a las guías europeas de práctica clínica(18) que no fueron sometidos a cirugía o extracción tras evaluación por el equipo multidisciplinar de EI. Todos los pacientes sobrevivieron a la hospitalización índice con un plan de tratamiento antibiótico de larga duración endovenoso ( $>8$  semanas) o tratamiento antibiótico oral de larga duración. Se **excluyeron** pacientes con endocarditis fúngica. En el caso de recurrencias se incluyó sólo el episodio en el que el comité local decidió realizar tratamiento antibiótico de larga duración.

Las **indicaciones de cirugía** fueron adjudicadas de forma prospectiva por el equipo multidisciplinar e incluyeron insuficiencia cardiaca, prevención de embolias e infección

incontrolada. Se calculó el valor de EuroSCORE (Logístico I y EuroSCORE II) en todos los pacientes.

El tiempo de **seguimiento** se calculó desde el inicio del tratamiento antibiótico dirigido para EI hasta el último seguimiento o la muerte del paciente por cualquier causa. Se recogieron datos del inicio y fin (si finalizado) de tratamiento antibiótico administrado ya fuese endovenoso u oral de larga duración. Tras el alta por EI, los pacientes que sobrevivieron fueron seguidos prospectivamente a intervalos regulares determinados por la unidad multidisciplinar de cada centro que además estableció de forma local la periodicidad de HC, control clínico y necesidad de pruebas de imagen (ETT, ETE y/o PET/TC).

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de diagnóstico (imagen y microbiológicos) durante la hospitalización y el periodo de seguimiento. Se diseñó una hoja de recogida de datos (véase en los anexos de esta tesis). Los datos fueron recogidos de forma anónima y enviados al centro coordinador donde se creó una base de datos específica.

El *tratamiento antibiótico de larga duración* (TALD) se definió como un régimen de tratamiento antibiótico que excedía la duración standard (normalmente < 8 semanas) del tratamiento establecido para EI nativa, EVP o EIDC. Definimos *tratamiento antibiótico oral supresivo* (TAOS) como el tratamiento antibiótico vía oral administrado tras un ciclo de tratamiento antibiótico endovenoso (secuenciación) o “de novo” con el fin de suprimir las manifestaciones clínicas y la infección. El equipo de endocarditis local determinó la duración total del tratamiento (tiempo definido o de por vida). La duración del tratamiento se reevaluó en las visitas de seguimiento y de acuerdo al consenso del equipo multidisciplinar de EI según la evolución, respuesta al tratamiento y parámetros clínicos, analíticos, y de diagnóstico por imagen. En los casos en los que se requirió TALD endovenoso este se administró con el soporte de la unidad de hospitalización a domicilio o bien en hospital de día.

La recurrencia en forma de *recaída* se definió como HC positivo para el mismo microorganismo que causó la EI inicial y durante el primer año tras cumplir el tratamiento antibiótico asignado.

La *mortalidad* se definió como la muerte por cualquier causa durante el seguimiento. Las causas de mortalidad relacionada con la EI se establecieron como: insuficiencia cardiaca,

ictus, infección incontrolada, muerte súbita y cualquier otra causa atribuible a una complicación de la EI.

Analizamos la mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con EI, y la recaída durante el seguimiento.

### **5.2.2. Análisis estadístico**

En el análisis estadístico las variables cuantitativas se expresaron en forma de números y porcentajes. Las variables continuas se expresaron en forma de media  $\pm$  desviación estándar o mediana (intervalo intercuartílico), según fuese su distribución normal o no normal. La supervivencia fue evaluada con el método de Kaplan -Meier y test long-rank. Para los análisis se utilizó el programa STATA V.13.0 (College Station, Texas, USA).



## 6. RESULTADOS

La tesis intenta recabar información sobre la prevalencia, características clínicas y pronóstico de los pacientes con indicación quirúrgica centrándonos en la EII y en los pacientes con indicación quirúrgica no operados en un hospital terciario de referencia de esta patología.

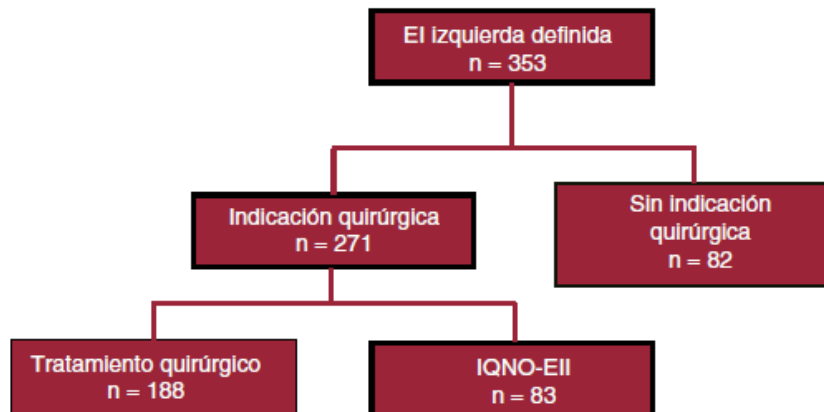
Por otra parte, describimos la experiencia clínica de 5 unidades multidisciplinares de EI en cuanto a pautas de tratamiento antibiótico de larga duración en los IQNO-EI .

A continuación se exponen los resultados agrupando las líneas de investigación de la presente tesis.

### **6.1. Características y evolución a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda. Pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII)**

#### **6.1.1. Población a estudio. Pacientes con indicación quirúrgica en el curso de la EII. Pacientes con indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII).**

Durante el periodo de estudio, ingresaron en nuestro centro 353 pacientes con EII, 271 de ellos tendrían indicación de cirugía según las guías de práctica clínica de la ESC lo que supone que un 76% de los pacientes con EII eran subsidiarios de cirugía. Estos 271 pacientes con EII e indicación quirúrgica fueron los incluidos en el análisis. De esta cohorte fueron operados 188 pacientes y 83 pacientes con EII e indicación quirúrgica no fueron intervenidos (lo que supone un 30%) que son los que denominamos IQNO-EII. La figura 13 muestra un diagrama de flujo de la población incluida en el estudio de la tesis doctoral.



*Figura 13: Diagrama de flujo de la población del estudio. IQNO-EII; pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.*

La mediana de seguimiento de los supervivientes fue de 4,3 [2,3-8,4] años.

La cohorte total de pacientes con EII e indicación quirúrgica incluidos en el análisis se caracterizó por un predominio de varones (201;74%) con una media de edad de 64,3 años. El 34% (96) correspondían a EVP y el 37,3% a EI RAS. Alrededor del 50% de nuestros pacientes con EII habían sido trasladados desde otros hospitales de la zona de influencia. Había evidencia de administración previa de antibióticos en el 28% de los pacientes, y en el 65% de estos sujetos la etiología fue desconocida.

En la tabla 7 se detallan las características basales de los pacientes operados y no operados (cohortes sin emparejamiento y con emparejamiento por puntuación de propensión).

Tabla 7: Características demográficas, clínicas y microbiológicas iniciales de los sujetos del estudio.

	Cohorte sin emparejamiento				Cohorte con emparejamiento			
	Todos (n = 271)	Cirugía (n = 188)	IQNO-EII (n= 83)	p	Cirugía (n = 66)	IQNO-EII (n=66)	p	
Edad (años)	64,3 ± 13,7	62,5 ± 12,8	68,4 ± 14,9	0,001	66,8 ± 11,4	68,3 ± 14,2	0,514	
Varones	201 (74,2)	141 (75)	60 (72,3)	0,638	48 (72,7)	49 (74,3)	0,844	
El asociada con asistencia sanitaria	101 (37,3)	59 (31,4)	42 (50,6)	0,003	31 (46,7)	33 (50)	0,728	
El en válvula protésica	96 (35,4)	63 (33,5)	33 (39,8)	0,322	27 (40,9)	29 (43,9)	0,725	
<b>Historia clínica</b>								
El previa	16 (6,0)	8 (4,3)	8 (9,9)	0,074	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770	
Enfermedad coronaria	48 (22,4)	29 (19,5)	19 (29,2)	0,115	15 (25,9)	16 (30,8)	0,568	
EPOC	61 (22,5)	45 (23,9)	16 (19,3)	0,397	13 (19,7)	13 (19,7)	1,000	
Diabetes mellitus	81 (30,0)	54 (28,9)	27 (32,5)	0,546	22 (33,3)	21 (31,8)	0,853	
Cáncer	32 (11,8)	22 (11,7)	10 (12,1)	0,935	8 (12,1)	8 (12,1)	1,000	
VIH	7 (2,6)	3 (1,6)	4 (4,8)	0,123	3 (4,6)	2 (3,0)	0,648	
Índice de Charlson	2 [1-5]	2 [1-4]	4 [2-6]	< 0,001	3 [1-5]	3 [2-6]	0,482	
<b>Análisis de laboratorio</b>								
Recuento leucocitario ( $\times 10^9/l$ )	12,2 ± 6,6	12,1 ± 6,5	12,4 ± 7,1	0,718	12,5 ± 7,5	12,5 ± 7,5	0,952	
Hemoglobina (g/dl)	10,5 ± 2,2	10,5 ± 1,8	10,5 ± 2,8	0,814	10,2 ± 1,8	10,6 ± 2,9	0,393	
Recuento plaquetario ( $\times 10^9/l$ )	214 ± 105	226 ± 102	186 ± 106	0,003	199 ± 92	178 ± 104	0,208	
PCR (mg/l)	86 [41-148]	82 [30-134]	101 [48-181]	0,033	85 [33-141]	116 [50-175]	0,168	
TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	58,7 ± 30,9	61,7 ± 29,4	51,8 ± 33,4	0,016	56,8 ± 31,8	52,3 ± 32,3	0,423	
<b>Ecocardiografía</b>								
Vegetaciones	220 (82,1)	151 (81,2)	69 (84,1)	0,560	52 (78,8)	54 (81,8)	0,662	
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	232 (89,6)	161 (89,9)	71 (88,8)	0,771	56 (84,9)	59 (89,4)	0,436	
Perforación	59 (21,8)	45 (23,9)	14 (16,9)	0,194	8 (12,1)	11 (16,7)	0,457	
Absceso	97 (35,8)	68 (36,2)	29 (34,9)	0,846	27 (40,9)	23 (34,9)	0,473	
Fístula	1 (0,4)	1 (0,5)	0	0,506	1 (1,5)	0	0,315	
Dehiscencia	11 (4,1)	8 (4,3)	3 (3,6)	0,805	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310	
FEVI (%)	60,1 ± 11,5	60,7 ± 11,1	58,8 ± 12,2	0,245	59,2 ± 10,4	58,9 ± 12,5	0,909	
<b>Microbiología</b>								
<i>Staphylococcus aureus</i>	97 (35,8)	61 (32,5)	36 (43,4)	0,084	26 (39,4)	29 (43,9)	0,596	
<i>Streptococcus spp.</i>	76 (28,0)	59 (31,4)	17 (20,5)	0,066	15 (22,7)	12 (18,2)	0,517	
<i>Enterococcus spp.</i>	43 (15,9)	27 (14,4)	16 (19,3)	0,307	11 (16,7)	13 (19,7)	0,652	
Bacterias gramnegativas	8 (3,0)	8 (4,3)	0	0,056	2 (3,0)	0	0,154	
Hongos	5 (1,9)	2 (1,1)	3 (3,6)	0,150	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310	
Desconocido	32 (11,8)	24 (12,8)	8 (9,6)	0,462	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770	
<b>Complicaciones</b>								
Insuficiencia cardiaca	155 (60,6)	111 (63,4)	44 (54,3)	0,166	37 (56,1)	33 (50)	0,485	
Bloqueo AV	35 (13,7)	27 (15,4)	8 (9,9)	0,229	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770	
Shock	60 (23,4)	37 (21,1)	23 (28,4)	0,203	21 (31,8)	20 (30,3)	0,851	
Ictus	61 (22,5)	30 (16,0)	31 (37,4)	< 0,001	22 (33,3)	23 (34,9)	0,854	
Embolización	151 (58,8)	96 (54,6)	55 (67,9)	0,043	41 (62,1)	45 (68,2)	0,465	
EuroSCORE I (%)	20 [9-39]	14 [7-28]	34 [16-54]	< 0,001	25 [12-41]	28 [15-47]	0,304	
<b>Resultados</b>								
Mortalidad días 0 a 60	93 (34,3)	40 (21,3)	53 (63,9)	< 0,001	16 (24,2)	40 (60,6)	< 0,001	
Mortalidad de 61 días a 3 años	32 (11,8)	21 (11,1)	11 (13,3)	0,624	11 (16,7)	8 (12,1)	0,457	

AV: auriculoventricular; EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; PCR: proteína C reactiva; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media ± 1 desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Comparando las características basales de los pacientes operados y los IQNO-EII, éstos últimos destacaban por tener con mayor frecuencia antecedentes de EI previa, EI RAS y presentar más comorbilidad según índice de Charlson, ictus como complicación de la EII y además más grado de insuficiencia renal e infección por *S.aureus*. No hubo diferencias entre



los dos grupos por lo que respecta a la afectación valvular cardiaca de la EI, así como la insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición, la perforación valvular, los abscesos o las complicaciones perivalvulares. Durante el ingreso, el ictus y la embolia sistémica fueron más frecuentes en los IQNO-EII.

En ambos grupos, como se muestra en la tabla 8, la insuficiencia valvular grave  $\pm$  Insuficiencia cardiaca y las complicaciones locales perivalvulares (similares en ambos grupos) fueron las indicaciones principales de cirugía.

Tabla 8: Indicación de cirugía en ambos grupos

	Todos (n = 271)	Sin emparejamiento			Con emparejamiento (n = 132)		
		Cirugía (n = 188)	IQNO-EII (n = 83)	P	Cirugía (n = 66)	IQNO-EII (n = 66)	P
Insuficiencia valvular severa	130 (48.0)	93 (49.5)	37 (44.6)	.458	21 (31.8)	29 (43.9)	.151
Complicación local	73 (27.0)	48 (25.5)	25 (30.1)	.433	21 (31.8)	19 (28.8)	.705
ICC	38 (14.0)	32 (17.0)	6 (7.2)	.032	16 (24.2)	6 (9.1)	.020
Embolia	11 (4.1)	4 (2.1)	7 (8.4)	.015	3 (4.6)	5 (7.6)	.466
Tamaño vegetación	4 (1.5)	2 (1.1)	2 (2.4)	.397	2 (3.0)	2 (3.0)	1.000
EVP precoz	4 (1.5)	3 (1.6)	1 (1.2)	.806	2 (3.0)	1 (1.5)	.559
Germen multirresistente	3 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	.919	1 (1.5)	1 (1.5)	1.000
Bacteriemia persistente	2 (0.7)	0	2 (2.4)	.033	0	2 (3.0)	.154

En los IQNO-EII, las principales razones para no practicar una intervención fueron el riesgo quirúrgico elevado (66,7%), ictus durante la EII (10,7%) y el rechazo del paciente (2.4%)

### 6.1.2. Evolución y diferencias en la mortalidad en pacientes operados e IQNO-EII y factores pronósticos a corto y largo plazo.

En el seguimiento a 60 días fallecieron 40 pacientes sometidos a cirugía (21.3%) y 53 IQNO-EII (63.9%) ( $P < .001$ ) corroborando la elevada mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII. Sin embargo, en el seguimiento entre 61 días y 3 años, fallecieron 21 pacientes operados (11.1%) y 11 pacientes IQNO-EII (13.3%) ( $P = .624$ ) sin encontrarse por tanto diferencias significativas como se muestra en la figura 14.

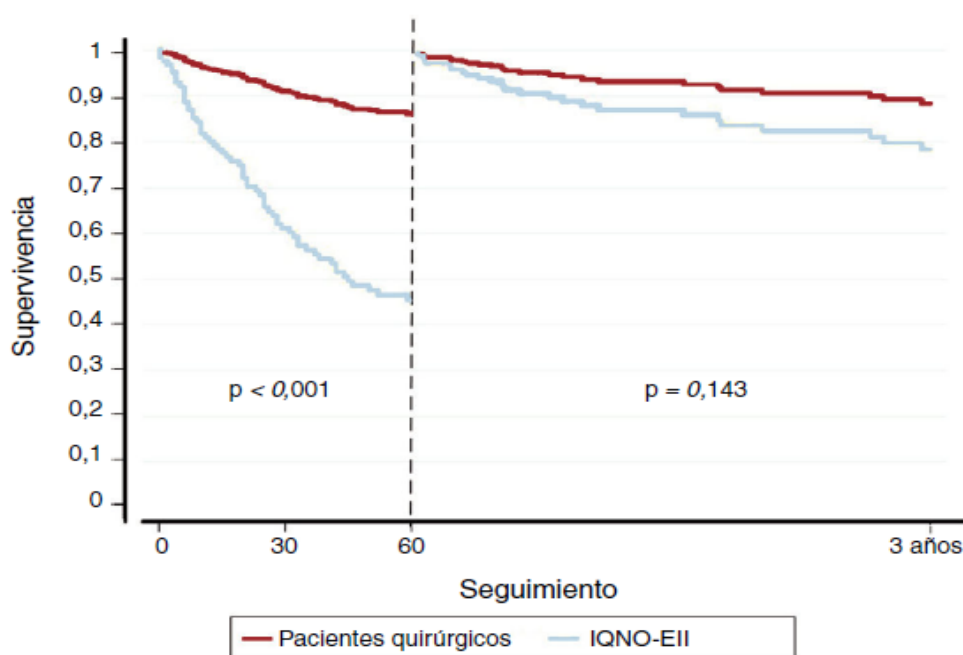


Figura 14: Supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII

En el conjunto de pacientes con indicación quirúrgica, el análisis de regresión de Cox multivariable mostró que la etiología desconocida (HR, 2.19; 95%CI, 1.07-4.50;  $P = .033$ ), la ausencia de cirugía (IQNO-EII) (HR, 3.59; 95%CI, 2.16-5.96;  $P < .001$ ), la insuficiencia cardíaca (HR, 1.73; 95%CI, 1.07-2.80;  $P = .027$ ), el bloqueo auriculo-ventricular (HR, 2.04; 95%CI, 1.14-3.62;  $P = .016$ ) y el shock (HR, 1.64; 95%CI, 1.01-2.69;  $P = .048$ ) fueron factores independientes predictivos de la mortalidad por cualquier causa antes de 60 días tal como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable para la mortalidad de los 0 a 60 días

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (años)	1,02 (1,01-1,04)	0,007		
Varones	0,88 (0,56-1,39)	0,579		
EI asociada con asistencia sanitaria	1,60 (1,06-2,41)	0,023		
EI en válvula protésica	1,28 (0,85-1,94)	0,241		
Etiología desconocida	1,98 (1,16-3,40)	0,013	2,19 (1,07-4,50)	0,033
IQNO-EII	4,03 (2,66-6,09)	<0,001	3,59 (2,16-5,96)	<0,001
EI previa	1,16 (0,51-2,65)	0,726		
Enfermedad coronaria	1,14 (0,62-2,09)	0,669		
EPOC	0,80 (0,48-1,33)	0,387		
Diabetes mellitus	0,99 (0,64-1,52)	0,949		
Cáncer	1,48 (0,84-2,61)	0,179		
VIH	1,56 (0,49-4,92)	0,451		
Índice de Charlson	1,07 (0,99-1,15)	0,079		
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	<0,001		
Hemoglobina	0,97 (0,87-1,07)	0,547		
Recuento de plaquetas	0,99 (0,99-0,99)	0,019		
TFGe	0,98 (0,97-0,99)	<0,001		
Presencia de vegetaciones	0,95 (0,56-1,61)	0,841		
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	1,33 (0,83-2,15)	0,237		
Insuficiencia cardíaca	1,63 (1,03-2,55)	0,035	1,73 (1,07-2,80)	0,027
Bloqueo auriculoventricular	1,56 (0,92-2,66)	0,096	2,04 (1,14-3,62)	0,016
Shock	2,53 (1,65-3,88)	<0,001	1,64 (1,01-2,69)	0,048
Embolización	1,24 (0,81-1,90)	0,330		
Ictus	1,28 (0,81-2,04)	0,291		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,48 (0,98-2,24)	0,058		
<i>Enterococcus</i>	0,44 (0,21-0,91)	0,027		
EuroSCORE	1,02 (1,01-1,03)	<0,001		

EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Sin embargo, en el modelo multivariable las variables independientes asociadas con la mortalidad por cualquier causa entre 61 días y 3 años de seguimiento fueron los antecedentes de EI previa (HR, 15.54; 95%CI, 4.44-54.4;  $P < .001$ ), la diabetes mellitus (HR, 3.17; 95%CI, 1.13-8.90;  $P = .028$ ), y el valor del índice de comorbilidad de Charlson (HR, 1.27; 95%CI, 1.07-1.51;  $P = .007$ ), reflejado en la tabla 10.

Tabla 10: Análisis univariable y multivariable de factores relacionados con la mortalidad entre 61 días y 3 años

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (95% CI)	P	HR (95%CI)	P
Edad, años	1.04 (1.01-1.07)	.015		
Sexo masculino	0.51 (0.25-1.03)	.062		
EI RAS	1.27 (0.61-2.73)	.528		
EVP	1.29 (0.63-2.65)	.478		
Etiología desconocida	1.00 (0.30-3.27)	.994		
IQNO-EII	3.19 (1.53-6.62)	.002	1.89 (0.68-5.19)	.220
EI previa	4.07 (1.56-10.62)	.004	15.54 (4.44-54.4)	< .001
Enfermedad coronaria	2.45 (1.12-5.36)	.024		
EPOC	0.82 (0.36-1.90)	.648		
Diabetes mellitus	3.66 (1.81-7.38)	< .001	3.17 (1.13-8.90)	.028
Cancer	1.19 (0.42-3.38)	.750		
VIH	3.10 (0.74-13.0)	.121		
Índice de Charlson	1.28 (1.16-1.42)	< .001	1.27 (1.07-1.51)	.007
Recuento leucocitario	1.00 (1.00-1.01)	.889		
Hemoglobina	0.79 (0.65-0.97)	.025		
Recuento de plaquetas	0.99 (0.99-1.00)	.820		
FGRe	0.98 (0.97-0.99)	.005		
Vegetación presente	0.72 (0.31-1.67)	.447		
Regurgitación moderada o severa de nueva aparición	0.70 (0.35-1.41)	.321		
Insuficiencia cardíaca	1.15 (0.57-2.32)	.705		
Bloqueo auriculoventricular	0.92 (0.28-3.01)	.885		
Shock	2.48 (1.15-5.36)	.021		
Embolización	1.69 (0.81-3.50)	.161		
Ictus	1.61 (0.75-3.48)	.225		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.59 (0.25-1.37)	.222		

A destacar que de los 61 días a los 3 años las tasas de mortalidad entre los supervivientes fueron muy similares entre los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII (HR, 1.89; 95%IC, 0.68-5.19;  $P = .220$ ) (Figura 14) y no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte entre los dos grupos de pacientes tal como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11: Riesgo de mortalidad bruto y ajustado a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda.

	Bruto		Ajuste multivariable		Emparejamiento por PP	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad días 0 a 60	4,03 (2,66-6,09)	< 0,001	3,59 (2,16-5,96)	< 0,001	3,17 (1,77-5,67)	< 0,001
Mortalidad del día 61 a 3 años	3,19 (1,53-6,62)	0,002	1,89 (0,68-5,19)	0,220	1,25 (0,42-3,76)	0,679

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PP: puntuación de propensión.

El emparejamiento por puntuación de propensión produjo 66 pares de pacientes de los dos grupos. La distribución de la puntuación de propensión creada y las diferencias estandarizadas absolutas en los pacientes sin emparejar y emparejados se muestran en la figura 15.

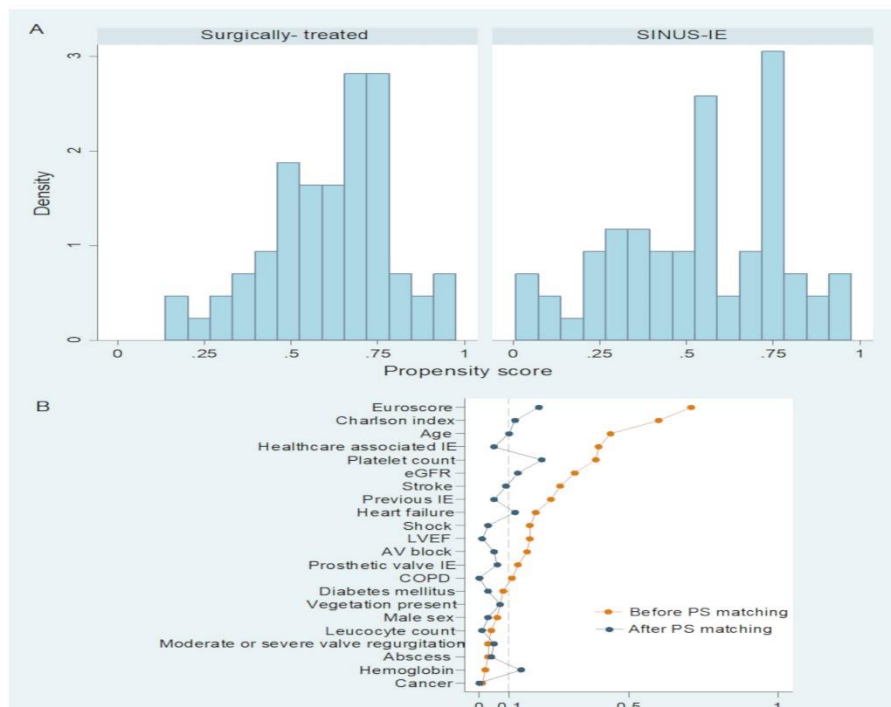


Figura 15: Distribución por puntuación de propensión creada y diferencias estandarizadas absolutas antes y después de emparejamiento

Tal como muestra la tabla 11 los resultados en cuanto se mantuvieron tras emparejamiento por puntuación de propensión, siendo mayor el riesgo de muerte a los 60 días en los IQNO-EII (HR=3,17; IC 95%,1,77-5,67;  $p<0,001$ ) pero tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad en el seguimiento del día 61 a los 3 años (HR=1,25; IC 95%,0,42-3,76;  $p=0.679$ ).

### 6.1.3 Factores predictivos de la mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII.

En el subgrupo de los IQNO-EII y después del análisis de regresión multivariable, las variables que se asociaron de forma independiente con la mortalidad a 60 días fueron el shock, la infección por *S. aureus*, la insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición y el recuento leucocitario al ingreso (tabla 12)

Tabla 12. Variables asociadas de manera independiente con la mortalidad a 60 días en los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	HR (IC95%)	P
Shock	7,69 (1,41-42,1)	0,019
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	5,12 (1,50-17,50)	0,009
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	3,73 (1,09-12,77)	0,036
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	0,016

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En un análisis exploratorio de los IQNO-EII la infección por *S. aureus* se vió como estaba además asociada a EI RAS (Tabla 13)

Como hallazgo adicional, considerando que la EII por *S.aureus* y Enterococcus se asociaron con mayor mortalidad en estos pacientes, exploramos las características y curso clínico evidenciando que la infección por *S. aureus* se asociaba más a EI RAS y la infección por Enterococcus menos a shock durante el curso de la EII. De interés es que la mortalidad a 60 días fue significativamente mayor en la EI por *S. aureus* que por Enterococo como se describe en la figura 16.

Tabla 13: Características clínicas de EI por S.aureus y Enterococcus en IQNO-EII

	No-S. aureus (n= 47)	S. aureus (n = 36)	Valor de P	No- Enterococcus (n=67)	Enterococcus (n = 16)	Valor de P
Edad, años	66.7 ± 16.7	70.6 ± 11.9	0.237	67.5 ± 14.6	72.2 ± 15.9	0.263
Sexo masculino	35 (74.5)	25 (69.4)	0.612	48 (71.6)	12 (75.0)	0.787
EI RAS	17 (36.2)	25 (69.4)	0.003	31 (46.3)	11 (68.8)	0.106
EVP	16 (34.0)	17 (47.2)	0.224	27 (40.3)	6 (37.5)	0.837
<b>Laboratorio</b>						
Leucocitos	13210 ± 8332	11533 ± 5139	0.291	12965 ± 7596	10462 ± 4372	0.209
Haemoglobina, g/dl	10.4±1.8	10.5±3.7	0.903	10.5±2.9	10.3±2.0	0.834
FGRe	57.1 ± 31.7	45.0 ± 34.6	0.105	48.9 ± 31.1	63.6 ± 40.2	0.113
<b>Ecocardiografía</b>						
Vegetación	42 (89.4)	27 (77.1)	0.134	54 (81.8)	15 (93.8)	0.241
Nueva moderada o severa regurgitación valvular	26 (57.8)	22 (61.1)	0.762	38 (58.5)	10 (62.5)	0.768
Perforación	9 (19.2)	5 (13.9)	0.526	12 (17.9)	2 (12.5)	0.604
Absceso	14 (29.8)	15 (41.7)	0.261	25 (37.3)	4 (25)	0.353
Dehiscencia	2 (4.3)	1 (2.8)	0.721	2 (3.0)	1 (6.25)	0.530
<b>Complicaciones</b>						
ICC	24 (53.3)	20 (55.6)	0.842	34 (52.3)	10 (62.5)	0.463
Bloqueo AV	3 (6.7)	5 (13.9)	0.279	7 (10.8)	1 (6.3)	0.587
Shock	11 (24.4)	12 (33.3)	0.378	22 (33.9)	1 (6.3)	0.028
Ictus	19 (40.4)	12 (33.3)	0.508	26 (38.8)	5 (31.3)	0.575
Embolización	32 (71.1)	23 (63.9)	0.489	45 (69.2)	10 (62.5)	0.605
Euroscore log I	34 (15-51)	35 (17-55)	0.541	34 (16-54)	43 (20-53)	0.636
<b>Pronóstico</b>						
Mortalidad de 0 - 60 días	26 (55.3)	27 (75.0)	0.064	48 (71.6)	5 (31.3)	0.003

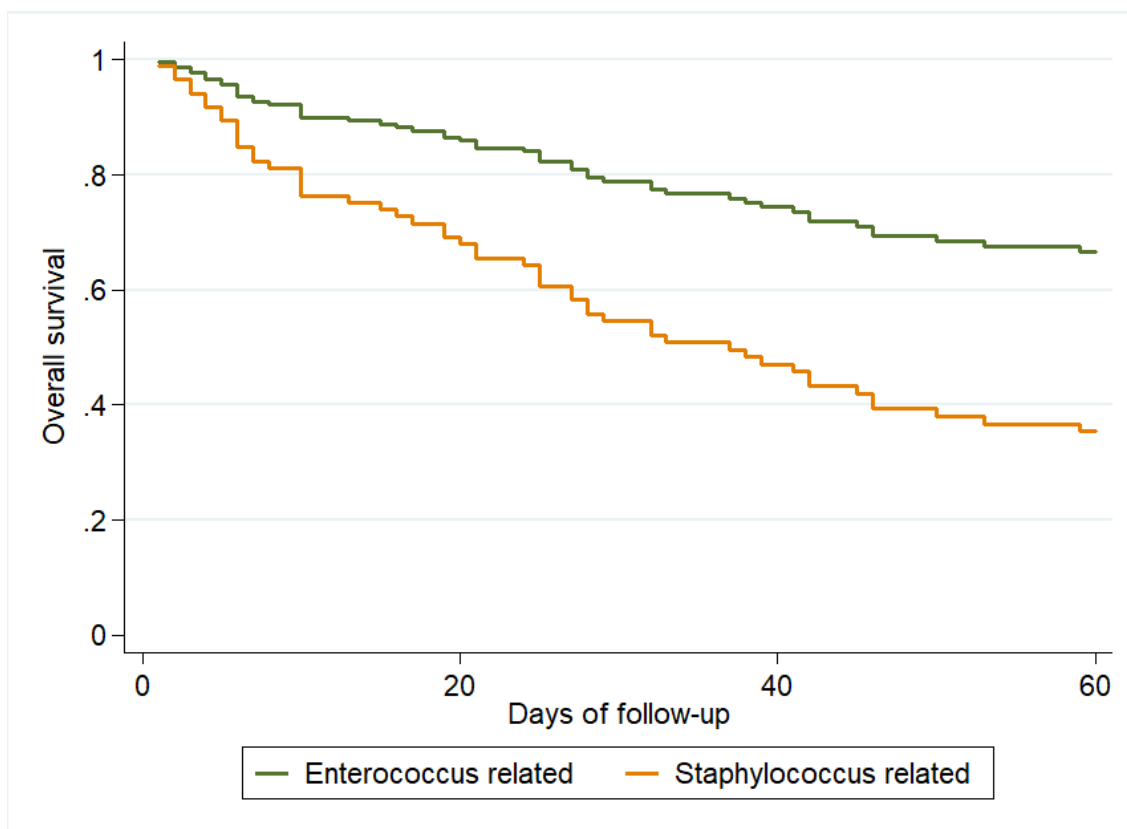


Figura 16: Supervivencia en IQNO-EII según EII por *S.aureus* o *Enterococcus*

## 6.2. Características y evolución de los pacientes con EI e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EI) tratados con antibioterapia prolongada por vía intravenosa y/o oral.

### 6.2.1. Tratamiento antibiótico de larga duración (IV y oral supresivo) en IQNO-EI: características y subgrupos de pacientes

Entre Enero del 2011 y Enero del 2019, 1797 pacientes con EI ingresaron en los 5 centros participantes del segundo estudio. Entre éstos, identificamos 32 pacientes IQNO-EI manejados con estrategia de TALD. El tiempo medio desde el diagnóstico fue 487 días (IQR :332-1210 días). En la siguiente tabla (Tabla 14) se describen las características basales de los pacientes.



Tabla 14: Características clínicas, demográficas y microbiológicas de los pacientes con tratados con TALD.

	<b>Total (n= 32)</b>
Edad, años	72 ±17
Sexo masculino	25 (78.1)
EI RAS	17 (53.1)
<b>Tipo de infección</b>	
EVP	21 (65.6)
EIDC	7(21.9)
EI válvula nativa	4(12.5)
<b>Hº Clínica-comorbilidades</b>	
Cirugía cardíaca previa	19(59.4)
EI previa	14 (43.8)
Insuficiencia renal crónica -hemodiálisis	14 (43.8) 3 (9.4)
Diabetes mellitus	9(28.1)
EPOC	5(15.6)
Hepatopatía severa	4 (12.5)
Cancer	4 (12.5)
VIH	1 (3.1)
Índice comorbilidad Charlson, mediana (IQR)	5 (3-7)
<b>Laboratorio</b>	
Hemoglobina, (g/dL)	10.2 ± 2.02
PCR (mg/L), median (IQR)	33 (12-124)
FGR e (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	52.9 ± 24
<b>Ecocardiografía-PET/CT</b>	
ETE realizado	24 (75)
PET/CT	20 (62.5)
PET/TC de control	12(37.5)
Complicación local	18 (56.3)
Vegetación	12(37.5)
Regurgitación valvular moderada o severa	8 (25)
<b>Microbiología</b>	

Estafilococos plasmocoagulasa negativos	10 (31.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7(21.9)
<i>Streptococcus spp</i>	4 (12.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (12.5)
Bacilo Gram negative No-HACEK	2 (6.3)
HC negativos	2 (6.3)
Otros	3 (9.4)
<b>Complicaciones</b>	
Embolización	8(25)
Ictus	6(18.8)
Insuficiencia cardiaca	5(15.6)
Bloqueo auriculoventricular	3(9.4)
Shock	1(3.1)
<b>Indicación de cirugía</b>	
Hemodinámica	1 (3.1)
Infección incontrolada -complicación local	24 (75) 18
Embolias	1 (3.1)
EIDC	6 (18.8)
EuroSCORE I (%), median (IQR)	32 (17-46)
EuroSCORE II (%), median (IQR)	9.1 (6.7-14)
<b>Razones para no cirugía</b>	
Riesgo inasumible	24 (75)
Rechazo del paciente	2 (6.3)
Complicación intracirugía*	1 (3.1)
Rechazo por cirugía (riesgo técnica quirúrgica)	5(15.6)
<b>Pronóstico</b>	
Mortalidad de 0-60 días	1 (3.1)
Mortalidad acumulativa a 3 años -Mortalidad relacionada EI	12 (37) 4 (12.5)
Recaidas	4 (12.5)

\* complicación a la entrada en circulación extracorpórea sin intento de sustitución valvular

De los 32 pacientes IQNO-EI tratados con antibioterapia de larga duración incluida supresiva oral en nuestro estudio multicéntrico, la mayoría fueron varones (78%) con 72 años de edad media y con endocarditis protésicas (21/66%). Se trataban sobre todo de pacientes con infección persistente/complicación local por técnicas de imagen (18/32). La mayoría de pacientes tenían comorbilidades con una media de índice de Charlson de 5 puntos (rango: 3-7). La principal razón para no practicar la cirugía o extracción indicada fueron el

riesgo quirúrgico excesivo (75%), rechazo por parte del cirujano por riesgo técnico inasumible (15.6%) o el rechazo del paciente a la cirugía (6.2%).

Por sus características diferenciales es preciso destacar dos subgrupos especiales de pacientes: el primero incluyó 8 pacientes con cirugía sobre aorta ascendente previa y el segundo 7 pacientes con EIDC en el que no se planteó extracción percutánea o quirúrgica del dispositivo por comorbilidad o la extracción fue incompleta. Las características clínicas, microbiológicas, por imagen, evolución y tratamiento se describen por separado en las tablas 15 y 16.

Tabla 15: Descripción de los siete episodios de endocarditis relacionada con dispositivo tratados con antibiótico oral supresivo de larga duración

Edad (años)	Sexo	Comorbilidad	Etiología	Intento Extracción percutanea	Tratamiento Antibiótico y duración	Estado (seguimiento, años)
87	Hombre	IRC, Diabetes	<i>S.epidermidis</i>	Si	CMX 160/800 mg /48 hrs De por vida	Recaída(0.2)  Vivo (3.2)
89	Hombre	IRC	<i>S. aureus</i>	No	CMX 160/800 mg/48 hrs De por vida	Exitus(0.8) No relacionado
91	Hombre	IRC	<i>S. aureus</i>	No	CMX 160/800 mg /48 hrs ↓ LVF 500mg De por vida	Vivo(1.6)
88	Mujer	Diabetes	<i>S. aureus</i>	Si	LVF 500mg /2 días De por vida	Viva(6.6)
82	Hombre	IRC, EPOC	<i>S. epidermidis</i>	No	LVF 250 mg/2 días (+Rifampicina 300mg 4 meses)	Exitus (3.5) No relacionado
93	Mujer	IRC, Hepatopatía	<i>Enterococcus faecalis</i>	No	Amoxicilina 1 gr /24 hrs De por vida	Exitus (0.4) No relacionado
69	Hombre	EPOC, Hepatopatía	<i>S. epidermidis</i>	Si	Amoxicilina 1 gr /8 hrs De por vida	Vivo(0.8)

Tabla 16: Descripción de los ocho episodios de Endocarditis valvular protésica y cirugía de aorta ascendente tratados con antibioterapia de larga duración

Edad (años)	Sexo	Comorbilidad	Tipo de cirugía	Tiempo	Diagnóstico	Microbiología	Duración ATB e.v	ATB oral y duración	PET/TC Seguimiento	Pronóstico/status( seguimiento, años)
57	Hombre	-	Bentall	Precoz	ETE- PET/TC+	<i>Moraxella lacunata</i>	6 sem	LVF (500mg /12 hrs) 3 meses	Si	Vivo(4)
85	Hombre	-	Dacron Tubo AA	Tardía	ETE- PET/TC+	<i>S. epidermidis</i>	9 sem	CMX (160/800 mg /12 hrs) Por vida	No	Vivo(1)
56	Hombre	EPOC	Bentall	Tardía	ETE- PET/TC+	<i>Enterococcus faecalis</i>	34 sem	No	Si	Vivo(1)
32	Hombre	-	Bentall Tubo AD	Precoz	ETE- PET/TC+	<i>Enterococcus faecalis</i>	12 sem	No	Si	Vivo (4)
57	Hombre	-	Bentall	Precoz	PET/TC+ ETE+	<i>S. epidermidis</i>	13 sem	No	Si	Vivo(1)
44	Hombre	-	Bentall	Precoz	ETE+	<i>S. aureus</i>	8 sem	LVF (500 mg /12 hrs) De por vida	Si	Vivo (5)
63	Hombre	Diabetes	Bentall	Precoz	ETE+	<i>S. epidermidis</i>	8 sem	CMX (160/800 mg/12 hrs) Por vida	No	Recaída(0.4) Exitus relacionado (0.7)
71	Hombre	-	Bentall	Precoz	ETE- PET/TC+	<i>bovis group</i> <i>Streptococcus</i>	8 sem	Amoxicilina 1gr /8 hrs 1 año	Si	Vive(1)

ATB:antibiótico;CMX, cotrimoxazol,;e.v Endovenoso

### 6.2.2. Análisis de datos microbiológicos, imagen, tratamiento y pronóstico

En 24 pacientes (75%) se practicó un ETE y en 20 un PET /TC (63%). A remarcar que en 7 pacientes (5 del subgrupo de cirugía en la aorta ascendente) el diagnóstico por imagen fue establecido por PET/TC tras un ETE previo negativo o no concluyente.

Los HC fueron positivos en el 94% de los pacientes. Los microorganismos más prevalentes fueron los SCN (10/32;31%) y *S. aureus* (7/22, 22%). Los HC fueron negativos en dos pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo. De éstos, una EVP precoz, el cultivo de la herida quirúrgica fue positivo para *S.epidermidis* , el otro había sido operado por una EI sobre válvula nativa por *S. sanguis* y se trató como una EVP /recaída precoz por ese microorganismo.

La decisión en cuanto al tipo y tiempo de antibioterapia fue adoptada por el equipo multidisciplinar local de cada centro de una manera individualizada. En 8 pacientes (se

describen en la tabla 17) se optó por terapia endovenosa prolongada (hasta 34 semanas) administrada en régimen domiciliario u hospital de día de enfermedades infecciosas.

Tabla 17: Descripción de los ocho casos de IQNO-EI manejados con tratamiento antibiótico endovenoso de larga duración

Edad	Sexo	Comorbilidad	Tipo de EI	Tiempo	Diagnóstico Complicación	Microbiología	Duración ATB (sem)	ATB	PET/TC Seguimiento	Pronóstico Status(segui miento, años)
23	Hombre	Cardio congénito	Prótesis Pulmonar	Tardía	PET/TC Embolia pulmonar	<i>Staphylococcus aureus</i>	12	Cloxacilina	Si	Vivo (2.4)
43	Mujer	NA	Prótesis aórtica	Tardía	ETE (absceso)	<i>Cutibacterium acnes</i>	16	Ceftriaxona (12 st) Ertapenem(2 sem) Daptomicin( 2 sem)	Si	Vivo(2.8)
56	Hombre	EPOC	Bentall	Tardía	PET/TC+ (absceso)	<i>Enterococcus faecalis</i>	34	Ampicilina + Ceftriaxona	Si	Vivo(0.9)
32	Hombre	NA	Bentall Tubo AD	Precoz	PET/CT+ (absceso)	<i>Enterococcus faecalis</i>	12	Ampicilina + ceftriaxona	Si	Vivo(4)
57	Hombre	NA	Bentall	Precoz	PET/CT+ ETE+ (absceso)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	Daptomicina	Si	Vivo (1)
86	Hombre	IRC	Prótesis aórtica	Tardía	ETE (absceso)	<i>Gemella haemolysans</i>	10	Ceftriaxona ↓ Penicilina	No	Exitus (durante Tratamiento)
78	Hombre	Aorta en porcelana	Prótesis aórtica	Tardía	ETE (absceso)	<i>Viridans group Streptococcus</i>	13	Ceftriaxona	Si	Vivo(1.7)
82	Hombre	IRC	Prótesis aórtica	Tardía	ETE (absceso)	<i>Aerococcus viridans</i>	9	Linezolid ↓ Ampicilina ↓ Vancomicin ↓ Daptomicin	Si	Exitus No relacionado(2)

En 24 pacientes se optó por secuenciación a tratamiento antibiótico oral con pautas y duración individualizada. En 23 pacientes el equipo multidisciplinar inicialmente estableció

inicialmente una pauta de tratamiento antibiótico oral supresivo de por vida. La media de duración del tratamiento antibiótico oral fue de 277 días (IQR 73-868).

En 9 pacientes la duración del tratamiento dependió de los resultados del PET /TC en la evolución.

Los tratamientos antibióticos utilizados comprendieron amoxicilina, Trimetoprim-sulfametoxazol o cotrimoxazol (TMP-SMX,CMX) levofloxacino, linezolid, clindamicina y rifampicina (ésta última combinada con levofloxacino) dependiendo del microorganismo. Algunas de las pautas de tratamiento antibiótico utilizado se describen en las tablas 15 y 16.

Cuatro pacientes (17%) experimentaron efectos adversos del tratamiento que incluyeron trombocitopenia asociada a linezolid (2 pacientes) e intolerancia digestiva (1 paciente) y alergia cutánea (1 paciente) asociado a TMP-SMX. Sólo uno de estos pacientes requirió retirada definitiva del TAOS. En 2 casos, tras una recaída se objetivó resistencia in vitro que fue resuelta con otro régimen antibiótico alternativo.

### **6.2.3.Evolución de los pacientes IQNO-EI tratados con antibioterapia de larga duración.**

De los 32 pacientes, 4 experimentaron una recaída con HC positivos pero sin repercusión clínica. El tiempo medio a la recaída fue de 144 días (IQR :72-210). La primera fue una EVP tardía por *Streptococcus viridans* y absceso periaórtico tratado con amoxicilina (3 gr/24 hrs) durante 1 año que se retiró por estabilidad clínica y por imagen documentándose HC positivos, reiniciándose la misma pauta de tratamiento de por vida con buena evolución en el seguimiento. La segunda fue una EIDC por SCN con extracción incompleta del dispositivo tratada con TMP-SMX oral documentándose HC positivos para el mismo germen a los 2 meses pero sin repercusión clínica ni por imagen por lo que se decidió mantener el mismo régimen antibiótico con buena evolución. La tercera fue una EVP en un paciente con cirugía sobre la aorta ascendente (cirugía de Bentall) por SCN. El paciente fue tratado con TMP/SMX pero tras 5 meses se documentó resistencia in vitro a TMP/SMX cambiándose a clindamicina oral con buena evolución posterior. La cuarta fue una EVP precoz por SCN en un paciente tratado con linezolid oral(600 mg dos veces al día). Tras 3 meses se documentaron HC positivos y fue tratado con 4 semanas de vancomicina endovenosa en régimen domiciliario secuenciándose posteriormente el tratamiento a

TMP/SMX oral (160/800 mg dos veces al día) que se retiró al año por buena evolución clínica y tras realización de un PET /TC de control.

Las curvas de supervivencia se muestran en la Figura 17. La tasa de supervivencia fue del 78% al año y 62% a los 3 años.

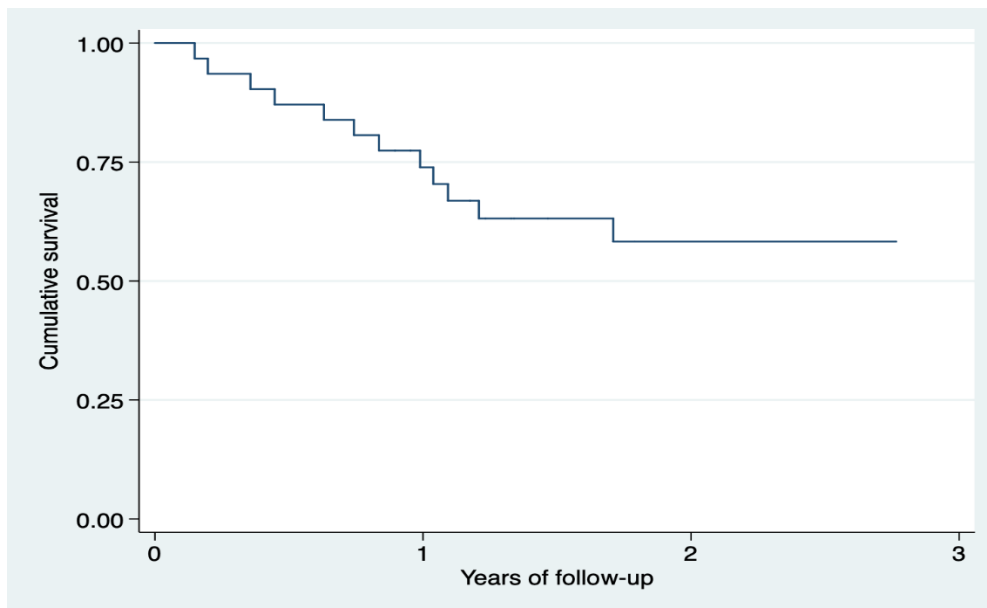


Figura 17: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de IQNO-EI tratados con antibioterapia de larga duración

Únicamente un paciente falleció antes de los 60 días por infección persistente, 12 pacientes fallecieron entre el día 61 y los 3 años pero sólo 4 muertes fueron de causa cardiovascular o relacionadas con la EI (infección incontrolada en un paciente, ictus en dos pacientes e insuficiencia cardíaca en otro paciente).

En el grupo de los 8 pacientes con EVP y cirugía de aorta ascendente tratados con antibioterapia de larga duración sólo hubo una muerte relacionada con EI tras una recaída y en el de EIDC, 3 pacientes fallecieron por causas no relacionadas.





## 7. DISCUSIÓN

Para la discusión de los resultados se considera adecuado agrupar la misma en apartados diferentes dando respuesta a los objetivos planteados.

### **7.1. Pacientes con indicación quirúrgica en curso de EII .Pronóstico a corto y largo plazo. Pacientes desestimados para cirugía (IQNO-EII).**

El estudio principal de la tesis doctoral describe las características clínicas y evalúa el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con EII e indicación quirúrgica. Se comparan los operados con los desestimados para cirugía. En nuestra serie el 76% de los pacientes con EII tienen indicación de cirugía según las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las ESC que es un porcentaje mayor que lo publicado en series previas (19,82) pero concordante con registros recientes(17).De éstos, un 30% no son intervenidos (IQNO-EII) , lo que se encuentra también dentro del rango de valores reportados en dichas series.

El perfil clínico de los IQNO-EII se caracteriza por ser pacientes con mayor edad, comorbilidad (medida por Índice de Charlson) mayor grado de insuficiencia renal y en cuanto a las características de la EI mayor presencia de ictus y embolias que podrían contraindicar la cirugía.

Cada vez hay más evidencia que el tratamiento quirúrgico temprano en la EI mejora la supervivencia a corto plazo sobre todo en pacientes con complicaciones clínicas (44,84). En nuestro trabajo la insuficiencia cardiaca como manifestación inicial o en el curso de la EII, la situación de shock cardiogénico o séptico, el bloqueo auriculo ventricular de cualquier grado y la ausencia de cirugía fueron factores independientes predictivos de la mortalidad a corto plazo que llego al 64% en los pacientes no intervenidos.

Desde el punto de vista microbiológico, la ausencia de diagnóstico microbiológico inicial fue también un factor predictivo independiente de mortalidad a corto plazo en los pacientes con indicación de cirugía tal y como ya habían reportado Villanueva et al.(27) debido

posiblemente al retraso diagnóstico y dificultad de aplicar el tratamiento antibiótico adecuado.

El beneficio del tratamiento quirúrgico a largo plazo y sobre todo en lo que se refiere a EVP está menos demostrado, incluso mostrando algunas series un aumento de mortalidad en pacientes intervenidos respecto a los tratados medicamente (sin distinguir si tenían indicación quirúrgica o no) (85,86). En nuestro estudio no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad más allá de los primeros 60 días entre los pacientes intervenidos y los IQNO-EII, y se identificó que la Diabetes mellitus, el índice de Charlson y el antecedente de EI fueron factores predictores independientes de mortalidad a largo plazo. Estos resultados respaldan la hipótesis de que el pronóstico a largo plazo depende en mayor medida de las comorbilidades del paciente que del tratamiento recibido durante el ingreso(64,87).

## **7.2. Factores predictores de mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII.**

Como se comenta en la introducción de esta tesis, las estimaciones de puntuación de riesgo quirúrgico clásico para cirugía cardíaca como STS y EUROSCORE no son tan apropiadas para valorar el riesgo quirúrgico en EI. Se han diseñado nuevas escalas de riesgo más específicas para EI teniendo en cuenta los pacientes intervenidos. Estas escalas (61,63,88,89) ya apuntan la infección por *S. aureus*, y el shock como factores asociados a mortalidad en pacientes operados. En nuestro grupo de pacientes IQNO-EII los factores independientes asociados a mortalidad a 60 días además del recuento leucocitario (en relación probablemente a mayor grado de sepsis) y la insuficiencia valvular moderada severa de nueva aparición fueron también el shock y la infección por *S. aureus*.

Desde el punto de vista microbiológico y epidemiológico la infección por *S. aureus* se asoció a EII adquirida en el ámbito hospitalario (EI RAS). Esta observación tiene interés teniendo en cuenta que *S. aureus* ha pasado a ser la especie predominante en países desarrollados (15) y que a menudo se asocia a con tasas inferiores de tratamiento quirúrgico debido a complicaciones hemodinámicas o de órganos diana que aumentan el riesgo quirúrgico. Por otra parte, la infección por Enterococcus es la tercera causa de EI en la actualidad y también muy en relación al ambiente sanitario (90,91), sin embargo en el análisis exploratorio de nuestra cohorte IQNO-EII la infección por *S. aureus* se asoció de manera mucho más importante que la infección por enterococo a mortalidad a 60 días con diferencias

significativas. Por tanto, el agente etiológico debería ser un factor a tener en cuenta a la hora de tomar la decisión de desestimar a un paciente para cirugía junto con la situación clínica, dificultad técnica y comorbilidades.

### 7.3. Posibilidades de tratamiento antibiótico de larga duración incluido supresivo oral. Potenciales indicaciones.

En literatura previa se describía la experiencia de tratamiento antibiótico supresivo en EIDC y algunos casos clínicos o series pequeñas en EII. La segunda publicación a la que hace referencia los anexos de esta tesis describe la serie más larga, al menos reportada, de la experiencia de tratamiento antibiótico de larga duración (incluido oral) en EI incluyendo EII. En la tabla se muestra la revisión de la literatura realizada al respecto.

Estudio	n	Sexo (varón)	Edad,años (media)	Tipo de IE	Etiología	TALD	Seguimiento (años) (media)	Recidas	Mortalidad
Vallejo et al.2020(estudio actual)	32	25	72	EVP 21 EVN 4 EIDC 7	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (ECN)(10) <i>Staphylococcus aureus</i> (7) <i>Enterococcus faecalis</i> (4) <i>Streptococcus Grupo viridans</i> ( 3) <i>Str.gallolyticus ssp pasterianus</i> ( 1) <i>Bacilos Gram-negativos</i> ( 2)(BGN)* <i>HC negativos</i> ( 2) <i>Otros</i> ( 3)**	<b>ECN</b> -TMP/SMX -Clindamicina -Linezolid -LVF  <b>S.aureus</b> -LVF -TMP/SMX  <b>Enterococcus</b> -Amoxicilina  <b>Streptococci</b> -Amoxicilin  <b>BGN</b> -Cefuroxima -LVF	3	4	12 (4 relacionadas)
Fernandez Hidalgo et al, <sup>81</sup> 2012	2(438)	1	70.9 88.5	EVP mitral EVP aórtica	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Desconocido De por vida	0.4 1.9	0	0
Puerta Alcalde et al, <sup>22</sup> 2012	1	1	78	EVP Bentall	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Amoxicilina De por vida	1	0	0
Spaziante et al <sup>92</sup> ,2019	1	1	78	Bioprotesis /injerto AA	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Dalvavancina	0.6	0	0
Machelart et.al <sup>95</sup> 2019	7	6	63	EVP Bentall	<i>S. epidermidis</i> (2) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Bartonella quintana</i>	NA	2.6	1	1 (no relacionada)

					<i>E. faecalis</i> <i>Coxiella burnetti</i>				
Lechner et al, <sup>76</sup> 2019	1	1	58	EVP +injerto AA	<i>S. aureus</i>	TMP/SMX	1.5	0	0
Ramos et.al, <sup>94</sup> 2020	2(9)	NA	NA	Injerto AA	NA	Desconocido 12 meses / 18 meses	1	0	1 (no relacionada)
Baddour et. al, <sup>75</sup> 2001	51	35	70	EIDC	Varios	Varios	NA	3	3
Tan et.al, <sup>74</sup> 2018	48	35	78	EIDC	Varios	Varios	10	6	21(1 año)
Total pacientes	n=145		74					14 (9.6 %)	38 (26%)

\**Escherichia coli*, *Moraxella lacunata*.\*\**Aerococcus viridans*, *Gemella haemolysans*.*Cultibacterium acnes*

Las guías de práctica clínica mencionan la posibilidad de tratamiento médico en pacientes con pequeños abscesos en caso de EVP pero sin referirse a duración, tipo de tratamiento, ni basado en ningún tipo de estudio o registro. En la serie reportada de 32 pacientes en el segundo trabajo de la tesis doctoral, el motivo de indicación quirúrgica predominante fue la infección incontrolada (75% de los pacientes) incluyendo 18 pacientes con presencia de complicación local (predominantemente abscesos perianulares) en técnicas de imagen, lo que podría reforzar dicha indicación en lo que se refiere a pacientes desestimados para cirugía. Además de pautas de tratamiento oral , pautas largas de tratamiento endovenoso domiciliario, incluyendo nuevos fármacos como la dalvabancina (un lipogluco péptido de larga duración con excelente actividad anti-estafilocócica) pueden ser una opción en este subgrupo de pacientes (92).

La EVP en pacientes con injertos o cirugía en la aorta ascendente es una complicación fatal con una elevada mortalidad reportada entre el 25 al 45%(93,94).Dada la complejidad técnica de las reintervenciones ,el tratamiento antibiótico de larga duración individualizado podría ser una opción en los pacientes no candidatos a cirugía(95). En nuestro estudio 8 pacientes con EVP con cirugía de aorta ascendente asociada e indicación quirúrgica siguieron dicha pauta con una mortalidad del 12% (1/8).

Siete pacientes con EIDC de nuestro estudio (4 desestimados y 3 con extracción incompleta) fueron manejados con tratamiento supresivo antibiótico oral, experimentando un paciente una recaída y sin mortalidad relacionada con la EI. Dicha estrategia ha sido previamente descrita en algunos estudios observacionales (74,75) .

Por lo tanto, el tratamiento antibiótico de larga duración incluido la secuenciación a tratamiento oral podría valorarse en pacientes desestimados para cirugía que sobreviven a la fase hospitalaria en contexto de EVP con complicaciones locales, cirugía previa de aorta ascendente con riesgo elevado para reintervención tras valoración por cirugía cardíaca y EIDC en pacientes desestimados para extracción del dispositivo o extracción incompleta. Se describen dichas opciones según el algoritmo propuesto en la figura 18.

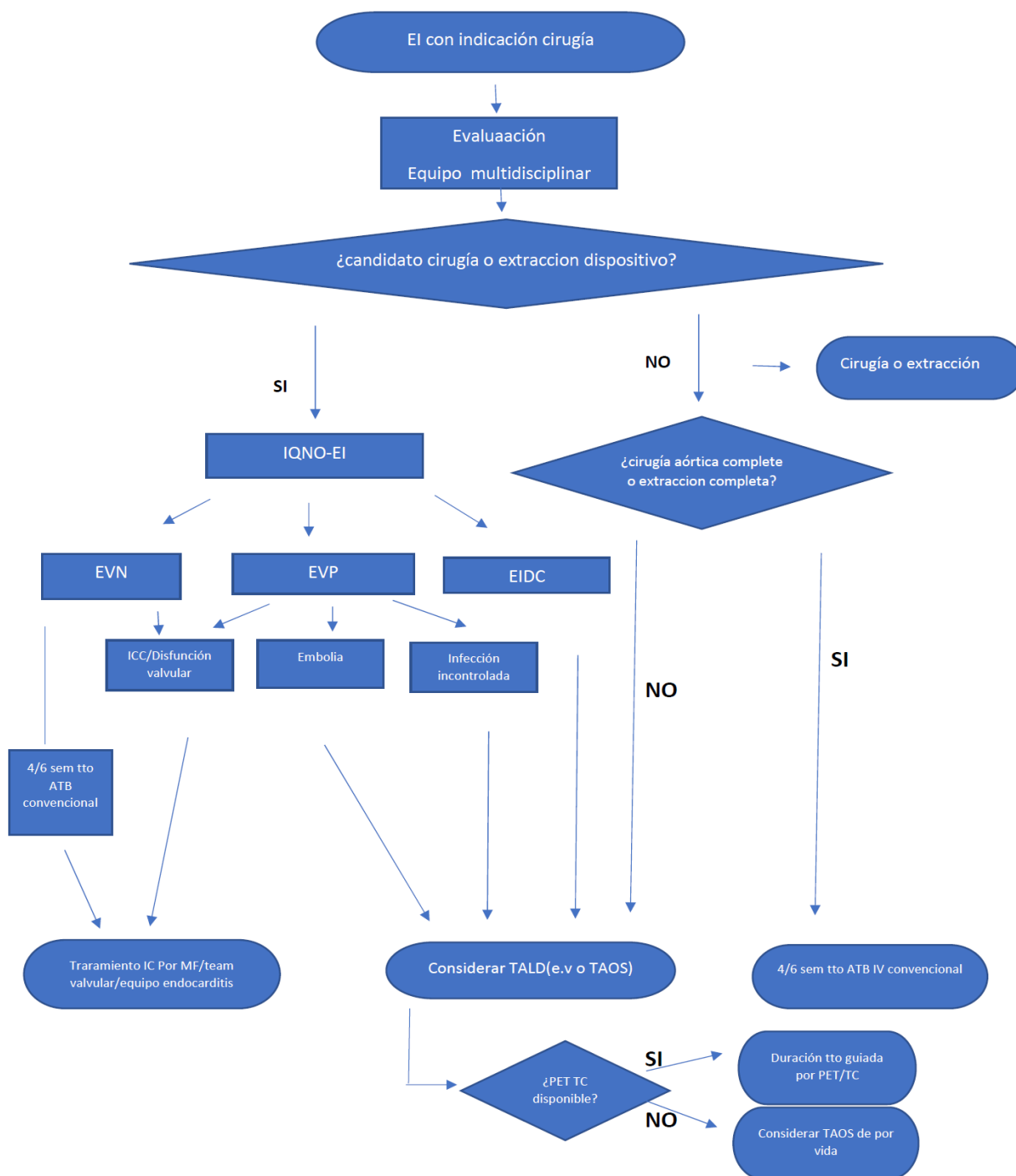


Figura 18: Algoritmo propuesto de tratamiento antibiótico incluido TALD en IQNO-EI

Dicha opción de tratamiento debería valorarse tras la discusión individualizada de cada caso por el equipo multidisciplinar de EI del centro y de momento, hasta disponer de más evidencia al respecto, las pautas de tratamiento deberían ser establecidas de manera

individualizada con seguimiento clínico, microbiológico y por técnicas de imagen estrecho y minucioso.

#### **7.4. Papel del PET /TC en el diagnóstico y monitorización del tratamiento.**

La utilidad del PET/TC ha sido comentada en la introducción para el diagnóstico de la EVP (35) habiendo sido incluida como criterio diagnóstico en las guías de práctica clínica. En el segundo trabajo el PET /TC fue utilizado como técnica diagnóstica en el 63% de los pacientes. Podría tener especial relevancia en pacientes con EVP e infección del injerto en aorta ascendente donde el diagnóstico por ETE es muchas veces difícil(96). En nuestra serie 5 de los 8 pacientes fueron diagnosticados por PET /TC tras un ETE negativo o no concluyente.

De forma adicional , el PET/TC podría tener un papel en monitorizar la respuesta al tratamiento antibiótico en la EVP (22), a pesar también de que el tratamiento antibiótico prolongado podría dar lugar a falsos negativos a la hora de realizar la prueba . En nuestro estudio el PET /TC se utilizó para guiar la duración del tratamiento antibiótico en 7 casos (parada de tratamiento tras reducción de la actividad metabólica en PET /TC en seguimiento) con buena evolución clínica en dichos pacientes. Se necesitarían estudios con más pacientes para refrendar dicha indicación.

#### **7.5. Limitaciones**

- Un elevado porcentaje de los pacientes fueron referidos desde otros hospitales al ser hospitales terciarios de referencia, por lo que podría existir un cierto sesgo de selección previo.
- En el primer estudio se incluyó únicamente a los pacientes en los que se rechazó el tratamiento quirúrgico en la hospitalización índice y no a los pacientes con complicaciones o indicaciones quirúrgicas cuyo tratamiento quirúrgico se rechazó en el seguimiento.
- En el primer estudio no se registró la causa de muerte evaluándose la mortalidad por todas las causas, no específicamente la cardiovascular o relacionada con le EI.

- A pesar del ajuste estadístico practicado en el primer estudio incluyendo emparejamiento por puntuación de propensión es difícil obtener una estimación no sesgada en la evaluación de la repercusión de la cirugía en el pronóstico.
- El tratamiento antibiótico de larga duración administrado en el segundo trabajo fue heterogéneo, dependiendo de la experiencia y protocolos locales de cada hospital incluido en el estudio. Además, la definición de tratamiento antibiótico supresivo o larga duración fue establecida “ad hoc”. No existe una definición estandarizada de tratamiento supresivo en la literatura médica.
- Los datos fueron retrospectivos analizados de una manera prospectiva.





## 8.CONCLUSIONES

1. Más del 70% de los pacientes con EII presentan indicación de cirugía según las indicaciones y recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes. Un tercio de los pacientes con EII e indicación quirúrgica no son intervenidos (IQNO-EII) tras la valoración inicial en nuestro estudio. La mortalidad intrahospitalaria/corto plazo en los IQNO-EII es muy elevada (64% en nuestra serie).

La ausencia de cirugía es un factor pronóstico independiente de mortalidad a corto plazo en los pacientes con EII e indicación quirúrgica. Sin embargo, observamos unas tasas similares de mortalidad a largo plazo entre los IQNO-EII y los pacientes operados, siendo los factores pronósticos de mortalidad a largo plazo más dependientes de la comorbilidad previa del paciente que del tratamiento recibido durante el ingreso.

2. En el grupo de pacientes IQNO-EII el recuento leucocitario, la insuficiencia valvular moderada severa de nueva aparición, el shock y la infección por *S. aureus* fueron los factores independientes asociados con mortalidad a corto plazo.
3. El tratamiento antibiótico de larga duración, incluido el tratamiento antibiótico oral supresivo puede ser una opción de tratamiento segura y eficaz en los pacientes IQNO-EI. Las nuevas técnicas de imagen como el PET/TC podrían ser de utilidad para guiar la duración de dichos tratamientos.



## 9.LINEAS DE FUTURO

La experiencia obtenida tras años de seguimiento multidisciplinar de los pacientes con EI y en especial de los pacientes desestimados para cirugía que seguramente serán una población en aumento dadas los cambios epidemiológicos en el espectro de la EI (TAVIs , cardiopatía congénitas del adulto con complejidad técnica para reintervenciones, aumento de la EI RAS en pacientes con comorbilidades importantes) nos anima a seguir trabajando para conocer cuál es el manejo óptimo de estos pacientes. Nuevos retos y objetivos a estudio serían:

- Creación de escalas de riesgo de mortalidad específicas en este subgrupo de pacientes incluyendo el pronóstico a largo plazo, que nos ayuden a la toma de decisiones más ajustadas en el seno del equipo multidisciplinar.
  
- Proponer estudios multicéntricos prospectivos con mayor número de pacientes que puedan avalar el algoritmo propuesto de duración de tratamiento antibiótico en pacientes desestimados para cirugía en EI
  
- Proponer estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados randomizados con diferentes pautas antibióticas incluyendo nuevos antibióticos de vida media larga (como la dalbavancina) administrados en régimen domiciliario y pautas de tratamiento antibiótico oral en este subgrupo de pacientes.



## 10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368(15) 1425-1433:<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1206782>
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463.
3. Østergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, Dahl A, Chaudry M, Gislason G, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2018 ;54(5)860-866.
4. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 ;69(3):325–44.
5. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965–75.
6. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis. *JAMA* 2018 ;320(1):72.
7. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York state, 1998-2013. *JAMA* 2017 ;317(16):1652–60.
8. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications. *J Am Coll Cardiol* 2012 ;59(22):1968–76.
9. Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(10):623–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0215-0>
10. Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis

- and in-hospital death. *JAMA*. 2016 ;316(10):1083–92.
11. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, Søndergaard L, Havers-Borgersen E, Gislason GH, et al. Long-Term Risk of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019 ;73(13):1646–55.
  12. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: Focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J*. 2017 Jul 7;38(26):2048–56.
  13. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol* 2017 ;70(22):2795–804.
  14. Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, Vallejo Camazón N, Sopena Galindo N, Casas García I, et al. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(1):15–22.
  15. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis* 2012 ;54(9):1230–9.
  16. Musumeci L, Oury C, Lancellotti P. When your heart depends on your gut feelings. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(9):702–4.
  17. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: A prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-3232.
  18. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* . 2015 ;36(44):3075–128.
  19. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective

- endocarditis a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Circulation*. 2014;131(2):131–40.
20. Iung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Le Moing V, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: Discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J*. 2016;37(10):840–8.
  21. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, Hubert S, Salaun E, Habib G, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect*. 2017 ;23(10):736–9.
  22. Puerta-Alcalde P, Cuervo G, Simonetti AF, Gracia-Sánchez L, Ortiz D, Garcia-Vidal C. PET/CT added to Duke criteria facilitates diagnosis and monitoring of long-term suppressive therapy of prosthetic endocarditis. *Infect Dis (Auckl)* 2017;49(9):698–701. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1300683>
  23. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* . 2018; 380(5):415-424. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1808312>
  24. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*.2013;112(8):1171–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.060>
  25. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100(7):3–6.
  26. Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, et al. Inception of the “endocarditis team” is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Heart*. 2017 Dec 27;4(2):e000699. Available from: <http://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2017-000699>
  27. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an



- independent predictor of inhospital mortality. *Int J Cardiol* . 2016;220:162–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.129>
28. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *European Heart Journal*. 2014 Mar;35(10) 624-32.
  29. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis *Eur J Echocardiogr*; 2010.Vol 11. p. 202–19.
  30. Xie P, Zhuang X, Liu M, Zhang S, Liu J, Liu D, et al. An appraisal of clinical practice guidelines for the appropriate use of echocardiography for adult infective endocarditis—the timing and mode of assessment (TTE or TEE). *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
  31. Sifaoui I, Oliver L, Tacher V, Fiore A, Lepeule R, Moussafeur A, et al. Diagnostic Performance of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* . 2020 Dec ;33(12):1442–53.
  32. Hryniewiecki T, Zatorska K, Abramczuk E, Zakrzewski D, Szymański P, Kuśmierczyk M, et al. The usefulness of cardiac CT in the diagnosis of perivalvular complications in patients with infective endocarditis. *Eur Radiol*. 2019 Aug 1;29(8):4368–76.
  33. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, Salaun E, Lancellotti P, Tornos P, et al. Multimodality Imaging in Infective Endocarditis: An Imaging Team Within the Endocarditis Team. *Circulation*. 2019;140(21):1753–65.
  34. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, Nieman K, Bogers AJJC, Verzijlbergen FJ, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. *Eur Heart J* 2018;(January):1–11.
  35. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an

- Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132(12):1113–26.
36. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;vol 35.p. 159–68.
37. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis . *Clin Infect Dis*; 2000;30; 633–8.
38. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, Sinha B, Tanis W, Lam MGEH, et al. Improving the Diagnostic Performance of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography in Prosthetic Heart Valve Endocarditis. *Circulation* 2018 Oct;138(14):1412–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035032>
39. Bedeir K, Reardon M, Ramlawi B. Infective endocarditis: Perioperative management and surgical principles. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;147;1133–41.
40. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* . 2017 ;153(6):1241-1258.e29.
41. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: Who and when? *Circulation*. 2010;121(9):1141–52.
42. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections - Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), . *Europace*. 2020;22(4):515–6.
43. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short-and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32(16):2003–15.

44. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;306(20):2239–47.
45. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HMK, Hoskin TL, Enders FB, et al. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart.* 2008;94(7):892–6.
46. Jamil M, Sultan I, Gleason TG, Navid F, Fallert MA, Suffoletto MS, et al. Infective endocarditis: Trends, surgical outcomes, and controversies. *J Thorac Dis .* 2019;11(11):4875–85.
47. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1495–504.
48. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366(26):2466–73.
49. Wang A, Chu VH, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J* 2019;210:108–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.01.004>
50. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early Surgery in Patients with Infective Endocarditis : A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44(3):364-72. doi: 10.1086/510583.
51. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015. 132;1435–1486
52. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169(5):463–73.

53. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jul ;16(1):9–13.
54. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(4):734–45.
55. Risk Calculator | STS [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.sts.org/resources/risk-calculator>
56. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartanà R, Pomar JL, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg* . 2007;32(2):281–5. /doi/10.1016/j.ejcts.2007.04.010
57. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, et al. The Need for a Specific Risk Prediction System in Native Valve Infective Endocarditis Surgery. *Sci World J* ;2012:1–8.
58. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, Maroto L, Fernández C, López J, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart* 2017 Sep ;103(18):1435–42. <http://doi/10.1136/heartjnl-2016-311093>
59. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al. Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):1–13.
60. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol* . 2014 Jul 15;175(1):133–7.
61. Fernández-Hidalgo N, Ferreria-González I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcón A, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: Optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect*. 2018;1–9.
62. Gatti G, Sponga S, Peghin M, Givone F, Ferrara V, Benussi B, et al. Risk scores and surgery for infective endocarditis: in search of a good predictive score. *Scand*

- Cardiovasc J*. 2019 May 4;53(3):117–24.
63. Varela Barca L, Navas Elorza E, Fernández-Hidalgo N, Moya Mur JL, Muriel García A, Fernández-Felix BM, et al. Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection* 2019 Dec;47(6):879–895. doi: 10.1007/s15010-019-01338-x.
  64. Varela L, López-menéndez J, Navas E, Luis J, Mur M, Centella T, et al. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis : Distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Eng Edition)* 2019;37(7):435–40.
  65. Iung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Le Moing V, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: Discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices *Eur Heart J* 2016 Mar 7;37(10):840-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv650
  66. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association . Vol. 132, *Circulation*. 132;1435–86.
  67. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, Martín Dávila P, Iftimie S, Sequera S, et al. DALBACEN cohort: Dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;18(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0329-6>
  68. Rajaratnam D, Rajaratnam R. Outpatient Antimicrobial Therapy for Infective Endocarditis is Safe . *Heart Lung and Circulation*. 2021 ;30; 207–15.
  69. Heldman AW, Hartert T V., Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: Prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996;101(1):68–76.
  70. Stambouljian D, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Cassetti I, Scilingo V, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*;13 Suppl 2:S160-3.

71. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):140.
72. Lemaigen A, Bernard L, Tattevin P, Bru J-P, Duval X, Hoen B, et al. Oral switch versus standard intravenous antibiotic therapy in left-sided endocarditis due to susceptible staphylococci, streptococci or enterococci (RODEO): a protocol for two open-label randomised controlled trials. *BMJ Open* 2020;10:33540.
73. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):711–3.
74. Tan EM, Desimone DC, Sohail MR, Baddour LM, Wilson WR, Steckelberg JM, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic device infection managed with chronic antibiotic suppression. *Clin Infect Dis.* 2017;64(11):1516–21.
75. Baddour LM. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci* 2001;322(4):209–12. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200110000-00011>
76. Lechner AM, Pretsch I, Hoppe U, Seitelberger R, Dinges C. Successful long-term antibiotic suppressive therapy in a case of prosthetic valve endocarditis and a case of extensive aortic and subclavian graft infection. *Infection* 2020 Feb 23;48(1):133–6.
77. Botelho-nevers E, Thuny F, Casalta JP. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis–Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med* 2009 Jul 27;169(14):1290-8.
78. Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espín G, Ruiz-Morales J, Rodríguez-Bailón I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, et al. Influencia de una estrategia de alerta multidisciplinaria en la mortalidad por endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(5):380–6.
79. Pollari F, Spadaccio C, Cuomo M, Chello M, Nenna A, Fischlein T, et al. Sharing of decision-making for infective endocarditis surgery: a narrative review of clinical and ethical implications. *Ann Transl Med.* 2020;8(23):1624–1624.
80. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an

- “Endocarditis Team.” *Ann Cardiothorac Surg* 2019 ;8(6):621–9.
81. Mestres CA, Paré C, Miró JM. Organization and Functioning of a Multidisciplinary Team for the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: A 30-year Perspective (1985-2014) *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 May;68(5):363-8. doi: 10.1016/j.rec.2014.10.006
  82. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012 ;18(12):E522-30.
  83. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987 ;40(5):373–83.
  84. Narayanan MA, Haddad TM, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Heart* . 2016 Jun 15;102(12):950–7.
  85. Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, Delgado Ortega M, Mesa Rubio D, Ruiz Ortiz M, et al. Short- and long-term prognosis of infective endocarditis in non-injection drug users: improved results over 15 years (1987-2001). *Rev Esp Cardiol* 2005 Oct ;58(10):1188–96.
  86. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* . 2012;164(1):94–101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.003>
  87. Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* . 2002 Jul ;88(1):61–6.
  88. Varela L, López-Menéndez J, Redondo A, Fajardo ER, Miguelena J, Centella T, et al. Mortality risk prediction in infective endocarditis surgery: Reliability analysis of specific scores. *Eur J Cardio-thoracic Surg* . 2018 May 1;53(5):1049–54.
  89. Wang TKM, Pemberton J. Performance of endocarditis-specific risk scores in surgery

- for infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun 1;66(4):333–5.
90. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L. Enterococcus faecalis Bacteremia: Consider an Echocardiography, But Consult an Infectious Diseases Specialist. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):202–4.
  91. Dahl A, Iversen K, Tonder N, Hoest N, Arpi M, Dalsgaard M, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Enterococcus faecalis Bacteremia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):193–201.
  92. Spaziante M, Franchi C, Taliani G, d’Avolio A, Pietropaolo V, Biliotti E, et al. Serum bactericidal activity levels monitor to guide intravenous dalbavancin chronic suppressive therapy of inoperable staphylococcal prosthetic valve endocarditis: a case report. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Sep 30;
  93. Takano T, Terasaki T, Wada Y, Seto T, Fukui D, Amano J. Treatment of prosthetic graft infection after thoracic aorta replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(4):304–9.
  94. Ramos-Martínez A, Blanco-Alonso S, Calderón-Parra J, Rodríguez-Alfonso B, Martínez-López D, Cobo-Marcos M, et al. Endocarditis in Patients With Ascending Aortic Prosthetic Graft: A Series From a National Referral Hospital. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2380–2.
  95. Machelart I, Greib C, Wirth G, Camou F, Issa N, Viillard JF, et al. Graft infection after a Bentall procedure: A case series and systematic review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88(2):158–62.
  96. Heuzé C, Lepage L, Loubet P, Duval X, Cimadevilla C, Verdonk C, et al. Infective Endocarditis After Bentall Surgery: Usefulness of New Imaging Modalities and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 ;11(10):1535–7.





## 11.ANEXOS

### 11.1.Niveles de evidencia de las guías de la sociedad europea de cardiología.

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Figura 19:Clase de recomendación de las guías de práctica clínica ESC

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Figura 20:Nivel de evidencia científica

## 11.2 Formulario de recogida de datos primer trabajo (base de datos)

### DATOS FILIACIÓN:

NHC(3) \_\_\_\_\_

Edad(10) \_\_\_\_\_ Sexo(13) \_\_\_\_\_ (1 Hombre, 2 Mujer)

Fecha ingreso(7) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_ Fecha alta(8) \_\_\_\_\_

Fecha diagnóstico(4) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Procedencia(14) \_\_\_\_\_ (1.HUGTiP, 2.H.Mataró, 3.H.Olot, 4.HES, 5.H.Girona, 6.H.Calella, 7.H.Palamòs, 8.C.Gutmann, 9.H. Figueras, 10.H. Blanes, 11.H. Manresa, 12.HMB, 13.H. Terrasa, 14.H. Igualada)

Servicio ingreso (9) \_\_\_\_\_ (1.Medicina, 2.Cardiología, 3.Digestivo, 4.Nefrología, 5.UCI, 6..UCO, 7.Cir Cardiaca, 8.Reumatología, 9.Neurología, 10.UMI, 11.COT, 12.Cir. Vascular,13.Cir. general,14.Otros).

Origen(16) \_\_\_\_\_ (1.Comunitario, 2. Nosocomial, 3. Nosousial, 4.UDVP) Nosohusial \_\_\_\_\_ (1.Ingreso previo, 2.Tto ev, 3.HD, 4.QT<30d)

### FACTORES PREDISPONENTES:

Enf. Base(18) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No).

Infec. Catéter(31) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Tipo \_\_\_\_\_ (1.Central, 2.Periférico,

3.Dispositivo IV)

Fecha de infección \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

EPOC(19) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

DMID(20) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Cirrosis(21) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

VIH(22) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

IRC sin HD(23) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

IRC en HD(24) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Neoplasia(25) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Otras(26) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Tto inmunosupresor(29) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

UDVP(30) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Indice de comorbilidad de Charlson(28)(no ajustado por edad) \_\_\_\_\_

Cirugía cardiaca previa(36) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Manipulación(32) \_\_\_\_\_ (1.Si,2.No) Endocarditis previa(37) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No).

ORL(33) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Digestiva(34)\_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Urológica(35)\_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**CARDIOPATIA PREVIA****Cardiopatía congénita** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (CIV, CIA, MHO/estenosis subaórtica, bicúspide, cardiopatía congénita reparada, otras (especificar))**Valvulopatía** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Reumática, Degenerativa, Prolapso, CAM).**Prótesis /cir cardíaca** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Aórtica, Mitral, Tricúspide, Pulmonar, Ross, Plastia mitral, Plastia aórtica, otras (c.cong, miectomia...y especificar))**TIPO Y LOCALIZACIÓN:****Tipo endocarditis (40):** \_\_\_\_\_ (1.Nativa, 2.Potesica)**Tipo y localización** \_\_\_\_\_ (Izquierda nativa: 1.Mitral, 2.Aórtica; Izquierda protésica: 3.Mitral, 4.Aórtica)**Localización valvular (42)** \_\_\_\_\_ (1.Ao, 2.Mitral, 3.Tricúspide, 4.Varias válvulas afectadas (5-6-7), 8. Pulmonar.9.Otros (especificar))**El precoz(53)**(< 1 año cirugía) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)**El tardía(53)** \_\_\_\_\_ (1.No, 2.Si)**CLINICA:****Motivo de consulta(44)** \_\_\_\_\_ (1.Fiebre, 2. Sd. constitucional, 3.ICTUS, 4.IC, 5. Artritis, 6.HC + 7.Otros, 8.IAM).**Duración fiebre (semanas)(45)** \_\_\_\_\_**ANALÍTICA**Leucocitos(47)\_\_\_\_\_ Hb(g/dl)(46)\_\_\_\_\_ VSG(49)\_\_\_\_\_  
PCR(48)\_\_\_\_\_

Acl create(MDRD)\_\_\_\_\_ pro-BNP\_\_\_\_\_ Troponina I\_\_\_\_\_

**ETIOLOGÍA:**

**Etiolog. Conocida(55)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No).

**Género(56)** \_\_\_\_\_ (1.Staphylococcus, 2.Streptococcus, 3.BGN, 4.desconocida, 5.Otros, 6.Brucella, 7.Bacterias IC, 8.Hongos)

**Etiología(57)** \_\_\_\_\_ (0.Desconocido, 1.S. aureus, 2.S. epidermidis, 3.S. virians, 4.Enterococo, 5. E. Coll, 6. S. Bovis, 7.S. constellatus, 8.S. pyogenes, 9.S. agalactiae, 10.Haemophilus aphrophilus, 11.S. mutans, 12.S. mitis, 13.S.oralis, 14.S. sanguis, 15.MARSA, 16.Corynebacterium 17.S. pneumonia 18.S. milleri, 19.Klebsiella pneumoniae, 20.Salmonella enteritidis, 21.Erisipelotrix rusiopataeae, 22.K. pneumoniae+S. epidermidis, 23.S. aureus+Citrobacter, 24.Candida parapsiosis, 25.Cardiobacterium hominis, 26.S. lugdunensis 27.S schleiferi, 28.S. salivarius, 29.S dysagalactiae)

**CMI peni(58)** \_\_\_\_\_ (1.<0,1, 2.0,1-0,5, 3.0,5-2, 4.≥4)

**CMI cef(59)** \_\_\_\_\_ (1.<1, 2.1, 3.≥2)

**BLEA(60)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No).

**MARSA(61)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No).

**ATB**

**previo(62)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No).

**DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO:**

**Ecocardio diagnóstico (63)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No, 3. No realizado)

**Primer ETT diagnóstico (64)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No, 3. No realizado) **Calidad ETT** -----(1.Buena2.

Aceptable3.Mala) **Primer ETE diagnóstico(65)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No, 3. No realizado)

**Tiempo en días a eco diagnóstico** \_\_\_\_\_

**Indicación ETE inicial** \_\_\_\_\_ (1.ETT+ sospecha alta, 2.Prótesis, 3.Completar estudio/valorar complic locales, 4.ETT mala calidad, 5.Complic clínicas evolutivas)

**Complicaciones evolutivas por ECO** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Aparicion absceso, Progresion grado valvulopatía, Aumento tamaño de vegetación, Perforacion valvular, Fistula, Disminucion FE)

**HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS:**

**Insuficiencia valvular** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Aórtica, Mitral, Tricuspide, Pulmonar)

**Grado regurgitación (73)** \_\_\_\_\_ (1.leve, 2.moderada, 3.severa, 4. Masiva)  
 \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**Estenosis valvular**

**Vegetación** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Aórtica, Mitral, Tricúspide, Pulmonar, Cable MCP, Mural, Catéter central, Otras (especificar)).

**Nº vegetaciones (66)** \_\_\_\_\_  
**mm(67)** \_\_\_\_\_

**Tamaño veget / máximo de la más grande en**

**Complicaciones locales por eco (74)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (3.Fístula,1 y 2. Abceso/aneurisma micótico, 4.Rotura valvular, Pseudoaneurisma, 5.Dehiscencia protésica, 6 a 11. Varios)

**FE** \_\_\_\_\_

**PAP** \_\_\_\_\_

**COMPLICACIONES CLÍNICAS:**

**Complicaciones(75)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Insuf. Valvular(76) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

ICC(77) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

BAV(79) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Shock(80) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Embol. Pulmon(81) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Embol. Sistemico(82) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

ICTUS(84) \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

Insuf. Renal \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**TRATAMIENTO MÉDICO:**

**Tto médico(88)**\_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)                      **Semanas**                      **tto**                      **medico**                      **en**  
**total(89)**\_\_\_\_\_

**Duración tras IQ(90)**\_\_\_\_\_ (semanas)

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA FASE ACTIVA:**

**Cirugía(91)**\_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)                      **EUROSCORE I** \_\_\_\_\_ %

**EURSCORE II** \_\_\_\_\_

**Indicación quirúrgica(92)**\_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)                      **Retraso**                      **a**                      **cirugía**                      **(días**                      **dsd**  
**diagnóstico)(98)**\_\_\_\_\_

**Motivo indicación cir(93)**\_\_\_\_\_ (0.No indicación, 1.Insuf. valvular grave, 3.Embolismos, 4 a 6.Complic locales por eco, 7.Fiebre persistente, Veg. grande, 8.M.O. agresivo, 11.ICC)

**Causa no IQ(94)**\_\_\_\_\_ (1.Exitus previo, 2.Riesgo quirúrgico, 3.Rechazo paciente, 4.ICTUS, 5.Otros)

**Tiempo a cirugía (días)**\_\_\_\_\_ (1.Emergente (<24h), 2.Urgente (días), 3.Electiva (1-2sem tras tto atb))

**Tipo cirugía (95)**\_\_\_\_\_ (2.Prótesis biológica, 1.Prótesis mecánica, 4, 8 y 9.Plastia mitral, 7.Homoinjerto, 3 y 11. Ross)

**Hallazgos quir sugestivos de EI** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)  
 2.No)

**Retirada MCP(96)**\_\_\_\_\_ (1.Si,

**Correlación eco-cir** \_\_\_\_\_ (1.total, 2.parcial, 3.no:especificar)

**EVOLUCIÓN:**

**Evolución (99)** \_\_\_\_\_ (1. Curación, 2. Exitus rel., 3. Exitus no rel., 4. Recidiva o reinfección, 5. Recaída)

**Exitus(100)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**Dias tto hasta exitus(101)** \_\_\_\_\_

## HOJA DE RECOGIDA DE VISITA

**VISITA: 1mes /3 meses/6 meses/1 año/2 años/ 3 años /4 años /5 años**

**Acude** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**Causa no visita** \_\_\_\_\_ (1.muerte, 2.perdida)

### DATOS CLÍNICOS:

**Reaparicion fiebre** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**ICC/CF** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)/(1.I, 2.II, 3. III, 4.IV).

**Cirugía en seguimiento** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)(1.Insuf. valvular grave, 2.Progresión valvulopatía previa, 3.Bajada FE  
4.Aparicion de complicaciones locales por eco 5. ICC)

### HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

**Insuficiencia valvular** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Aórtica, Mitral, Tricuspide, Pulmonar)

**Grado regurgitación (73)** \_\_\_\_\_ (1.leve, 2.moderada, 3.severa, 4. Masiva)  
\_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

**Estenosis valvular**

**Vegetación** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (Aórtica, Mitral, Tricúspide, Pulmonar, Cable MCP, Mural, Catéter central, Otras (especificar)).

**Nº vegetaciones (66)** \_\_\_\_\_  
**mm(67)** \_\_\_\_\_

**Tamaño veget / máximo de la más grande en**

**Complicaciones locales por eco (74)** \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No) (3.Fístula,1 y 2. Abceso/aneurisma micótico, 4.Rotura valvular, Pseudoaneurisma, 5.Dehiscencia protésica, 6 a 11. Varios).



FE \_\_\_\_\_

PAP \_\_\_\_\_

**CONTROL MICROBIOLÓGICO:**

A las 48 h de iniciado tto Atb \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)      Resultado \_\_\_\_\_ (1.positivo, 2.negativo)

A los 7 días de iniciado tto Atb \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)      Resultado \_\_\_\_\_ (1.positivo, 2.negativo)

A las 24-48h de acabado tto Atb \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)      Resultado \_\_\_\_\_ (1.positivo, 2.negativo)

Al mes de acabar tto Atb \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)      Resultado \_\_\_\_\_ (1.positivo, 2.negativo)

Si fiebre una vez acabado tto Atb \_\_\_\_\_ (1.Si, 2.No)

- Fecha \_\_\_\_\_
- Resultado \_\_\_\_\_ (1.positivo, 2.negativo)

**FECHA ÚLTOMO SEGUIMIENTO :** \_\_\_\_\_

## DEFINICIONES

### DATOS DE FILIACIÓN:

**Procedencia:** Hospital de procedencia si el paciente es trasladado desde otro centro.

**Servicio ingreso:** Servicio donde ingresa el paciente.

**Origen:** 1. Comunitario (El adquirida en la comunidad), 2. Nosocomial (Paciente hospitalizado que inician la clínica tras 48 horas del ingreso hospitalario), 3. Nosohusial (Signos y síntomas de EI que se inician tras 48 horas de realizado un procedimiento invasivo en pacientes con un estrecho contacto hospitalario, como tratamiento endovenoso, hemodiálisis o quimioterapia 30 días antes; pacientes con antecedentes de ingreso en los 90 días previos), 4. UDVP si es usuario a drogas por vía parenteral en activo.

**Diagnóstico de endocarditis infecciosa:** Seguro según los criterios de Dukes modificados o guías ESC desde 2015.

**TABLA 11. Criterios Duke modificados para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa**

#### Criterios de gran importancia

##### Hemocultivos positivos para la EI:

Microorganismos típicos que encajan con la EI de dos hemocultivos independientes:

*Streptococcus viridans*, *S. bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o

Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal

o

Microorganismos que encajan con la EI con hemocultivos persistentemente positivos:

Al menos dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos > 12 h o

Tres o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes (con la primera y la última muestra tomadas a intervalos de al menos 1 h)

o

Hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetii* o fase I IgG anticuerpo > 1:800

##### Evidencia de afección endocárdica

Ecocardiografía positiva para EI

Vegetación; absceso; nueva dehiscencia parcial de válvula protésica

Nueva regurgitación valvular

#### Criterios de poca importancia

Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos por inyección

Fiebre: temperatura > 38 °C

Fenómeno vascular: émbolo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway

Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide

Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio importante o evidencia serológica de infección activa con organismo que encaja con la EI

#### El diagnóstico de EI es definitivo en presencia de

2 criterios de gran importancia, o

1 criterio de gran importancia y 3 de poca importancia, o

5 criterios de poca importancia

#### El diagnóstico de EI es posible en presencia de

1 criterio de gran importancia y 1 de poca importancia, o

3 criterios de poca importancia

Adaptada de Li et al<sup>24</sup>.

### FACTORES PREDISPONENTES:

**Enfermedad de base:** Si el paciente tiene una o más de las siguientes enfermedades: EPOC (diagnosticado mediante PFR), DM (tratamiento), Cirrosis (diagnosticada mediante criterios clínicos y ecográficos), infección por VIH, IRC en hemodiálisis o no, neoplasia activa, esté recibiendo tratamiento inmunosupresor o sea UDVP en activo.

**Infección de catéter:** durante el ingreso y relacionado con el proceso de EI. Describir el tipo de catéter (central : vía larga; periférico: vía corta; dispositivo endovenoso: MCP o DAI). Anotar la fecha en que se diagnostica la infección mediante cultivo de la punta del catéter confirmado o en la que se inicia clínica de enrojecimiento del punto de inserción del catéter.

**Charlson:** índice de Charlson para medir la comorbilidad.

Patología	Puntuación
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con daño de órganos diana	2
Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
Enfermedad hepática moderada-severa	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

**Manipulación:** Pacientes que afirman que se les ha realizado alguna manipulación previa al inicio de la clínica de tipo :

-Dental: manipulación de la mucosa gingival o región peridental o perforación de la mucosa bucal.

-Respiratoria: pacientes a los que se les realiza algún tipo de procedimiento invasivo del tracto respiratorio

para tratar una infección establecida (p.ej. drenar absceso,...).

-Gastrointestinal: procedimiento sobre el tracto gastrointestinal (intervención, endoscopia,...)

-Urogenital: procedimiento sobre el tracto urogenital.

-Dermatológica: procedimiento que implique manipulación de proceso infeccioso sobre la piel.

-Piercing o tatuaje.

**Cirugía cardíaca previa:** si el paciente ha sido intervenido mediante algún tipo de cirugía cardíaca de forma previa.

**Endocarditis previa:** paciente diagnosticado previamente de endocarditis infecciosa.

## CARDIOPATIA PREVIA

**Cardiopatía congénita:** CIV, CIA, MHO/estenosis subaórtica, bicúspide, cardiopatía congénita reparada, otras (especificar)

**Valvulopatía:** Reumática, Degenerativa, Prolapso, CAM.

**Prótesis /cir cardíaca:** Prótesis Aórtica, Mitral, Tricúspídea, Pulmonar, Ross, Plastia mitral, Plastia aórtica. Otras (miectomía, correc. C. Congénita)

## TIPO Y LOCALIZACIÓN:

**Tipo endocarditis:** Nativa/Protésica.

**Tipo y localización:** Izquierda nativa: 1.Mitral, 2.Aórtica; Izquierda protésica: 3.Mitral, 4.Aórtica;

**Localización valvular:** 1.Ao, 2.Mitral, 3.Pulmonar, 4.Tricúspide.5. Otros (especificar)

**El precoz:** Transcurrido menos de un año de la cirugía.

**El tardía:** Transcurrido más de un año de la cirugía.

## CLINICA:

**Motivo de consulta:** Motivo que hace al paciente consultar en el servicio de Urgencias: fiebre, síndrome constitucional, ICTUS, insuficiencia cardíaca, artritis, hemocultivos positivos, IAM u otros.

**Duración fiebre:** en semanas.

**Datos analíticos al ingreso:** recuento de leucocitos por litro, hemoglobina en gr/dl, VSG en mm y PCR en mg/l, pro-BNP, acl. Creatinina al ingreso en ml/min y determinación de troponinas al ingreso en ng/ml.

## ETIOLOGÍA:

**Etiolog. Conocida:** Si se conoce el microorganismo causante del proceso infeccioso.

**Género:** a que familia pertenece el microorganismo causante del proceso.

**Etiología:** cuál es el microorganismo causante del proceso.

**CMI peni:** concentración mínima inhibitoria de la penicilina para este microorganismo.

**CMI cef:** concentración mínima inhibitoria de la cefalosporina para este microorganismo.

**BLEA:** si se trata de un enterococo productor de bctalactamasa de espectro ampliado.

**MARSA:** si se trata de un *St. aureus* resistente a la meticilina.

**ATB previo:** si había recibido antibióticos de forma previa.

## DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO:

**Ecocardio diagnóstico:** Si el ecocardio es diagnóstico de endocarditis.

**Primer ETT diagnóstico:** Si el primer ETT realizado es diagnóstico. Calidad del estudio.

**Primer ETE diagnóstico:** Si el primer ETE realizado es diagnóstico.

**Tiempo en días a eco diagnóstico:** tiempo transcurrido en días hasta realizado el ECO diagnóstico.

**Indicación ETE inicial:** ETT negativo pero sospecha alta; portador de prótesis; completar estudio/valorar complicaciones locales; ETT mala calidad; Complicaciones clínicas evolutivas)

**Complicaciones evolutivas por ECO:** Si existen complicaciones ecocardiográfica en la evolución del proceso y cuales son: Aparición absceso, Progresión grado valvulopatía (de ligera-moderada a severa), Aumento tamaño de vegetación, Perforación valvular, Fístula, Disminución FE (normal-ligera-moderada-severa disfunción VI disminución de al menos un grado).

## HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

**Insuficiencia valvular :** si el paciente tiene insuficiencia valvular relacionada con la localización de la endocarditis y localización.

**Grado regurgitación:** Grado de regurgitación valvular: leve, moderado, severo o masivo.

**Estenosis valvular :** si el paciente tiene estenosis valvular relacionada con la localización de la endocarditis.

**Vegetación:** si el paciente tiene vegetaciones y localización. (Aórtica, Mitral, Tricúspide, Pulmonar, Cable MCP, Mural, Catéter central, Otras (especificar)).

**Nº vegetaciones:** número máximo de vegetaciones durante el proceso.

**Tamaño veget / máximo de la más grande en mm:** tamaño máximo de la vegetación mayor durante el proceso.

**Complicaciones locales por eco :** Si existen complicaciones locales en el ecocardio y cuales són. Fístula (si hay comunicación entre dos cavidades), Absceso/aneurisma micótico (cavidad perivalvular con contenido necrotico-puroloento ecodensa o ecolucida,si comunica con alguna cavidad –entral flujo es aneursma micotico), Rotura valvular, Pseudoaneurisma o Dehiscencia protésica (fuga periprotésica localizada por ETT/ETE aunque no exista bamboleo de la prótesis).

**FE:** cuál es la fracción de eyección, será el valor más bajo durante el proceso.

**PAP:** cual es la PAP, será el valor más elevado durante el proceso.

## COMPLICACIONES CLÍNICAS:

**Complicaciones:** si el paciente presenta en la evolución al menos una de las siguientes complicaciones clínicas: Insuficiencia valvular; Insuficiencia cardiaca congestiva; BAV (cualquier grado de bloqueo auriculo ventricular); Shock(séptico o cardiogénico); ; Embolismo Sistémicos; ICTUS (isquemico o hemorragico) u otra complicación neurológica relacionada con la EII ; insuficiencia renal (empeoramiento si ya existente o aparición durante la evolucion de la endocarditis).

## TRATAMIENTO MÉDICO:

**Tto médico:** si el paciente ha realizado tratamiento antibiótico.

**Semanas tto medico en total:** semanas en total de duración del tratamiento antibiótico.

**Duración tras IQ:** semanas en total de duración del tratamiento antibiótico tras la intervención.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA FASE ACTIVA:

**Cirugía:** si se realiza o no cirugía.

**EUROSCORE:** valor calculado del EUROSCORE(el euroscore logístico I) y EUROSCORE II

**Indicación quirúrgica:** si el paciente tiene indicación quirúrgica, y cuál es el motivo (Insuf. valvular grave, Embolismos previo (vegetación grande +embolia previa), Complicaciones locales por eco, Fiebre persistente (fiebre persistente o HC+ >1 semana a pesar de tto ATB correcto cuando se han excluido abscesos extracardiacos u otras causas de fiebre), Vegetación grande (estaria indicado cirugía como IIb si >15 mm o >10 mm con embolia a pesar de tto ATB optimo), Microorganismo

agresivo (hongos o microorganismos multirresistentes), ICC al ingreso o como complicación evolutiva

**Retraso a cirugía (días dsd diagnóstico):** días que transcurren desde diagnóstico hasta cirugía.

**Causa no IQ :** Exitus previo, Riesgo quirúrgico, Rechazo paciente, ICTUS, Otros.

**Tiempo a cirugía (días):** emergente (primeras 24 horas), urgente (en 2-3 días) , electiva (1-2 semanas desde inicio del tratamiento antibiótico).

**Tipo cirugía :** Prótesis biológica, Prótesis mecánica, Plastia mitral, Homoinjerto, Ross.

**Hallazgos quir sugestivos de EI:** si durante la intervención hay hallazgos sugestivos de EI.

**Correlación eco-cir:** si existe correlación total, parcial o no existe correlación entre la ecografía y la cirugía.

## EVOLUCIÓN:

**Evolución:** Si el paciente cura, es exitus relacionado con el proceso, si es exitus pero este no está relacionado con el proceso, si existe una recidiva de la endocarditis o si hay una recaída con el mismo microorganismo.

**Exitus:** si el paciente es éxitus o no. **Fecha exitus:**

**Fecha ultimo seguimiento :** fecha ultimo control (incluido historia electrónica)

**Dias tto hasta exitus:** Duración del tratamiento antibiótico hasta el éxitus.

**Recurrencia:**

-**Recaída:** Repetición del episodio de EI por el mismo microorganismo < 6 meses tras el episodio inicial.

-**Reinfección o recidiva:**

-Infección por un microorganismo diferente.

-Infección por el mismo microorganismo > 6 meses tras el episodio inicial de EI

## 11.3 Formulario de recogida de datos del segundo trabajo

### **RECOGIDA DE DATOS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESIVO EN PACIENTES DESESTIMADOS PARA CIRUGIA EN LA FASE AGUDA DE LA ENDOCARDITIS**

#### **1.DATOS FILIACIÓN**

- HOSPITAL RECOGIDA: HGTIP/HVH/H.Bellvitge/H. Sant pau/H.Vigo
- NUMERO DE ORDEN
- NHC
- FECHA DE NACIMIENTO
- EDAD (C)
- SEXO
- FECHA INGRESO OTRO CENTRO
- FECHA INGRESO CENTRO REFERENCIA
- FECHA PRIMER DIA TTO ATB DIRIGIDO
- FECHA DE ALTA HOSPITALARIA
- FECHA ALTA UHAD
- PROCEDENCIA(para los que vienen de otros centros)
  - Hospital referencia
  - otros
- SERVICIO DE INGRESO(abierto)

#### **2. ADQUISICION/COMORBILIDAD**

- ADQUISICION: Comunidad/nosocomial/nosohusial)
- INDICE DE CHARLSON
- EPOC(si/no)
- Diabetes(si/no)
- Hepatopatía(si/no)
- VIH(si/no)
- IRC sin HD(si/no)
- IRC con HD(si /no)
- Neoplasia (neoplasia en tto : si/no)
- Inmunosupresion(si/no)
- Tipo inmunosupresión(corticoides, fármacos biológicos, quimioterapia))
- ADVP

#### **3. TIPO ENDOCARDITIS**

- Cirugía cardiaca previa (sí/no)
- Número de esternotomías previas
- Endocarditis previa (sí/no)
- Prótesis o cirugía previa(prótesis aortica/prótesis mitral/aortica +mitral/prótesis tricúspide/prótesis pulmonar/Cirugía de Ross/plastia mitral/plastia aortica/Bentall/otros )
- Tipo endocarditis (izda nativa/izda protésica/derecha/relacionada con dispositivo)
- TAVI(si/no)
- Localización valvular(aortica /mitral/tricúspide/pulmonar/MCP o DAI/otros/varias)
- Endocarditis protésica precoz(si/no)



#### 4. FORMA PRESENTACIÓN/ETIOLOGIA/IMAGEN

##### **Clinica:**

- Tiempo aproximado evolución clínica (en semanas)
- ICC(si/no)
- BAV(si/no)
- Shock(si/no)
- Embolismo sistémico (si/no)
- Embolia pulmonar (si/no)
- Complicación neurológica (si/no)
- Tipo de complicación neurológica(ictus isquémico/ictus hemorrágico/meningoencefalitis/otras)
- Insuficiencia renal durante episodio(si/no)
- Espondilodiscitis (si/no)

##### **Laboratorio:** -PCR (al diagnostico)

- Hb al diagnostico.
- Filtrado glomerular.

##### **Microbiología**

- Subtipo microorganismo(Str grupo viridans/SCN/S. aureus/ Enterococcus spp./ otros/HC negativos)
- Microorganismo (campo abierto)
- Fecha primer hemocultivo positivo
- Fecha del último hemocultivo positivo
- Fecha del primer hemocultivo negativo

##### **Pruebas de imagen:**

- ETE (si/no)
- Vegetación (si /no)
- Numero vegetaciones
- Localización(aortica/mitral/tricúspide/pulmonar/MCP/varias/otras)
- Tamaño en mm de la vegetación(la de vegetación más grande)
- Complicación local por eco(si /no)
- Tipo complicación(absceso o aneurisma micótico/fístula/rotura valvular/dehiscencia/pseudoaneurisma/varias)
- Regurgitación valvular (si/no)
- Grado de regurgitación valvular (leve/moderada/severa /masiva)
- PET-TC (si/no)
- Complicación local por PET-TC(si/no)
- Descripción del PET

#### 5. TRATAMIENTO

- Indicación cirugía**(Insuficiencia cardiaca /Infección incontrolada /prevención embolias/protésica precoz)

- En caso Insuficiencia cardiaca :
  - I.valvular grave con EAP o shock
  - Insuficiencia valvular grave con ICC
  - I.valvular grave +signos mala tolerancia eco
- En caso Infección incontrolada
  - Complicación local
  - Hongos o miccoorganismos multiessitentes
  - Hemocultivos persistentemente positivos
- En caso prevención embolias
  - Vegetación >10mm con embolismos pese tto atb adecuado.
  - veg >10 mm +I. valvular o estenosis grave
  - Vegetación >30 mm aislada
  - veg >15 mm con válvula reparable sin otra indicación de cirugía
- Causa no cirugía**(riesgo quirúrgico excesivo/complicación neurológica/rechazo del paciente/otras)
- En caso de riesgo quirúrgico excesivo u otros especificar (campo abierto)
- Euroscore I(logístico)
- Euroscore II(logístico)
- Semanas tratamiento e.v (número de semanas que se hace tratamiento atb e e.v)
- Fecha final de tratamiento ATB e.v
- UHAD u H. Dia(si hace tto e.v domiciliario)(si/no)
- Tipo tto supresivo oral y dosis(campo abierto)
- Fecha inicio tto atb oral
- Fecha fin tto atb oral
- Tiempo tto establecido tto ATB supresivo (definido en meses/indefinido de por vida)
- Si definido previamente duración tto en meses
- ¿Se retira el tratamiento antibiótico supresor antes del tiempo definido? (si/no)
- ¿Por qué motivo se retira?(I. Renal/intolerancia digestiva/infecciones oportunistas/curación /HC negativos / PET TC negativo)
- Positivización de HC durante el seguimiento (si/no)
- Observacion(campo abierto)

## 6.EVOLUCION

- Fecha de último seguimiento
- Recurrencia (si/no)
- Tipo recurrencia (recidiva/ reinfección)
- Fecha recurrencia
- Exitus durante el seguimiento(si/no)
- Exitus relacionado con endocarditis (si/no)
- Cirugía en seguimiento(si/no).
- Motivo y hallazgos(abierto)
- PET-TC en seguimiento(si /no).
- FECHA PET seguimiento
- Descripción(abierto)

## 11.4. Publicaciones relacionadas con la tesis doctoral

### 11.4.1. Short-and long-term mortality of surgery-indicated not undergoing surgery left-side infective endocarditis patients (Revista Española de Cardiología 2020)

Vallejo Camazon N, Cediel G, Nuñez Aragón R, Mateu L et al. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Sep;73(9):734-740. doi: 10.1016/j.rec.2019.09.011. Epub 2019 Nov 22.

Rev Esp Cardiol. 2020;73(9):734-740

Artículo original

#### Mortalidad a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda



Nuria Vallejo Camazón<sup>a,b</sup>, Germán Cediel<sup>a</sup>, Raquel Núñez Aragón<sup>c</sup>, Lourdes Mateu<sup>c</sup>, Cinta Llibre<sup>a</sup>, Nieves Sopena<sup>c</sup>, Francisco Gual<sup>a</sup>, Elena Ferrer<sup>a</sup>, María Dolores Quesada<sup>d</sup>, Elisabeth Berastegui<sup>a</sup>, Albert Teis<sup>a</sup>, Jorge López Ayerbe<sup>a</sup>, Gladys Juncà<sup>a</sup>, Ainhoa Vivero<sup>c</sup>, Christian Muñoz Guijosa<sup>a</sup>, Lluïsa Pedro-Botet<sup>b,c</sup> y Antoni Bayés-Genís<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2019

Aceptado el 19 de septiembre de 2019

On-line el 3 de febrero de 2020

#### Palabras clave:

Endocarditis infecciosa  
Intervención quirúrgica  
Mortalidad

#### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** En endocarditis infecciosa (EI), la decisión quirúrgica es difícil. Un alto porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica no son intervenidos. El objetivo fue evaluar el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica, comparando los que se sometieron a cirugía con los que no lo hicieron.

**Métodos:** Se incluyeron 271 pacientes con EI izquierda e indicación quirúrgica tratados en el centro desde 2003 a 2018. Ochenta y tres pacientes (31%) no fueron finalmente operados. El objetivo primario fue la mortalidad a 60 días y el secundario desde el día 61 a los 3 años de seguimiento. Se realizó regresión de Cox multivariable y emparejamiento por puntuación de propensión.

**Resultados:** A los 60 días, 40 (21,3%) pacientes operados y 53 (63,9%) pacientes no intervenidos fallecieron ( $p < 0,001$ ). El riesgo de mortalidad a 60 días fue superior en los pacientes no intervenidos (HR = 3,59; IC95%, 2,16-5,96;  $p < 0,001$ ). La ausencia de diagnóstico microbiológico, la insuficiencia cardíaca, el shock y el bloqueo auriculoventricular fueron otros predictores independientes del objetivo primario. Del día 61 a los 3 años del seguimiento no hubo diferencias significativas del riesgo de muerte entre el grupo operado y los no intervenidos (HR = 1,89; IC95%, 0,68-5,19;  $p = 0,220$ ). Las variables independientes asociadas con el objetivo secundario fueron los antecedentes de EI, diabetes mellitus y el índice de Charlson. Los resultados fueron consistentes tras el emparejamiento por puntuación de propensión.

**Conclusiones:** Dos tercios de los pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos fallecieron antes de 60 días. Entre los supervivientes, la mortalidad a largo plazo depende más de factores relacionados con comorbilidad previa que del tratamiento recibido durante el ingreso.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.LU. Todos los derechos reservados.

#### Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication

#### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** In infective endocarditis (IE), decisions on surgical interventions are challenging and a high percentage of patients with surgical indication do not undergo these procedures. This study aimed to evaluate the short- and long-term prognosis of patients with surgical indication, comparing those who underwent surgery with those who did not.

**Methods:** We included 271 patients with left-sided IE treated at our institution from 2003 to 2018 and with an indication for surgery. There were 83 (31%) surgery-indicated not undergoing surgery patients with left-sided infective endocarditis (SINUS-LSIE). The primary outcome was all-cause death by day 60 and the secondary outcome was all-cause death from day 61 to 3 years of follow-up. Multivariable Cox regression and propensity score matching were used for the analysis.

**Results:** At the 60-day follow-up, 40 (21.3%) surgically-treated patients and 53 (63.9%) SINUS-LSIE patients died ( $P < .001$ ). Risk of 60-day mortality was higher in SINUS-LSIE patients (HR, 3.59; 95%CI, 2.16-5.96;  $P < .001$ ). Other independent predictors of the primary endpoint were unknown etiology, heart failure, atrioventricular block, and shock. From day 61 to the 3-year follow-up, there were no significant differences in the risk of death between surgically-treated and SINUS-LSIE patients (HR, 1.89; 95%CI,

#### Keywords:

Infective endocarditis  
Surgical intervention  
Mortality

\* Autor para correspondencia: Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.  
Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

0.68-5.19;  $P = .220$ ). Results were consistent after propensity score matching. Independent variables associated with the secondary endpoint were previous IE, diabetes mellitus, and Charlson index.

**Conclusions:** Two-thirds of SINUS-LSIE patients died within 60 days. Among survivors, the long-term mortality depends more on host conditions than on the treatment received during admission.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

El: endocarditis infecciosa  
 EII: endocarditis infecciosa izquierda  
 IQNO-EII: pacientes con EII e indicación quirúrgica no operados  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

## INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad grave, impredecible y compleja de grandes morbilidad y mortalidad (20-30%) a pesar de los recientes avances introducidos en las estrategias diagnósticas y terapéuticas<sup>1-4</sup>. La epidemiología de la endocarditis infecciosa izquierda (EII) ha cambiado<sup>5-9</sup> en los pacientes ingresados que presentan múltiples comorbilidades. La cirugía cardiaca es un tratamiento bien establecido para la EI, que resulta necesario en aproximadamente la mitad de los pacientes a causa de complicaciones graves<sup>10-12</sup>. Durante la fase activa, la cirugía se asocia con un riesgo significativo y resulta difícil determinar si debe practicarse o no y el momento adecuado para hacerlo. En estudios recientes se ha demostrado que se opera a menos del 50% del total de pacientes con EII e indicación quirúrgica tras la evaluación de su riesgo perioperatorio<sup>13-15</sup>. Las puntuaciones de riesgo quirúrgico clásicas (STS/EuroSCORE) no son exactas en el caso de la EI, y se están examinando nuevas puntuaciones para evaluarlo<sup>16-18</sup>. La identificación de factores de riesgo específicos es imprescindible en esta enfermedad, en la que la cirugía implica un riesgo que no es desdeñable.

Hay poca información sobre las características clínicas y los resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con EII e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII). Varios estudios<sup>13,19,20</sup> han comparado a pacientes tratados quirúrgicamente con pacientes no operados. Se presume que la mortalidad hospitalaria de los IQNO-EII es alta; sin embargo, esto no se ha examinado prospectivamente de manera rigurosa. Además, son inciertos los resultados en los pacientes que sobreviven a la hospitalización y son objeto de un seguimiento estricto por un equipo multidisciplinario. En consecuencia, el presente estudio de una cohorte contemporánea de pacientes con EII se diseñó para evaluar el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes con indicaciones quirúrgicas según la guía de práctica clínica vigente<sup>21</sup> comparando a los que fueron operados con los que no.

## MÉTODOS

### Diseño y población del estudio

Este estudio de cohorte prospectivo, observacional y de pacientes consecutivos se llevó a cabo en el Hospital Germans Trias i Pujol, un hospital de asistencia terciaria de 650 camas que presta asistencia a una población de ~850.000 habitantes. El centro dispone de un equipo multidisciplinario de endocarditis (creado en 2009) del que forman parte especialistas en cardiología, enfermedades infecciosas, medicina interna, neurología, microbiología, diagnóstico por imagen cardiaca y cirugía cardiaca. El equipo multidisciplinario de EI celebra reuniones de manera regular para examinar y evaluar las estrategias terapéuticas para los pacientes con EI. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes adultos (edad  $\geq 18$  años) consecutivos con un

diagnóstico definitivo de EII (criterios de Duke modificados o criterios modificados de la ESC desde 2015) que ingresaron en nuestro centro entre enero de 2003 y marzo de 2018. Se excluyó a los pacientes con EI derecha o relacionada con dispositivos cardiacos. De los pacientes que ingresaron en más de una ocasión por una EII durante el periodo de estudio, se registró solo el primer episodio de ingreso.

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, diagnósticos (parámetros de diagnóstico por la imagen, microbiológicos y analíticos) y datos de seguimiento a partir de las historias clínicas de los pacientes mediante formularios de notificación estandarizados. La endocarditis asociada con la asistencia sanitaria se definió como una EI aparecida más de 48 h después de un ingreso hospitalario o una EI contraída como resultado de una intervención invasiva practicada en las 8 semanas previas a la aparición de los signos o síntomas o diagnosticada en las primeras 48 h siguientes al ingreso de los pacientes con un amplio contacto extrahospitalario con el sistema de asistencia sanitaria (tratamiento intravenoso o hemodiálisis)<sup>22</sup>. Se utilizó el índice de Charlson<sup>23</sup> al ingreso para estratificar la comorbilidad general. La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) se determinó con el método de la *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*. La enfermedad renal moderada o grave se define por una TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al ingreso. La cirugía se definió como el reemplazo o la reparación de la válvula afectada durante la hospitalización índice. Las indicaciones para la cirugía se validaron prospectivamente durante el episodio índice por el equipo multidisciplinario de endocarditis e incluyeron las siguientes: insuficiencia cardiaca, evento embólico, bacteriemia persistente, complicaciones locales/paravalvulares, insuficiencia valvular aguda grave, tamaño de las vegetaciones, EI precoz en válvula protésica y microorganismos multirresistentes. Se registraron también las razones por las que no se realizó una intervención quirúrgica. Se incluyó en el grupo de cirugía a los pacientes que fueron dados de alta con un reingreso posterior programado para tratamiento quirúrgico durante el curso del tratamiento.

### Objetivos del estudio y seguimiento

El objetivo principal de este estudio es la mortalidad por cualquier causa hasta el día 60. El objetivo secundario es la mortalidad por cualquier causa entre el día 61 y los 3 años de seguimiento (el seguimiento se inicia el día de inicio del tratamiento antibiótico para la endocarditis). Después del alta, los supervivientes fueron objeto de un seguimiento prospectivo con visitas regulares predefinidas (a los 1, 3 y 6 meses, 1 año y 3 años) por el equipo de EI. En cada visita regular se realizó una ecocardiografía. Se contactó por teléfono con los pacientes que no acudían a alguna de las visitas regulares. Por lo demás, la información se obtuvo de la historia clínica del paciente y consultando el registro de mortalidad del gobierno regional. Este estudio se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité local de ética de investigación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona).

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje. Las variables continuas se expresan en media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según cuál sea su distribución (normal o no normal). La normalidad de la distribución se evaluó mediante gráficos C-C normales. La significación estadística en las comparaciones entre distintos grupos se determinó con la prueba de la

$\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con la prueba de la t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Se compararon las características de los pacientes tratados quirúrgicamente con las de los IQNO-EII. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados incluyendo todas las variables de la base de datos que pudieran estar asociadas con los objetivos primario y secundario.

Se elaboró un modelo de regresión de Cox multivariable con un ajuste por las variables que mostraron una asociación significativa con la variable de estudio ( $p < 0,05$ ) y otros factores de confusión. Las covariables en el modelo multivariable para la mortalidad a 60 días fueron las siguientes: edad, sexo, EI asociada con la asistencia sanitaria, etiología desconocida, recuento leucocitario, recuento de plaquetas, TFGe, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, shock, infección por *Staphylococcus aureus*, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Las covariables en el modelo multivariable para el objetivo secundario fueron: edad, sexo, EI previa, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, índice de Charlson, hemoglobina, TFGe, shock, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Teniendo en cuenta la dificultad que implica cuantificar la repercusión pronóstica de la cirugía de manera no sesgada, se realizó también un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión, con un modelo de regresión logística. La variable dependiente fue la realización de cirugía cardíaca para la EI durante la hospitalización índice y se seleccionó un total de 24 covariables (tabla 1 del material adicional). La exactitud predictiva del modelo logístico se evaluó con el área bajo la curva de características operativas del receptor (estadígrafo c), que fue 0,82.

Según la puntuación de propensión, se seleccionó a los pacientes mediante un emparejamiento en una relación 1:1 sin sustitución, utilizando el método del paciente más próximo. Se utilizó una amplitud de calibrado de 0,2 diferencias estandarizadas para el emparejamiento. Además, determinamos el equilibrio de la distribución de las características iniciales entre los 2 grupos mediante el examen de las diferencias estandarizadas absolutas. En los pacientes IQNO-EII, se utilizaron análisis de regresión de Cox para identificar las variables asociadas con la mortalidad a 60 días. Se generaron gráficos de probabilidad de supervivencia acumulada. Todas las comparaciones de la significación estadística fueron bilaterales, y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para todos los análisis se utilizó el programa STATA V.13.0 (College Station, Texas, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Características iniciales

Durante el periodo de estudio, ingresaron en nuestro centro 353 pacientes con EI, y 271 de ellos tenían indicaciones para la cirugía, por lo que se los incluyó en el análisis. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo del estudio. La mediana de seguimiento de los supervivientes fue 4,3 [2,3-8,4] años. La cohorte total incluía a 201 varones (74,2%) y la media de edad fue 64,3 años. Se observó una EI asociada con la asistencia sanitaria en el 37,3% de los pacientes y 96 (35,4%) presentaban EI en una válvula protésica. Alrededor del 50% de nuestros pacientes con EI habían sido trasladados desde otros hospitales locales. Había evidencia de administración previa de antibióticos en el 28% de los pacientes, y en el 65% de los sujetos la etiología era desconocida. En la tabla 1 se detallan las características basales de los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos (cohortes sin emparejamiento y con emparejamiento por puntuación de propensión). Se practicó una intervención quirúrgica a 188 pacientes (53%), mientras que 83 no fueron operados a pesar de que había indicaciones para ello. En los IQNO-EII fueron más frecuentes los antecedentes de EI y la EI asociada con la asistencia sanitaria y hubo más comorbilidades según el índice de Charlson que entre los pacientes tratados con una intervención quirúrgica. También presentaban mayores disfunción renal y concentraciones de proteína

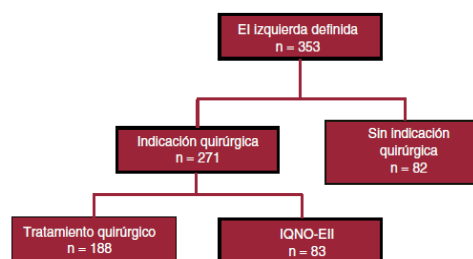


Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio. IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.

C reactiva al ingreso. No hubo diferencias entre los grupos por lo que respecta a la afección valvular cardíaca de la EI, como la insuficiencia aórtica moderada o grave de nueva aparición, la perforación valvular, los abscesos o las complicaciones paravalvulares. En los pacientes sometidos a cirugía, fue más probable una infección causada por especies de *Streptococcus*, a diferencia de lo observado en los IQNO-EII, en los que fue más frecuente la infección por *S. aureus*. Durante el ingreso, el ictus y la embolia sistémica fueron más frecuentes en los IQNO-EII. La insuficiencia valvular grave, las complicaciones locales y la insuficiencia cardíaca fueron las principales indicaciones para la cirugía cardíaca en ambos grupos (tabla 2 del material adicional). En los IQNO-EII, las principales razones para no practicar la intervención quirúrgica fueron el riesgo quirúrgico elevado (66,7%), la muerte antes de la cirugía (13,1%), el ictus (10,7%) y el rechazo del paciente (2,4%).

### Desenlaces

En el seguimiento de 60 días, fallecieron 40 pacientes sometidos a cirugía (21,3%) y 53 IQNO-EII (63,9%;  $p < 0,001$ ) (figura 2). En el seguimiento realizado desde el día 61 hasta los 3 años, fallecieron 21 operados (11,1%) y 11 IQNO-EII (13,3%;  $p = 0,624$ ). En el conjunto de pacientes con indicaciones quirúrgicas, los análisis de regresión de Cox multivariables mostraron que la etiología desconocida (hazard ratio [HR] = 2,19; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,07-4,50;  $p = 0,033$ ), ser IQNO-EII (HR = 3,59; IC95%, 2,16-5,96;  $p < 0,001$ ), la insuficiencia cardíaca (HR = 1,73; IC95%, 1,07-2,80;  $p = 0,027$ ), el bloqueo auriculoventricular (HR = 2,04; IC95%, 1,14-3,62;  $p = 0,016$ ) y el shock (HR = 1,64; IC95%, 1,01-2,69;  $p = 0,048$ ) eran factores independientes predictivos del objetivo primario del estudio (tabla 2).

Asimismo, en el modelo multivariable las variables independientes asociadas con la mortalidad por cualquier causa entre el día 61 y los 3 años de seguimiento fueron la EI previa (HR = 15,54; IC95%, 4,44-54,4;  $p < 0,001$ ), la diabetes mellitus (HR = 3,17; IC95%, 1,13-8,90;  $p = 0,028$ ) y el índice de Charlson (HR = 1,27; IC95%, 1,07-1,51;  $p = 0,007$ ), tal como se muestra en la tabla 3 del material adicional. Es de destacar que, en el seguimiento del día 61 a los 3 años, las tasas de mortalidad fueron muy similares entre los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII (figura 2), y no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte entre los 2 grupos de pacientes (HR = 1,89; IC95%, 0,68-5,19;  $p = 0,220$ ) (tabla 3). Las características de los pacientes incluidos en el análisis a largo plazo se muestran en la tabla 4 del material adicional.

### Resultados clínicos en los pacientes emparejados por puntuación de propensión

El emparejamiento por puntuación de propensión produjo 66 pares de pacientes de los 2 grupos. La distribución de la puntuación de propensión creada y las diferencias estandarizadas

**Tabla 1**  
Características demográficas, clínicas y microbiológicas iniciales de los sujetos del estudio

	Cohorte sin emparejamiento				Cohorte con emparejamiento		
	Todos (n = 271)	Cirugía (n = 188)	IQNO-EII (n = 83)	p	Cirugía (n = 66)	IQNO-EII (n = 66)	p
<i>Edad (años)</i>	64,3 ± 13,7	62,5 ± 12,8	68,4 ± 14,9	0,001	66,8 ± 11,4	68,3 ± 14,2	0,514
<i>Varones</i>	201 (74,2)	141 (75)	60 (72,3)	0,638	48 (72,7)	49 (74,3)	0,844
<i>El asociada con asistencia sanitaria</i>	101 (37,3)	59 (31,4)	42 (50,6)	0,003	31 (46,7)	33 (50)	0,728
<i>El en válvula protésica</i>	96 (35,4)	63 (33,5)	33 (39,8)	0,322	27 (40,9)	29 (43,9)	0,725
<i>Historia clínica</i>							
<i>El previa</i>	16 (6,0)	8 (4,3)	8 (9,9)	0,074	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
<i>Enfermedad coronaria</i>	48 (22,4)	29 (19,5)	19 (29,2)	0,115	15 (25,9)	16 (30,8)	0,568
<i>EPOC</i>	61 (22,5)	45 (23,9)	16 (19,3)	0,397	13 (19,7)	13 (19,7)	1,000
<i>Diabetes mellitus</i>	81 (30,0)	54 (28,9)	27 (32,5)	0,546	22 (33,3)	21 (31,8)	0,853
<i>Cáncer</i>	32 (11,8)	22 (11,7)	10 (12,1)	0,935	8 (12,1)	8 (12,1)	1,000
<i>VIH</i>	7 (2,6)	3 (1,6)	4 (4,8)	0,123	3 (4,6)	2 (3,0)	0,648
<i>Índice de Charlson</i>	2 [1-5]	2 [1-4]	4 [2-6]	<0,001	3 [1-5]	3 [2-6]	0,482
<i>Análisis de laboratorio</i>							
<i>Recuento leucocitario (×10<sup>9</sup>/l)</i>	12,2 ± 6,6	12,1 ± 6,5	12,4 ± 7,1	0,718	12,5 ± 7,5	12,5 ± 7,5	0,952
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	10,5 ± 2,2	10,5 ± 1,8	10,5 ± 2,8	0,814	10,2 ± 1,8	10,6 ± 2,9	0,393
<i>Recuento plaquetario (×10<sup>9</sup>/l)</i>	214 ± 105	226 ± 102	186 ± 106	0,003	199 ± 92	178 ± 104	0,208
<i>PCR (mg/l)</i>	86 [41-148]	82 [30-134]	101 [48-181]	0,033	85 [33-141]	116 [50-175]	0,168
<i>TFGe (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i>	58,7 ± 30,9	61,7 ± 29,4	51,8 ± 33,4	0,016	56,8 ± 31,8	52,3 ± 32,3	0,423
<i>Ecocardiografía</i>							
<i>Vegetaciones</i>	220 (82,1)	151 (81,2)	69 (84,1)	0,560	52 (78,8)	54 (81,8)	0,662
<i>Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición</i>	232 (89,6)	161 (89,9)	71 (88,8)	0,771	56 (84,9)	59 (89,4)	0,436
<i>Perforación</i>	59 (21,8)	45 (23,9)	14 (16,9)	0,194	8 (12,1)	11 (16,7)	0,457
<i>Absceso</i>	97 (35,8)	68 (36,2)	29 (34,9)	0,846	27 (40,9)	23 (34,9)	0,473
<i>Fistula</i>	1 (0,4)	1 (0,5)	0	0,506	1 (1,5)	0	0,315
<i>Dehiscencia</i>	11 (4,1)	8 (4,3)	3 (3,6)	0,805	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310
<i>FEVI (%)</i>	60,1 ± 11,5	60,7 ± 11,1	58,8 ± 12,2	0,245	59,2 ± 10,4	58,9 ± 12,5	0,909
<i>Microbiología</i>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	97 (35,8)	61 (32,5)	36 (43,4)	0,084	26 (39,4)	29 (43,9)	0,596
<i>Streptococcus spp.</i>	76 (28,0)	59 (31,4)	17 (20,5)	0,066	15 (22,7)	12 (18,2)	0,517
<i>Enterococcus spp.</i>	43 (15,9)	27 (14,4)	16 (19,3)	0,307	11 (16,7)	13 (19,7)	0,652
<i>Bacterias gramnegativas</i>	8 (3,0)	8 (4,3)	0	0,056	2 (3,0)	0	0,154
<i>Hongos</i>	5 (1,9)	2 (1,1)	3 (3,6)	0,150	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310
<i>Desconocido</i>	32 (11,8)	24 (12,8)	8 (9,6)	0,462	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
<i>Complicaciones</i>							
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	155 (60,6)	111 (63,4)	44 (54,3)	0,166	37 (56,1)	33 (50)	0,485
<i>Bloqueo AV</i>	35 (13,7)	27 (15,4)	8 (9,9)	0,229	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
<i>Shock</i>	60 (23,4)	37 (21,1)	23 (28,4)	0,203	21 (31,8)	20 (30,3)	0,851
<i>Ictus</i>	61 (22,5)	30 (16,0)	31 (37,4)	<0,001	22 (33,3)	23 (34,9)	0,854
<i>Embolización</i>	151 (58,8)	96 (54,6)	55 (67,9)	0,043	41 (62,1)	45 (68,2)	0,465
<i>EuroSCORE I (%)</i>	20 [9-39]	14 [7-28]	34 [16-54]	<0,001	25 [12-41]	28 [15-47]	0,304
<i>Resultados</i>							
<i>Mortalidad días 0 a 60</i>	93 (34,3)	40 (21,3)	53 (63,9)	<0,001	16 (24,2)	40 (60,6)	<0,001
<i>Mortalidad de 61 días a 3 años</i>	32 (11,8)	21 (11,1)	11 (13,3)	0,624	11 (16,7)	8 (12,1)	0,457

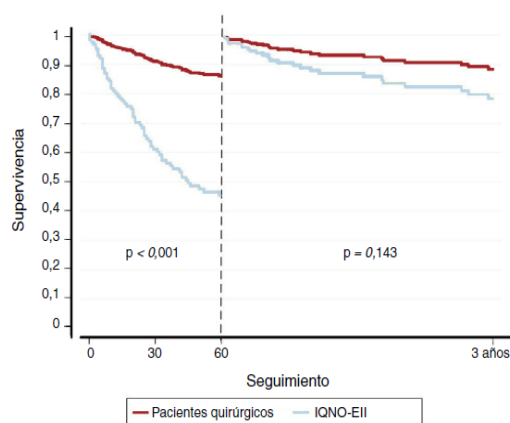
AV: auriculoventricular; EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; PCR: proteína C reactiva; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media ± 1 desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

absolutas en los pacientes sin emparejar y emparejados se muestran en la figura 1 del material adicional. El riesgo de muerte a los 60 días fue mayor en los IQNO-EII (HR = 3,17; IC95%, 1,77-5,67; p < 0,001), pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte durante el seguimiento del día 61 a los 3 años (HR = 1,25; IC95%, 0,42-3,76; p = 0,679) (tabla 3).

### Factores predictivos de la mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII

En el subgrupo de IQNO-EII y después del análisis de regresión de Cox multivariable, las variables con asociación independiente con la mortalidad a 60 días fueron el shock, la infección por *S. aureus*, la



**Figura 2.** Supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII. IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.

insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición y el recuento leucocitario (tabla 4). Los análisis exploratorios de los IQNO-EII con infección por *S. aureus* indicaron que esta infección se implicaba más frecuencia en las EI asociadas con la asistencia sanitaria (tabla 5 del material adicional).

## DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características clínicas y evalúa el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes con EI e indicación quirúrgica. El principal resultado fue que no se opera a casi un tercio de esos pacientes durante la hospitalización inicial. Los IQNO-EII presentan un aumento del riesgo de muerte a corto plazo en comparación con los tratados quirúrgicamente, pero las tasas de mortalidad entre los 61 días y los 3 años de seguimiento son similares.

Se observa una tasa de mortalidad a 60 días del 34,3% en el conjunto de los pacientes con EI e indicaciones quirúrgicas. Este porcentaje es más alto que el descrito en otros estudios, en los que las tasas de mortalidad hospitalaria estimadas están entre el 15 y el 20%<sup>14,24,25</sup>. Esta diferencia podría explicarse por los ampliamente descritos cambios de la epidemiología de la EI con el paso del tiempo<sup>8,9,26</sup>. Estos cambios incluyen tasas superiores de episodios relacionados con la asistencia sanitaria<sup>22,27</sup> y corresponden en gran parte a pacientes frágiles con múltiples comorbilidades que tienen un alto riesgo inherente de muerte, con independencia del tipo de EI y del tratamiento recibido.

Las guías de consenso establecen las indicaciones específicas en las que se recomienda el tratamiento quirúrgico<sup>21</sup>. Las decisiones acerca de las intervenciones quirúrgicas son complejas y, aunque la cirugía cardíaca puede salvar la vida del paciente, su empleo también conlleva un riesgo significativo. Esto hace que a veces no se realice la cirugía a pesar de que esté indicada, debido a comorbilidades graves o un fallo multiorgánico grave en el momento en que se toma la decisión. Es de destacar que, en nuestro estudio, los IQNO-EII

**Tabla 2**

Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable para la mortalidad de los días 0 a 60

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (años)	1,02 (1,01-1,04)	0,007		
Varones	0,88 (0,56-1,39)	0,579		
El asociada con asistencia sanitaria	1,60 (1,06-2,41)	0,023		
El en válvula protésica	1,28 (0,85-1,94)	0,241		
Etiología desconocida	1,98 (1,16-3,40)	0,013	2,19 (1,07-4,50)	0,033
IQNO-EII	4,03 (2,66-6,09)	<0,001	3,59 (2,16-5,96)	<0,001
El previa	1,16 (0,51-2,65)	0,726		
Enfermedad coronaria	1,14 (0,62-2,09)	0,669		
EPOC	0,80 (0,48-1,33)	0,387		
Diabetes mellitus	0,99 (0,64-1,52)	0,949		
Cáncer	1,48 (0,84-2,61)	0,179		
VIH	1,56 (0,49-4,92)	0,451		
Índice de Charlson	1,07 (0,99-1,15)	0,079		
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	<0,001		
Hemoglobina	0,97 (0,87-1,07)	0,547		
Recuento de plaquetas	0,99 (0,99-0,99)	0,019		
TFGe	0,98 (0,97-0,99)	<0,001		
Presencia de vegetaciones	0,95 (0,56-1,61)	0,841		
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	1,33 (0,83-2,15)	0,237		
Insuficiencia cardíaca	1,63 (1,03-2,55)	0,035	1,73 (1,07-2,80)	0,027
Bloqueo auriculoventricular	1,56 (0,92-2,66)	0,096	2,04 (1,14-3,62)	0,016
Shock	2,53 (1,65-3,88)	<0,001	1,64 (1,01-2,69)	0,048
Embolización	1,24 (0,81-1,90)	0,330		
Ictus	1,28 (0,81-2,04)	0,291		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,48 (0,98-2,24)	0,058		
<i>Enterococcus</i>	0,44 (0,21-0,91)	0,027		
EuroSCORE	1,02 (1,01-1,03)	<0,001		

El: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3

Riesgo de mortalidad bruto y ajustado a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	Bruto		Ajuste multivariable		Emparejamiento por PP	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad días 0 a 60	4,03 (2,66-6,09)	< 0,001	3,59 (2,16-5,96)	< 0,001	3,17 (1,77-5,67)	< 0,001
Mortalidad del día 61 a 3 años	3,19 (1,53-6,62)	0,002	1,89 (0,68-5,19)	0,220	1,25 (0,42-3,76)	0,679

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PP: puntuación de propensión.

Tabla 4

Variables asociadas de manera independiente con la mortalidad a 60 días en los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	HR (IC95%)	p
Shock	7,69 (1,41-42,1)	0,019
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	5,12 (1,50-17,50)	0,009
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	3,73 (1,09-12,77)	0,036
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	0,016

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

constituían el 30,6% del total de pacientes con indicaciones quirúrgicas, lo cual está claramente dentro del intervalo de valores descrito por otros autores (el 24% en el estudio de Chu et al.<sup>13</sup> y el 45% en el estudio de Fernández-Hidalgo et al.<sup>14</sup>). El perfil clínico de los IQNO-EII se caracteriza porque son de más edad y tienen más comorbilidades, una peor función renal y mayor frecuencia de ictus y embolias. La combinación de todos estos factores relacionados con el paciente y de las complicaciones clínicas conduce a un riesgo quirúrgico prohibitivo, lo cual hace que no se practique la intervención quirúrgica a estos pacientes. Como consecuencia de ello, el pronóstico a corto plazo de los IQNO-EII es malo (hasta un 64% de mortalidad en nuestra cohorte).

La decisión de practicar una intervención quirúrgica temprana en la EI ha sido siempre difícil; sin embargo, cada vez hay más evidencia de que un tratamiento quirúrgico temprano en la EI aumenta la supervivencia a corto plazo en comparación con el empleo de un tratamiento conservador y/o una intervención quirúrgica más tardía<sup>28,29</sup>. Las puntuaciones tradicionales para la cirugía cardíaca (STS, EuroSCORE) no son específicas o carecen de exactitud para la EI, y en estudios anteriores se han descrito resultados contradictorios<sup>17,19,30,31</sup>. Estos resultados indican que son necesarias nuevas investigaciones para evaluar el riesgo operatorio y facilitar la toma de decisiones clínicas respecto al tratamiento quirúrgico en la EI.

El papel del tratamiento quirúrgico temprano como factor pronóstico respecto a la supervivencia a largo plazo es objeto de controversia<sup>24,32</sup>. Los estudios contemporáneos muestran un posible beneficio del tratamiento quirúrgico temprano<sup>13,14,20,33</sup> por lo que respecta a la mortalidad a medio y largo plazo, en comparación con lo observado en un grupo con tratamiento médico. Otros estudios han mostrado unas tasas de mortalidad superiores en los pacientes con EI después de la hospitalización índice, sobre todo debido a trastornos no cardíacos<sup>34-36</sup>. En nuestro estudio no se observaron diferencias de mortalidad más allá de los primeros 60 días tras el alta entre los pacientes tratados quirúrgicamente y los IQNO-EII, y se identificó que la diabetes mellitus, el índice de Charlson y el antecedente de EI eran factores independientes predictivos de la mortalidad a largo plazo. Estos resultados respaldan la hipótesis de que el pronóstico a largo plazo depende en mayor medida de los trastornos y las comorbilidades del paciente que del tratamiento recibido durante el ingreso en el hospital<sup>17,37,38</sup>. Algunos de los IQNO-EII que sobrevivieron más allá de los primeros 60 días pudieron obtener un beneficio con el tratamiento prolongado con antibióticos supresores. El papel del tratamiento antibiótico oral en la EI no está bien establecido. Los antibióticos orales parecen ser eficaces para acortar el tratamiento intravenoso en algunos casos seleccionados de EI izquierda no complicada<sup>39</sup>. No hay información sobre el tratamiento con

antibióticos supresores a largo plazo en los IQNO-EII, y solo hay 1 descripción de presentaciones de casos<sup>40</sup> y menciones breves de este tratamiento en algunas series contemporáneas<sup>7,14</sup>. En este contexto, como ya se ha indicado<sup>41,42</sup>, se ha demostrado que un abordaje multidisciplinario mejora la mortalidad hospitalaria y a corto plazo de los pacientes con una EI de válvula nativa, mientras que la evidencia respecto a los resultados a largo plazo en la EI de válvulas protésicas es menor<sup>43</sup>. Un abordaje basado en un seguimiento estricto y un tratamiento personalizado podría ser de especial utilidad en esta cohorte de IQNO-EII para mejorar el pronóstico a largo plazo.

En el conjunto de los pacientes con indicaciones quirúrgicas, se observa también que la ausencia de un diagnóstico microbiológico es un factor independiente predictivo de la mortalidad a corto plazo. Asimismo Díez Vilanueva et al.<sup>44</sup> han descrito anteriormente que la falta de un diagnóstico microbiológico es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria debido al retraso diagnóstico y la dificultad de determinar el tratamiento adecuado. No es de extrañar que en los IQNO-EII la infección por *S. aureus* se asociara de manera independiente con un peor resultado a corto plazo. Esta observación tiene interés teniendo en cuenta que *S. aureus* ha pasado a ser la especie predominante en la etiología de la EI en los países desarrollados<sup>45</sup> y que a menudo se asocia con tasas inferiores de tratamiento quirúrgico debido a complicaciones hemodinámicas o de órganos diana que aumentan el riesgo quirúrgico<sup>13</sup>.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, algunos de los pacientes fueron trasladados a nuestro centro terciario procedentes de otros centros, y sus datos pueden haberse visto afectados por un sesgo de remisión de pacientes. En segundo lugar, se incluyó solo a pacientes en los que se rechazó el tratamiento quirúrgico en la hospitalización índice, y no a los pacientes con complicaciones o indicaciones quirúrgicas cuyo tratamiento quirúrgico se rechazó en el seguimiento. En tercer lugar, no se registró el modo de muerte; por consiguiente, no se dispone de estimaciones de la proporción de muertes de causa cardiovascular. Por último, la principal limitación existente en la evaluación de la repercusión pronóstica del tratamiento quirúrgico en este contexto clínico radica en la dificultad de obtener una estimación no sesgada de este efecto, a pesar del ajuste estadístico aplicado.

## CONCLUSIONES

En este estudio, llevado a cabo en una cohorte contemporánea de pacientes con EI e indicaciones para el tratamiento quirúrgico, casi un tercio de ellos no fueron operados durante la hospitalización índice. Los IQNO-EII tuvieron un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo en comparación con los tratados quirúrgicamente, pero mostraron unas tasas similares de mortalidad entre los 61 días y los 3 años de seguimiento. En esta población es de crucial importancia un abordaje multidisciplinario, que debe considerarse obligatorio para los pacientes que presentan comorbilidades graves. Serán necesarios más estudios para determinar el riesgo operatorio real de estos pacientes por lo que respecta a los resultados a largo plazo, lo cual podría ser útil para tomar la decisión de practicar una intervención.

## FINANCIACIÓN

A. Bayés-Genís ha recibido subvenciones del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892), Fundació La Marató



de TV3 (201502, 201516), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) y AdvanceCat 2014.

### CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En estudios previos se han evaluado los factores clínicos del riesgo de mortalidad en la EI, sin abordar la indicación quirúrgica. El papel de la cirugía en la EI es controvertido, en especial por lo que respecta a la mortalidad a largo plazo. Las puntuaciones de riesgo y los criterios quirúrgicos tienen en cuenta la mortalidad hospitalaria.
- Se ha observado que un abordaje multidisciplinario mejora el pronóstico en la EI.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio, llevado a cabo en un hospital terciario de España con un equipo de EI y un seguimiento multidisciplinario estricto, aporta la información más detallada existente sobre los pacientes con una indicación quirúrgica que no son operados.

### ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.09.023>

### BIBLIOGRAFÍA

- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raouf D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379:965-975.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:325-344.
- Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425-1433.
- San Román JA, Vilacosta I, López J, Sarriá C. Critical Questions About Left-Sided Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1068-1076.
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2795-2804.
- Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:728-733.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Current status of infectious endocarditis: New populations at risk, new diagnostic and therapeutic challenges. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:69-71.
- Delahaye F, Duclos A. Is Infective Endocarditis Changing Over Time? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2805-2807.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-473.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-2473.
- Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32:2003-2015.
- Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: Who and when? *Circulation*. 2010;121:1141-1152.
- Chu VH, Park LP, Athan E, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015;131:131-140.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522-E530.
- Iung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: Discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J*. 2016;37:840-848.
- Fernández-Hidalgo N, Ferrería-González I, Marsal JR, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1102e7-1102.e15.
- Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003016.
- Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2017;103:1435-1442.
- Rasmussen RV, Bruun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: Can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol*. 2011;149:304-309.
- Ostergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54:860-866.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-3128.
- Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, et al. Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:15-22.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol*. 2014;175:133-137.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, et al. Long-term Outcome of Infective Endocarditis in Non-Intravenous Drug Users. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1213-1217.
- Cecchi E, Imazio M, Trincheri R. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:1365-1366.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care-Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287-1297.
- Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239-2247.
- Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:950-957.
- Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:281-285.
- Wang TKM, Oh T, Voss J, Gamble G, Kang N, Pemberton J. Comparison of contemporary risk scores for predicting outcomes after surgery for active infective endocarditis. *Heart Vessels*. 2015;30:227-234.
- Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992;117:567-572.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: A study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49.
- Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: A comparison with the general dutch population. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1407-1412.
- Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, et al. Short- and long-term prognosis of infective endocarditis in non-injection drug users: improved results over 15 years (1987-2001). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1188-1196.
- Thuny F, Giorgi R, Habachi R, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94-101.
- Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000;8:525-530.
- Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002;88:61-66.
- Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-424.
- Baddour LM. Long-term suppressive therapy for Candida parapsilosis-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:773-775.
- Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espín. Ruiz-Morales J, et al. Influencia de una estrategia de alerta multidisciplinaria en la mortalidad por endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:380-386.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis-Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med*. 2009;169:1290-1298.
- Chirillo F, Scotton P, Rocco R, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112:1171-1176.
- Diez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2016;220:162-165.
- Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230-1239.

## 11.4.2. Long-term antibiotic therapy in patients with Surgery -indicated Not undergoing Surgery Infective Endocarditis (Cardiology Journal 2021)

Vallejo camazón N, Mateu L, Cediell G, Escolá -Vergé J et al. *Cardiol J*. 2021;28(4):566-578. doi: 10.5603/CJ.a2021.0054. Epub 2021 May 25.


### CLINICAL CARDIOLOGY



ORIGINAL ARTICLE

Cardiology Journal  
20XX, Vol. XX, No. X, XXX-XXX  
DOI: 10.5603/CJ.a2021.0054  
Copyright © 20XX Via Medica  
ISSN 1897-5593  
eISSN 1898-018X

## Long-term antibiotic therapy in patients with surgery-indicated not undergoing surgery infective endocarditis

Nuria Vallejo Camazon<sup>1,2</sup> , Lourdes Mateu<sup>3</sup>, Germán Cediell<sup>1</sup>, Laura Escolá-Vergé<sup>4</sup>, Nuria Fernández-Hidalgo<sup>4</sup>, Mercedes Gurgui Ferrer<sup>5</sup>, Maria Teresa Perez Rodriguez<sup>6</sup>, Guillermo Cuervo<sup>7</sup>, Raquel Nuñez Aragón<sup>8</sup>, Cinta Llibre<sup>1</sup>, Nieves Sopena<sup>3</sup>, Maria Dolores Quesada<sup>9</sup>, Elisabeth Berastegui<sup>1</sup>, Albert Teis<sup>1</sup>, Jorge Lopez Ayerbe<sup>1</sup>, Gladys Juncà<sup>1</sup>, Francisco Gual<sup>1</sup>, Elena Ferrer Sistach<sup>1</sup>, Ainhoa Vivero<sup>8</sup>, Esteban Reynaga<sup>3</sup>, María Hernández Pérez<sup>10</sup>, Christian Muñoz Guijosa<sup>1</sup>, Lluïsa Pedro-Botet<sup>2,3</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Department of Medicine, CIBERCV, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Unitat Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Unitat de Malalties Infeccioses, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo, Spain; <sup>7</sup>Department of Infectious Diseases, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>8</sup>Internal Medicine Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Microbiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; <sup>10</sup>Neurology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

### Abstract

**Background:** To date, there is little information regarding management of patients with infective endocarditis (IE) that did not undergo an indicated surgery. Therefore, we aimed to evaluate prognosis of these patients treated with a long-term antibiotic treatment strategy, including oral long term suppressive antibiotic treatment in five referral centres with a multidisciplinary endocarditis team.

**Methods:** This retrospective, multicenter study retrieved individual patient-level data from five referral centres in Spain. Among a total of 1797, 32 consecutive patients with IE were examined (median age 72 years; 78% males) who had not undergone an indicated surgery, but received long-term antibiotic treatment (LTAT) and were followed by a multidisciplinary endocarditis team, between 2011 and 2019. Primary outcomes were infection relapse and mortality during follow-up.

**Results:** Among 32 patients, 21 had IE associated with prostheses. Of the latter, 8 had an ascending aorta prosthetic graft. In 24 patients, a switch to long-term oral suppressive antibiotic treatment (LOSAT) was considered. The median duration of LOSAT was 277 days. Four patients experienced a relapse during follow-up. One patient died within 60 days, and 12 patients died between 60 days and 3 years. However, only 4 deaths were related to IE.

**Conclusions:** The present study results suggest that a LTAT strategy, including LOSAT, might be considered for patients with IE that cannot undergo an indicated surgery. After hospitalization, they should be followed by a multidisciplinary endocarditis team. (*Cardiol J* 20XX; XX, X: xx-xx)

**Key words:** suppressive antibiotic treatment, infective endocarditis, surgery

**Address for correspondence:** Nuria Vallejo Camazon, MD, Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n 08916, Badalona (Barcelona) Spain, tel: 934978915/934978863, e-mail: nvallejo73@hotmail.com

Received: 15.02.2021 Accepted: 23.04.2021

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Introduction

Infective endocarditis (IE) is a severe, complex entity with high morbidity, in-hospital mortality (20–30%) [1], and long-term mortality (~45%) [2], despite recent advances in diagnostic and therapeutic strategies [3–5]. The epidemiology of IE has changed [6–8] towards patients with multiple comorbidities, prostheses, devices, congenital heart diseases, or transcatheter procedures [9].

Cardiac surgery and antibiotic treatment are the cornerstones of IE treatment. According to current recommendations [10], more than 70% of patients with IE have an indication for surgery, but less than 50% finally undergo operations, due to surgical risk [11–13]. In-hospital mortality is high (~70%) among patients with surgery indicated not undergoing surgery IE (SINUS-IE). However, information is sparse regarding the clinical characteristics and long-term outcomes for these patients [14].

Clinical guidelines [10] do not specifically mention antibiotic treatment or a recommended treatment duration for patients with SINUS-IE. Oral antibiotics have shown to be effective for shortening intravenous treatment in selected cases of uncomplicated left-sided IE [15]; however, there is a lack information regarding oral long-term antibiotic treatment (LTAT) in the context of SINUS-IE. Moreover, new imaging techniques [16], such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) might play a role in monitoring responses and establishing an appropriate duration for LTAT [17, 18] in SINUS-IE.

We hypothesized that an approach managed by a multidisciplinary endocarditis team (MDET) that included individualized LTAT, long-term oral suppressive antibiotic treatment (LOSAT) when needed, and close follow-up might improve the long-term prognosis in SINUS-IE. Accordingly, this study aimed to evaluate the clinical characteristics and outcome of patients with SINUS-IE treated with long-term antibiotic regimens in 5 Spanish referral centres.

## Methods

### Study design and data collection

For this multicenter, retrospective, observational study, patient-level data was collected from local, prospective databases at 5 hospitals in Spain from January 2011 to January 2019. The 5 hospitals were referral centres for IE with cardiac surgery facilities. In addition, MDETs held regular meet-

ings to discuss and evaluate therapeutic strategies for patients with IE.

We included adult patients (age  $\geq 18$  years) with a definite diagnosis of IE (based on modified Duke criteria/European Society of Cardiology (ESC) criteria, modified in August 2015) and an indication for surgery or device extraction, according to clinical guidelines [10]. None of these patients underwent surgical procedures after an evaluation by the MDET. All these patients survived the index hospitalization with a plan established by the local MDET for long-term intravenous treatment ( $> 8$  weeks) or LOSAT. Patients with fungal IE were excluded. For patients with relapses, only the episode in which the local committee decided to treat with LTAT was included. Patients that had been discharged with a plan for LTAT during follow-up were also included.

Data were obtained on demographics, clinical parameters, diagnostics (imaging, microbiological, and analytical parameters), and follow-up. A simplified, standard case-report form was designed. Data were recorded anonymously and sent to the coordinating institution, where a database was created specifically for this study.

### Definitions

**Healthcare-associated** endocarditis was defined elsewhere [19].

**The Charlson comorbidity index** [20] (not age adjusted) was used at admission to stratify overall co-morbidity.

**Moderate or severe renal disease** was defined as an estimated glomerular filtration rate (based on CKD-EPI method) below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at admission.

**Surgery** was defined as the replacement or repair of the affected heart valve during the index hospitalization.

**Indications for surgery** were adjudicated prospectively during the index episode by the local MDET, and they included: heart failure, embolic event prevention, and uncontrolled infection [10]. The EuroSCORE [21, 22] (logistic EuroSCORE I and EuroSCORE II) was calculated for all patients. For IEs related to a cardiovascular implantable electronic device (CIED), percutaneous device extraction was considered an indication for surgery.

**Follow-up** was defined as the period from the day antibiotic treatment for IE was started until death for any reason or the last follow-up. Data was collected at the end of intravenous antibiotic treatment, the beginning of oral antibiotic treatment, when administered, and at the end of an oral antibiotic prescription, after completion.

After discharge for IE, survivors were prospectively followed at regular intervals. Each local MDET established the periodicity of blood cultures, clinical evaluations, and imaging (PET/CT and/or echocardiograms).

**Long-term antibiotic treatment (LTAT)** was defined as an intravenous or oral antibiotic regimen that exceeded the standard duration (usually < 8 weeks) of the established treatment for an episode of native, device-related, or prosthetic-related IE. When patients were switched to oral treatment, the term **long-term oral suppressive antibiotic treatment (LOSAT)** was used. The MDET determined, a priori, whether the duration of this treatment was time-defined or life-long. However, the treatment durations were re-evaluated at follow-ups. Durations were based on patient status evolution and the response to treatment, according to analytical, clinical, and cardiac imaging parameters. When intravenous treatment was required, an outpatient parenteral antibiotic therapy regimen was preferred.

**Relapse** was defined as a documented, positive blood culture, caused by the same microorganism that caused the initial IE, and being observed within the first year after completing the standard established antimicrobial treatment.

**Mortality** was defined as death from any cause during follow-up. The causes of IE-related mortality were: heart failure, stroke, uncontrolled infection, sudden death, and other causes attributable to any IE complication.

## Outcomes

Primary outcomes were: infection relapse and mortality at the last follow-up.

## Ethics

This study was performed in compliance with the Helsinki Declaration and was approved by the local Ethics Committee of Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona, Spain).

## Statistical analysis

Categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages. Continuous variables are expressed as the mean and standard deviation (SD) or the median and 25–75 percentile (interquartile range [IQR]), according to the data distribution (normal or non-normal). Survival was evaluated with the Kaplan-Meier method and long-rank test. All analyses were performed with STATA V.13.0 (College Station, Texas, United States).

## Results

### Baseline characteristics

Between January 2011 and January 2019, 1797 patients with IE were identified in 5 participating centres. Among these, we identified 32 discharged patients with SINUS-IE managed with a LTAT strategy. The median follow-up time from diagnosis was 487 days (IQR: 332–1210 days). The baseline patient characteristics are detailed in Table 1. The mean age was  $72.1 \pm 17$  years and 78% were males. Twenty-one (66%) patients had prosthetic valve endocarditis (PVE). Of these, 20 were left-sided and one was right-sided PVE. Eight patients suffered PVE before 1 year from valvular surgery (early PVE) and the other 13 corresponded to late PVE. Seven patients had CIED-related IE (Table 2). In these cases, the device was either not extracted or incompletely extracted, which were counter-indications for surgery. Four patients had left-sided native valve IE; 17 (53%) had healthcare-associated IE, and 14 (43.7%) had a history of previous IE. Of note, 8 (25%) patients had ascending aorta prosthetic grafts (AAGs; Table 3).

Most patients had comorbidities. The mean Charlson index was 5 points (range: 3–7). The main indication for surgery was uncontrolled infection (75%), and 18 patients had local complications. The main reasons for not undergoing surgery, despite the indication, were: high surgical risk (75%), surgeon refusal, due to an unaffordable technical risk (15.6%), and patient refusal (6.2%).

### Analysis of microbiological data, imaging data, treatment, and outcomes

Twenty-four (75%) patients underwent transesophageal echocardiography (TEE) and 20 (63%) patients underwent a PET/CT. Remarkably, in 7 patients (5 with AAGs), the PET/CT established the IE diagnosis after a previous negative or inconclusive TEE.

Blood cultures were positive in 94% of patients. The most prevalent microorganisms were coagulase-negative staphylococci (10/32, 31%) and *Staphylococcus aureus* (7/32, 22%). Blood cultures were negative in 2 patients that had previously received antibiotic treatment. Of these, one had previous cardiac surgery, and the surgery wound culture was positive for *S. epidermidis*; the other had undergone surgery 2 months prior for native aortic valve IE associated with *S. sanguis*; thus, this patient was treated for a relapse/early PVE.

The median duration of parenteral antibiotic treatment was 8 weeks (IQR: 6–12 weeks). In

**Table 1.** Baseline demographic, clinical, and microbiological characteristics of the study subjects.

Parameters	Overall (n = 32)
Age [years]	72 ± 17
Male sex	25 (78.1)
Healthcare-associated IE	17 (53.1)
<b>Type of infection</b>	
Prosthetic valve IE	21 (65.6)
Early/late PVE	8/13
Intracardiac device-related IE	7 (21.9)
Native IE	4 (12.5)
<b>Clinical history-comorbidities</b>	
Previous cardiac surgery	19 (59.4)
Previous IE	14 (43.8)
Chronic renal failure	14 (43.8)
Hemodialysis	3 (9.4)
Diabetes mellitus	9 (28.1)
COPD	5 (15.6)
Severe liver disease	4 (12.5)
Cancer	4 (12.5)
HIV	1 (3.1)
Charlson comorbidity index, median (IQR)	5 (3–7)
<b>Laboratory tests</b>	
Hemoglobin [g/dL]	10.2 ± 2.02
CRP [mg/L], median (IQR)	33 (12–124)
eGFR [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	52.9 ± 24
<b>Echocardiography-PET/CT</b>	
TEE performed	24 (75)
PET/CT performed	20 (62.5)
Control PET/CT performed	12 (37.5)
Local complication	18 (56.3)
Vegetation present	12 (37.5)
Moderate or severe valve regurgitation	8 (25)
<b>Microbiology</b>	
Coagulase-negative staphylococci	10 (31.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (21.9)
<i>Streptococcus</i> spp	4 (12.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (12.5)
Non-HACEK Gram-negative bacilli	2 (6.3)
Negative blood cultures	2 (6.3)
Others	3 (9.4)
<b>Complications</b>	
Embolization	8 (25)
Stroke	6 (18.8)
Heart failure	5 (15.6)

**Table 1 (cont.).** Baseline demographic, clinical, and microbiological characteristics of the study subjects.

Parameters	Overall (n = 32)
Atrioventricular block	3 (9.4)
Shock	1 (3.1)
<b>Indication for surgery</b>	
Hemodynamic	1 (3.1)
Uncontrolled infection	24 (75)
Local complication	18
Embolism	1 (3.1)
Device infection	6 (18.8)
EuroSCORE I (%), median (IQR)	32 (17-46)
EuroSCORE II (%), median (IQR)	9.1 (6.7-14)
<b>Reasons for no surgery</b>	
Unaffordable surgical risk	24 (75)
Patient refusal	2 (6.3)
Intra-surgery clinical complication*	1 (3.1)
Surgeon refusal (technical risk)	5 (15.6)
<b>Outcome</b>	
0 to 60-day mortality	1 (3.1)
Cumulative 3-year mortality	12 (37)
Related to IE	4 (12.5)
Relapses	4 (12.5)

Data are presented as the number (%) and mean ± 1 standard deviation, unless otherwise indicated. \*Neurological complication during surgery without valve surgery attempted. COPD — chronic obstructive pulmonary disease; CRP — C-reactive protein; eGFR — estimated glomerular filtration rate; HIV — human immunodeficiency virus; IE — infective endocarditis; IQR — interquartile range; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography; PVE — prosthetic valve endocarditis; TEE — transesophageal echocardiography

8 cases, only parenteral LTAT was administered, based on a decision by the local MDET. This treatment lasted 34 weeks (range: 8–34) and was administered in an outpatient or day care setting (Table 4).

Twenty-four (75%) patients were switched to LOSAT after prolonged (12 patients) or adjusted to guidelines (12 patients) parenteral administration. In 23 patients, the MDET initially established LOSAT as a life-long treatment, starting at discharge. The median duration of LOSAT was 277 days (IQR: 73–868).

Nine patients underwent PET/CTs to guide the duration and response to treatment. In these patients, the LOSAT was stopped, based on PET/CT information. None of these patients experienced infection relapse.

**Table 2.** Description of seven episodes of device infective endocarditis treated with oral long suppressive antibiotic treatment.

Age [years]	Sex	Underlying condition	Etiology	Percutaneous extraction tried	Antibiotic treatment and duration	Final status (follow-up, years)
87	Male	CRF, diabetes	<i>S. epidermidis</i>	Yes	CMX 160/800 mg bid Longlife	Relapse (0.2) Alive (3.2)
89	Male	CRF	<i>S. aureus</i>	No	CMX 160/800 mg bid Longlife	Death (0.8) Not related
91	Male	CRF	<i>S. aureus</i>	No	CMX 160/800 mg bid	Alive (1.6)
					↓ LVF 500 mg QD Longlife	
88	Female	Diabetes	<i>S. aureus</i>	Yes	LVF 500 mg/2 days Longlife	Alive (6.6)
82	Male	CRF, COPD	<i>S. epidermidis</i>	No	LVF 250 mg/2 days (+ Rifampicine 300 mg QD 4 months)	Death (3.5) Not related
93	Female	CRF, hepatopathy	<i>Enterococcus faecalis</i>	No	Amoxicilin 1 g TD Longlife	Death (0.4) Not related
69	Male	COPD, hepatopathy	<i>S. epidermidis</i>	Yes	Amoxicilin 1 g TD Longlife	Alive (0.8)

CMX — cotrimoxazole; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; CRF — chronic renal failure; LVF — levofloxacin; bid — bis in die (twice a day); QD — quaque die (once a day); TD — ter in die (three times a day)

Long-term oral suppressive antibiotic treatment comprised a variety of oral antimicrobial classes. In initial treatments, 9 patients received beta-lactams, 9 patients received trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), 2 patients received clindamycin, and 4 patients received fluoroquinolones (levofloxacin). Others agents were combined with the initial treatment or were used during follow-up, including linezolid (n = 2) and rifampicin (combined with levofloxacin, n = 1). Four (17%) patients experienced adverse drug-related events, including thrombocytopenia (n = 2), associated with linezolid, and digestive intolerance (n = 1) and a skin disorder (n = 1), associated with TMP/SMX. Only 1 of these patients required definitive LOSAT discontinuation. In 2 cases, in vitro resistance was resolved with another antibiotic treatment option. Some antibiotic regimens and doses are described in Tables 2 and 3.

Four patients experienced infection relapses during follow-up. All had positive blood cultures, but no clinical repercussion. The median time to relapse was 144 days (IQR: 72–210). The first relapse was a late PVE associated with *Streptococcus viridans*. An aortic abscess was treated with oral amoxicillin (3 g/day), which was stopped after 1 year, due to clinical stability; subsequently, positive blood cultures were documented. Life-long amoxicillin was re-started, and the patient is currently

doing well in follow-up. The second relapse was a CIED-related IE, associated with coagulase-negative *Staphylococcus* and incomplete extraction of the CIED lead. The patient was switched to oral TMP/SMX. After 2 months, positive blood cultures were detected, but without clinical repercussion, and the same antibiotic regimen that was used in the follow-up. The third relapse was a prosthetic valve (Bentall surgery) IE, associated with coagulase-negative *Staphylococcus*. The patient was treated with TMP/SMX LOSAT, but after 5 months, the patient developed in vitro resistance to TMP/SMX. After switching to oral clindamycin, the IE showed a favourable evolution. The fourth relapse was an early PVE, associated with coagulase-negative *Staphylococcus*. The patient was switched to oral linezolid (600 mg bid). After 3 months, during treatment, positive blood cultures were detected, and the treatment was switched to intravenous vancomycin for 4 weeks. Subsequently, the patient was treated with oral TMP/SMX (160/800 mg bid), which was stopped after 1 year, due to stable infection and clinical stability and disease improvement, based on PET/CT.

The estimated overall survival rates were 78% at 1 year and 62% at 3 years (Fig. 1). Only 1 patient died within 60 days, due to an uncontrolled infection during treatment. Twelve patients died between 60 days and 3 years, but only 4 deaths

**Table 3.** Description of eight cases of prosthetic endocarditis with previous ascending aortic surgery treated with long-term antibiotic treatment including oral long suppressive antibiotic treatment.

Age [years]	Sex	Underlying condition	Type of surgery	Time	Diagnosis	Microbiology	Length of IV ATB [week]	Oral ATB and duration	PET/CT Follow-up	Outcome status (follow-up, years)
57	Male	-	Bentall	Early	TEE-PET/CT+	<i>Moraxella lacunata</i>	6	LVF (500 mg bid) 3 months	Yes	Alive (4)
85	Male	-	Dacron Tube AA	Late	TEE-PET/CT+	<i>S. epidermidis</i>	9	CMX (160/800 mg bid) Longlife	No	Alive (1)
56	Male	COPD	Bentall	Late	TEE-PET/CT+	<i>Enterococcus faecalis</i>	34	No	Yes	Alive (1)
32	Male	-	Bentall DA tube	Early	TEE-PET/CT+	<i>Enterococcus faecalis</i>	12	No	Yes	Alive (4)
57	Male	-	Bentall	Early	PET/CT+ TEE+	<i>S. epidermidis</i>	13	No	Yes	Alive (1)
44	Male	-	Bentall	Early	TEE+	<i>S. aureus</i>	8	LVF (500 mg bid) Longlife	Yes	Alive (5)
63	Male	Diabetes	Bentall	Early	TEE+	<i>S. epidermidis</i>	8	CMX (160/800 mg bid) Longlife	No	Recurrence (0.4) Death related (0.7)
71	Male	-	Bentall	Early	TEE-PET/CT+	<i>Bovis group Streptococcus</i>	8	Amoxicillin 1 g TD 1 year	Yes	Alive (1)

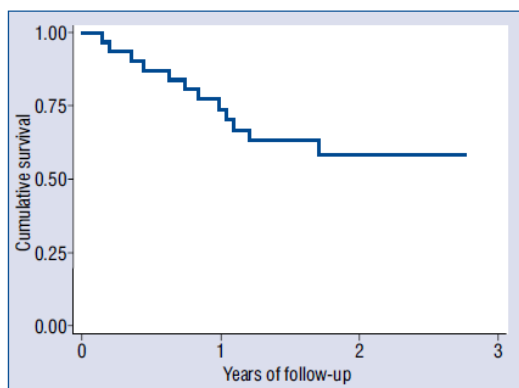
AA — ascending aorta; ATB — antibiotherapy; CMX — cotrimoxazole; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; DA — descending aorta; IV — intravenous; LVF — levofloxacin; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography; TD — ter in die (three times a day); TEE — transesophageal echocardiography

**Table 4.** Description of eight cases of surgery indicated not undergoing surgery infective endocarditis treated with parenteral long term antibiotic treatment.

Age [years]	Sex	Underlying condition	Type of IE	Time	Diagnosis complication	Microbiology	Length of IV ATB [week]	ATB	PET/CT Follow up	Outcome status (follow-up, years)
23	Male	Congenital heart disease	Pulmonar prosthesis	Late	PET/CT Pulmonar emboli	<i>Staphylococcus aureus</i>	12	Cloxacilin	Yes	Alive (2.4)
43	Female	NA	Aortic prosthesis	Late	TEE (abscess)	<i>Cutibacterium acnes</i>	16	Ceftriaxone (12 weeks) Ertapenem (2 weeks) Daptomicin (2 weeks)	Yes	Alive (2.8)
56	Male	COPD	Bentall	Late	PET/CT+ (abscess)	<i>Enterococcus faecalis</i>	34	Ampicilin + ceftriaxone	Yes	Alive (0.9)
32	Male	NA	Bentall DA tube	Early	PET/CT+ (abscess)	<i>Enterococcus faecalis</i>	12	Ampicilin + ceftriaxone	Yes	Alive(4)
57	Male	NA	Bentall	Early	PET/CT+ TEE + (abscess)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	Daptomicin	Yes	Alive (1)
86	Male	CKD	Aortic prosthesis	Late	TEE (abscess)	<i>Gemella haemolysans</i>	10	Ceftriaxone ↓ Penicilin	No	Death (during treatment)
78	Male	Porcelain aorta	Aortic prosthetic	Late	TEE (abscess)	<i>Viridans group Streptococcus</i>	13	Ceftriaxone	Yes	Alive (1.7)
82	Male	CKD	Aortic prosthesis	Late	TEE (abscess)	<i>Aerococcus viridans</i>	9	Linezolid ↓ Ampicilin ↓ Vancomicin ↓ Daptomicin	Yes	Non related death (2)

ATB — antibiotic therapy; CKD — chronic kidney disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; DA — descending aorta; IE — infective endocarditis; IV — intravenous; NA — not applicable; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography; TEE — transesophageal echocardiography





**Figure 1.** Survival in surgery indicated, but did not undergo surgery for infective endocarditis patients treated with long term antibiotic treatment.

were related to IE (due to uncontrolled infection in 1 patient, stroke in 2 patients, and heart failure in 1 patient). After 3 years of follow-up, 3 more deaths occurred that were unrelated to IE. Of note, in the group with SINUS-IE that had AAGs, only 1 IE-related death occurred after a previous relapse (Table 3), and in the CIED device IE group, 3 deaths occurred that were unrelated to IE (Table 2).

## Discussion

According to available research, this study included the largest series (including left sided IE) to date in describing the experiences and outcomes of patients with SINUS-IE treated with LTAT, including those that switched to LOSAT. All previous studies were small, retrospective studies or case reports (Table 5). An overall survival of 62% at 3 years, and only 4 relapses were observed.

Successful IE treatment requires prolonged bactericidal antibiotic treatment and surgery to remove infected material and drain abscesses. Current indications for surgery in IE are well defined in the American Heart Association and ESC guidelines [10, 23]. They include valve dysfunction that leads to heart failure, uncontrolled infection (defined as a paravalvular extension, abscess, or persistent bacteremia), and recurrent/high risk of embolism. More than 50% of patients with IE meet the surgical criteria, according to clinical guidelines [24], but of those, 20–40% do not undergo surgery due to high perioperative risk [11, 14, 25]. In-hospital mortality is high in SINUS-IE, typically due to shock and heart failure; only one third of patients

survive past the index hospitalization [14]. In the present study, among the patients with SINUS IE that were treated with LTAT and survived the acute phase of IE, the main indication for surgery was uncontrolled infection (75% of patients), including 18 (56%) patients with local complications (mainly perianular abscesses) detected in imaging.

Guideline recommendations concerning antibiotic treatments and durations are not sufficiently evidence-based for SINUS-IE, due to the lack of randomized controlled trials [9]. The standard treatment for IE is 2–6 weeks of intravenous antibiotic treatment. This treatment is suitable for classical, uncomplicated, prosthetic-, native-, or device-related IE, but clinical guidelines do not mention antibiotic treatment or durations for patients with SINUS-IE. Consequently, patients with SINUS-IE are treated according to local experience, in a heterogeneous manner.

In the present study, 7 patients with local complications received prolonged LTAT. A recent study described treating IE with dalbavancin [26], a long-acting lipoglycopeptide antibiotic with excellent anti-staphylococcal activity and a half-life of 346 h. This treatment might be an attractive option for staphylococcal-associated endocarditis, in patients with SINUS-IE that cannot tolerate oral antibiotic treatment. A recent case study showed a favourable outcome with dalbavancin [27]. In the present study, due to the retrospective design, no patients were treated with dalbavancin.

The role of oral antibiotic therapy in treating IE remains controversial [28]. Oral antibiotics have high bioavailability and have been effective in shortening intravenous treatment and treating selected cases of uncomplicated IE caused by susceptible organisms [15, 28–31]. Recently, an intervention study [32] demonstrated that a rapid switch to oral TMP/SMX reduced the hospital stay and mortality in *S. aureus*-associated IE, including patients with cardiac abscesses or persistent bacteremia. Oral LOSAT for patients with SINUS-IE has only been described in case reports [33], in case series for some specific situations (e.g., fungal IE [34], CIED--related IE [35, 36], aortic grafts [37]), and briefly, in some contemporary series [25] and reviews [9].

Prosthetic graft infection is a fatal complication after thoracic aorta replacement; early mortality was reported to be 25–42% [38]. In the present study, 8 patients with SINUS-IE that developed PVE after a previous surgery involving the aortic root and ascending aorta (Bentall procedure or ascending aorta graft replacement) were treated

Table 5. Review of literature regarding long suppressive antibiotic treatment (LSAT).

Study	N	Sex (male)	Age (mean)	Type of IE	Etiology	LSAT	Follow-up, Relapses	Mortality		
							years (mean)			
Vallejo et al. 2020 (present study)	32	25	72	Prosthetic 21 Native 4 Device related 7	CNS (10) <i>Staphylococcus aureus</i> (7) <i>Enterococcus faecalis</i> (4) <i>Viridans-group Streptococci</i> (3) <i>Str. Gallolyticus ssp. pasterianus</i> (1) GNB (2)* Negative blood cultures (2) Others (3)**	CNS: — TMP/SMX — Clindamicin — Linezolid — Levofloxacin <i>S. aureus</i> : — Levofloxacin — TMP/SMX <i>Enterococcus</i> : — Amoxicillin <i>Streptococci</i> — Amoxicillin GNB: — Cefuroxime — Levofloxacin	3 years	4	12 (4 IE related)	
Fernandez Hidalgo et al. 2012 [25]	2 (438)	1	70.9 88.5	Mitral prosthesis Aortic prosthesis	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Unknown Longlife	0.4 years 1.9 years	0	0	0
Puerta Alcalde et al. 2012 [18]	1	1	78	Bentall	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Amoxicillin Longlife	1 year	0	0	0
Spaziente et al. 2019 [27]	1	1	78	Bioprosthesis/ascending aortic graft	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Dalvancin	0.6 years	0	0	0
Machelart et al. 2019 [44]	7	6	63	Bentall aortic prosthetic	<i>S. epidermidis</i> (2) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Bartonella quintana</i> <i>E. faecalis</i> <i>Coxiella burnetii</i>	NA	2.6 years	1	1 (not related)	1 (not related)
Lechner et al., 2019 [37]	1	1	58	Aortic prosthetic + aortic graft	<i>S. aureus</i>	TMP/SMX	1.5 years	0	0	0
Ramos et al. 2020 [39]	2 (9)	NA	NA	Aortic graft	NA	Unknown; 12 month/ /18 month	1 year	0	0	1 (not related)
Baddour et al. 2001 [36]	51	35	70	Device related	Several	Several	NA	3	3	3
Tan et al. 2018 [35]	48	35	78	Device related	Several	Several	10 years	6	21 (1 year)	21 (1 year)
Total patients	145		74					14 (9.6%)	38 (26%)	38 (26%)

\**Escherichia coli*, *Moraxella lacunata*; \*\**Aerococcus viridans*, *Gemella haemolysans*, *Cultibacterium acnes*; CNS — coagulase negative Staphylococci; GNB — Gram-negative bacilli; IE — infective endocarditis; NA — not available TMP/SMX — trimethoprim-sulfamethoxazole

with LTAT. Five of these patients were treated orally (two life-long treatments), and only one death occurred during follow-up. The diagnosis and management of PVE after aortic root or ascending aorta graft surgery are difficult and require long-term, combined antibiotic treatment and surgery, when possible [39]. In patients with inconclusive echocardiographic results, a combination of PET/CT and cardiac CT is recommended [40, 41] (among our 8 patients, 5 were diagnosed with PET/CT after inconclusive or negative TEEs). Consistent with some previous reports [37, 42–44], the present findings suggested that individualized LTAT might be effective (when there is no valvular dysfunction) in select patients with PVE complicated with AAG infections that are unfit to undergo surgery. Another option could be conservative surgery with valvular replacement and AAG preservation. However, the risk of recurrence is high; thus, chronic antibiotic suppressive treatment has been recommended, in some cases [38].

Positron emission tomography/computed tomography is a functional molecular imaging technique that depicts metabolic activity. Several studies [16, 17, 41] have shown its utility for diagnosing PVE. Recently, ESC IE guidelines [10] have included abnormal activity around a prosthetic valve as a major criterion and embolic phenomena as a minor criterion for diagnosing PVE. In the present study, PET/CT was performed as a diagnostic tool in 62.5% of patients. Additionally, PET/CT has shown promise in monitoring responses to antimicrobial treatment in PVE, as suggested in small observational studies [18]. On the other hand, sometimes, false-negative findings have been attributed to low inflammatory activity at the time of imaging, caused by prolonged antibiotic therapy. In the present study, PET/CT was used to guide the cessation of LOSAT in 9 patients. Those patients had favourable outcomes, after antibiotic treatment was stopped, due to a reduction or termination of metabolic uptake detected with PET/CT. More large-scale studies are warranted to investigate this indication.

In the present study, 7 patients with CIED-related IE were treated with LOSAT. Of these, 3 patients had incomplete percutaneous extractions, and the other 4 had comorbidities that counter-indicated percutaneous extraction, as judged by the MDET. Of these 7 patients, only one experienced a relapse, and no IE-related deaths occurred. LOSAT was also given to select patients with device-related IE that were ineligible for device removal (either surgical or percutaneous) or patients that

experienced incomplete removal [45]. Currently, no comparable studies on LOSAT are available. Therefore, the optimal choice, dose, or duration of antibiotic treatment remain undefined; different outcomes have been reported in the few small observational studies that were published [35, 36].

The 5 hospitals included in the present study had a MDET that was comprised of cardiac imaging experts, cardiac surgeons, microbiologists, and infectious disease specialists. Previous studies showed that a team-based approach reduced the 1-year mortality in a mixed cohort of medically and surgically managed patients with IE [46, 47]. Additionally, a recent study [48] showed improved survival in patients that were managed medically. The present study showed that close follow-up and individualized treatment, supported with cardiac imaging, could improve the long-term prognosis in patients with SINUS-IE treated with LTSAT including LOSAT. Based on our experience, we propose an algorithm (Fig. 2) for guiding the management of patients with SINUS-IE and treatment with LOSAT.

### Limitations of the study

This study had several limitations. First, antibiotic treatment was heterogeneous, because administration was at the discretion of the physician and the center, according to local protocols. Second, the definition of LOSAT was established ad hoc. Third, patient-level data were retrospective, pooled, and prospectively analyzed. Proposed algorithm is based on our own local experience without previous supporting clinical evidence.

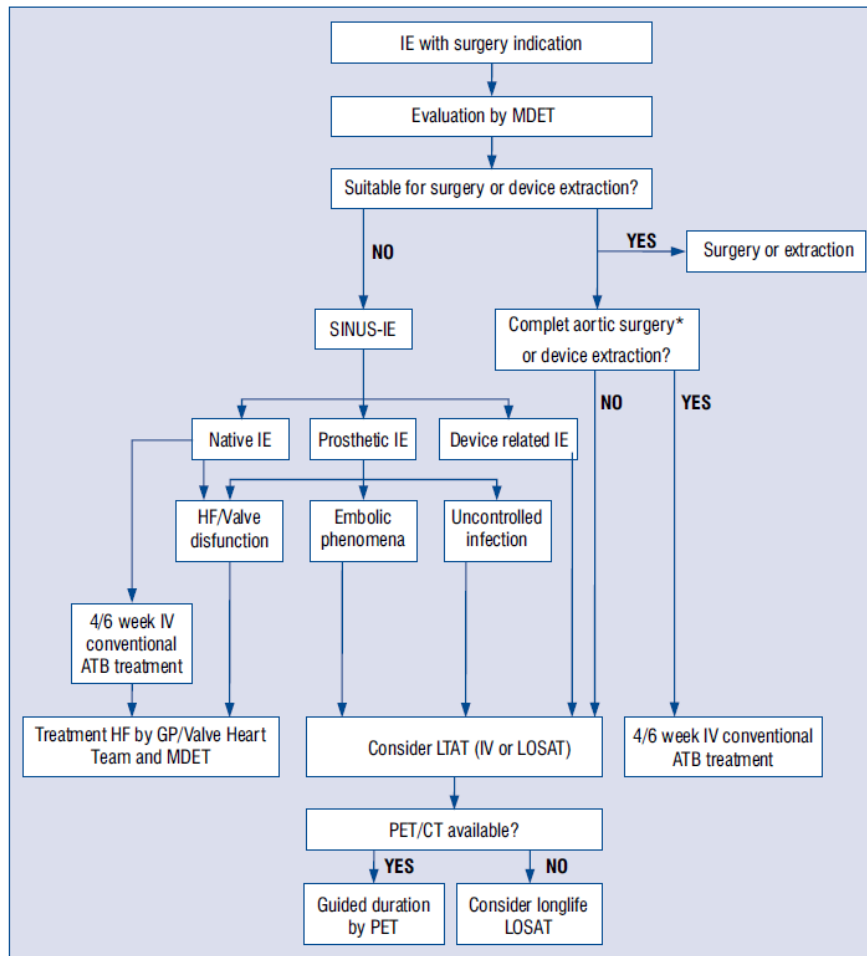
### Conclusions

Surgery indicated not undergoing surgery IE remains a dreadful complication, and we lack evidence-driven management guidelines. Herein, it was shown that survivors could achieve a reasonable long-term prognosis with an MDET-based, managed approach, with close follow-up, individualized antibiotic treatment, including LOSAT, and guidance from new imaging techniques. More multicenter prospective studies are needed to validate the proposed algorithm and to establish an appropriate long-term strategy for treating patients with SINUS-IE.

### Funding

Antoni Bayes-Genis was supported by grants from the Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014–59892), Fundació La MARATÓ de TV3 (201502, 201516), CIBER Cardiovascular

Nuria Vallejo Camazon et al., Long-term antibiotics in not operated surgical endocarditis



**Figure 2.** Proposed algorithm for treating surgery indicated, but did not undergo surgery for infective endocarditis (SINUS-IE) with long term antibiotic treatment (LTAT); MDET — multidisciplinary endocarditis team; IE — infective endocarditis; IV — intravenous; HF — heart failure; GP — general practitioner; LOSAT — long-term oral suppressive antibiotic treatment; PET/CT — positron emission tomography/computed tomography; ATB — antibiotherapy; \*In cases of ascending aortic graft preservation.

(CB16/11/00403), and AdvanceCat 2014. María Hernández Pérez is supported by a Juan Rodes research contract (JR17/00006) from Instituto de Salud Carlos III.

**Conflict of interest:** None declared

## References

1. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1425–1433, doi: [10.1056/nejmcp1206782](https://doi.org/10.1056/nejmcp1206782).
2. Ostergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 54(5): 860–866, doi: [10.1093/ejcts/ezy156](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy156), indexed in Pubmed: [29643662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643662/).
3. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819): 965–975, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60755-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60755-1), indexed in Pubmed: [22317840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22317840/).
4. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(3): 325–344, doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.066), indexed in Pubmed: [28104075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104075/).
5. San Román JA, Vilacosta I, López J, et al. Critical questions about left-sided infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(9): 1068–1076, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.016), indexed in Pubmed: [26314535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314535/).
6. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a population-based study

## Cardiology Journal 20XX, Vol. XX, No. X

- (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(22): 2795–2804, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.005), indexed in Pubmed: 29191329.
7. Delahaye F, Duclos A. Is infective endocarditis changing over time? *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(22): 2805–2807, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.016), indexed in Pubmed: 29191330.
  8. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(5): 463–473, doi: [10.1001/archinternmed.2008.603](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603), indexed in Pubmed: 19273776.
  9. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Current status of infectious endocarditis: New populations at risk, new diagnostic and therapeutic challenges. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(2): 69–71, doi: [10.1016/j.eimc.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.020), indexed in Pubmed: 29325999.
  10. Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015; 36(44): 3075–3128, doi: [10.1093/eurheartj/ehv319](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319).
  11. Chu VH, Park LP, Athan E, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015; 131(2): 131–140, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461), indexed in Pubmed: 25480814.
  12. Lung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, et al. AEPEI Study Group. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J*. 2016; 37(10): 840–848, doi: [10.1093/eurheartj/ehv650](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv650), indexed in Pubmed: 26685134.
  13. Habib G, Erba PA, Lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40(39): 3222–3232, doi: [10.1093/eurheartj/ehz620](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620), indexed in Pubmed: 31504413.
  14. Vallejo Camazón N, Cediñal G, Núñez Aragón R, et al. Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020; 73(9): 734–740, doi: [10.1016/j.rec.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.011), indexed in Pubmed: 31767290.
  15. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019; 380(5): 415–424, doi: [10.1056/NEJMoa1808312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808312), indexed in Pubmed: 30152252.
  16. Millar BC, Habib G, Moore JE. New diagnostic approaches in infective endocarditis. *Heart*. 2016; 102(10): 796–807, doi: [10.1136/heartjnl-2014-307021](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307021), indexed in Pubmed: 26908095.
  17. Millar BC, de Camargo RA, Alavi A, et al. PET/Computed tomography evaluation of infection of the heart. *PET Clin*. 2019; 14(2): 251–269, doi: [10.1016/j.cpet.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.12.006), indexed in Pubmed: 30826023.
  18. Puerta-Alcalde P, Cuervo G, Simonetti AF, et al. PET/CT added to Duke criteria facilitates diagnosis and monitoring of long-term suppressive therapy of prosthetic endocarditis. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(9): 698–701, doi: [10.1080/23744235.2017.1300683](https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1300683), indexed in Pubmed: 28298163.
  19. Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, et al. Factores asociados y análisis descriptivo de la endocarditis infecciosa adquirida en el entorno hospitalario de un centro terciario de referencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(1): 15–22, doi: [10.1016/j.eimc.2012.03.014](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.014).
  20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373–383, doi: [10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8), indexed in Pubmed: 3558716.
  21. Nashef S, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 1999; 16(1): 9–13, doi: [10.1016/s1010-7940\(99\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00134-7).
  22. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41(4): 734–44; discussion 744, doi: [10.1093/ejcts/ezs043](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043), indexed in Pubmed: 22378855.
  23. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(15): 1435–1486, doi: [10.1161/CIR.0000000000000296](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296), indexed in Pubmed: 26373316.
  24. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010; 121(9): 1141–1152, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773593](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773593), indexed in Pubmed: 20212293.
  25. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(12): E522–E530, doi: [10.1111/1469-0691.12033](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12033), indexed in Pubmed: 23077931.
  26. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019; 18(1): 30, doi: [10.1186/s12941-019-0329-6](https://doi.org/10.1186/s12941-019-0329-6), indexed in Pubmed: 31629409.
  27. Spaziante M, Franchi C, Taliani G, et al. Serum bactericidal activity levels monitor to guide intravenous dalbavancin chronic suppressive therapy of inoperable staphylococcal prosthetic valve endocarditis: a case report. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(11): ofz427, doi: [10.1093/ofid/ofz427](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz427), indexed in Pubmed: 31737736.
  28. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, et al. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 140, doi: [10.1186/1471-2334-14-140](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-140), indexed in Pubmed: 24624933.
  29. Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, et al. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(7): 607–612, doi: [10.1016/j.cmi.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.003), indexed in Pubmed: 27091094.
  30. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996; 101(1): 68–76, doi: [10.1016/s0002-9343\(96\)00070-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00070-8), indexed in Pubmed: 8686718.
  31. Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo C, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991; 13 Suppl 2: S160–S163, doi: [10.1093/clinids/13.supplement\\_2.s160](https://doi.org/10.1093/clinids/13.supplement_2.s160), indexed in Pubmed: 2017645.
  32. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54(2): 143–148, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006), indexed in Pubmed: 31181351.
  33. Cunha BA, Brahmabhatt K, Raza M. Haemophilus parainfluenzae aortic prosthetic valve endocarditis (PVE) successfully treated with oral levofloxacin. *Heart Lung*. 2015; 44(4): 317–320, doi: [10.1016/j.hrting.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.hrting.2015.04.006), indexed in Pubmed: 25998992.
  34. Baddour LM. Long-term suppressive therapy for fungal endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(6): 1338–1340, doi: [10.1093/clinids/23.6.1338-a](https://doi.org/10.1093/clinids/23.6.1338-a), indexed in Pubmed: 8953098.

## Nuria Vallejo Camazon et al., Long-term antibiotics in not operated surgical endocarditis

35. Tan EM, DeSimone DC, Sohail MR, et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic device infection managed with chronic antibiotic suppression. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(11): 1516–1521, doi: [10.1093/cid/cix181](https://doi.org/10.1093/cid/cix181), indexed in Pubmed: [28329125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329125/).
36. Baddour LM. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci*. 2001; 322(4): 209–212, doi: [10.1097/0000441-200110000-00011](https://doi.org/10.1097/0000441-200110000-00011), indexed in Pubmed: [11678518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11678518/).
37. Lechner AM, Pretsch I, Hoppe U, et al. Successful long-term antibiotic suppressive therapy in a case of prosthetic valve endocarditis and a case of extensive aortic and subclavian graft infection. *Infection*. 2020; 48(1): 133–136, doi: [10.1007/s15010-019-01321-6](https://doi.org/10.1007/s15010-019-01321-6), indexed in Pubmed: [31123929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123929/).
38. Takano T, Terasaki T, Wada Y, et al. Treatment of prosthetic graft infection after thoracic aorta replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 20(4): 304–309, doi: [10.5761/atcs.aa.13-00059](https://doi.org/10.5761/atcs.aa.13-00059), indexed in Pubmed: [23801180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801180/).
39. Ramos-Martínez A, Blanco-Alonso S, Calderón-Parra J, et al. Endocarditis in patients with ascending aortic prosthetic graft: a series from a national referral hospital. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(18): 2380–2382, doi: [10.1016/j.jacc.2020.03.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.035), indexed in Pubmed: [32381170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381170/).
40. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, et al. Improving the diagnostic performance of f-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation*. 2018; 138(14): 1412–1427, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035032](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035032), indexed in Pubmed: [30018167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018167/).
41. Pizzi M, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18 f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography. *Circulation*. 2015; 132(12): 1113–1126, doi: [10.1161/circulationaha.115.015316](https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.015316).
42. Heuzé C, Lepage L, Loubet P, et al. Infective endocarditis after bentall surgery: usefulness of new imaging modalities and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(10): 1535–1537, doi: [10.1016/j.jcmg.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29454780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454780/).
43. Saitto G, Russo M, Pugliese M, et al. Infectious aortic root pseudoaneurysm after bentall procedure: to treat or not to treat by redo operation? *Aorta (Stamford)*. 2019; 7(3): 90–92, doi: [10.1055/s-0039-1694013](https://doi.org/10.1055/s-0039-1694013), indexed in Pubmed: [31614379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614379/).
44. Machelart I, Greib C, Wirth G, et al. Graft infection after a Bentall procedure: A case series and systematic review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 88(2): 158–162, doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.002), indexed in Pubmed: [28330738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330738/).
45. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *N Engl J Med*. 2012; 367(9): 842–849, doi: [10.1056/NEJMc1107675](https://doi.org/10.1056/NEJMc1107675), indexed in Pubmed: [22931318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931318/).
46. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009; 169(14): 1290–1298, doi: [10.1001/archinternmed.2009.192](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.192), indexed in Pubmed: [19636030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636030/).
47. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013; 112(8): 1171–1176, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.05.060](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.060), indexed in Pubmed: [23831163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831163/).
48. Kaura A, Byrne J, Fife A, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Heart*. 2017; 4(2): e000699, doi: [10.1136/openhrt-2017-000699](https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000699), indexed in Pubmed: [29344368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344368/).

## 11.5 .Ponencias en congresos relacionadas con el tema de la tesis doctoral

### 11.5.1. Evolución de pacientes con endocarditis infecciosa desestimados para cirugía (EuroEcho 2017)

#### Evolution of patients with acute infective endocarditis rejected for surgery

SESSION Poster session 2 (/Congress/EuroEcho-Imaging-2017/Poster-session-2-Heart-valves/s6428-poster-session-2-heart-valves)

SPEAKER Nina Soto Flores (/Person/636327-dr-soto-flores-nina)

Event : EuroEcho 2017

Topic : Valvular, Myocardial, Pericardial, Pulmonary, Congenital Heart Disease

Sub-topic : Infective Endocarditis

Session type : Poster Session

Authors : N Soto Flores (Badalona,ES), N Vallejo (Badalona,ES), R Nunez (Badalona,ES), L Mateu (Badalona,ES), A Vivero (Badalona,ES), N Sopena (Badalona,ES), A Teis (Badalona,ES), L Pedro Botet (Badalona,ES), R Adelino (Badalona,ES), E Cascos (Badalona,ES), A Bayes Genis (Badalona,ES)

Infective endocarditis (IE) is associated with high mortality. It is known that in hospital mortality is around 20% -30%. But less is known about long-term evolution of patients, especially those who are rejected for surgery in acute phase.

Purpose:

Our purpose is to know about long-term prognosis of patients diagnosed with IE who have surgical indication, rejected for surgery in the acute phase, compared to patients who are operated and to patients candidates for medical treatment.

Methods:

Prospective observational analysis of survival in patients with IE admitted to our center (2003-2016).

Results:

We reported 348 cases of IE, 246 (71%) had surgical indication. 82 patients were rejected for surgery and 164 were operated. Rejected patients presented higher Charlson comorbidity score (3.5) and higher EuroSCORE (34.7%) compared to the surgical group (average 2.2 and 21.7 % respectively). The distribution of other characteristics between the groups was not statistically significant. Patients considered unfit for surgery had a higher mortality (69.5%) than those operated (28.7%). This difference is statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The difference in mortality between both groups (operated and rejected) is concentrated in the first 2 months of the diagnosis, with no differences observed from 50 days.

Patients rejected for surgery have a higher mortality risk (HR = 1.9;  $p < 0.001$ ) independent of its comorbidity. EuroSCORE showed a significant association with mortality risk ( $p < 0.001$ ). IE complicated with stroke was associated with worse prognosis (HR = 3.98;  $p = 0.012$ ).

Conclusions

The mortality of patients rejected for surgery is very high and is concentrated mainly in the first two months after the diagnosis. They present higher risk of mortality independent of other clinical characteristics.

## 11.5.2. Evolución en el seguimiento de los pacientes desestimados para cirugía en la fase activa de la endocarditis (congreso enfermedades cardiovasculares 2017)



### 6013-209 - EVOLUCIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DESESTIMADOS PARA CIRUGÍA EN LA FASE AGUDA DE LA ENDOCARDITIS

*Nina Soto Flores, Nuria Vallejo Camazón, Raquel Núñez Aragón, Lourdes Mateu, Cinta Llibre, Lluïsa Pedro Botet, Ainhoa Vivero y Antonio Bayes-Genis del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).*

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** La endocarditis es una elevada mortalidad. Se conoce la mortalidad intrahospitalaria (en torno al 20%) y que más del 50% de los pacientes requieren cirugía. Se conoce menos la evolución de los pacientes a largo plazo y sobre todo de los pacientes desestimados para cirugía en la fase aguda. **Objetivos:** conocer el pronóstico y la evolución de los pacientes desestimados para cirugía en la fase aguda de la endocarditis,

**Métodos:** Análisis observacional prospectivo de los pacientes con endocarditis izquierda ingresados en nuestro centro (centro terciario) del 2003-2016.

**Resultados:** De 371 casos de endocarditis izquierdas, 289 (77%) tenían indicación quirúrgica (77%). Se desestimaron para cirugía 83 (grupo A) y se intervinieron 103 (grupo B). La mortalidad intrahospitalaria del grupo desestimado (A) fue del 67% y del grupo quirúrgico (B) del 20%. Tienen mayor edad (67 frente a 61;  $p = 0,002$ , índice Charlson elevado (3,8 frente a 2,36,  $p < 0,005$ , y peor EuroSCORE I (37 frente a 20,  $p < 0,005$ ). De los 26 pacientes que sobrevivieron del Grupo A, 8 continúan vivos, 3 de ellos con tratamiento antibiótico supresivo y 7 fallecieron de patología no relacionada. Si bien la mortalidad en el seguimiento es claramente mayor, no alcanzó significación estadística en cuanto a curvas de supervivencia respecto al grupo intervenido ( $p = 0,051$ ).

**Conclusiones:** la mortalidad intrahospitalaria del grupo de pacientes desestimados para cirugía es muy elevada, al seguimiento hay un 37% de pacientes en nuestra serie que sobreviven, algunos de ellos bajo tratamiento antibiótico supresivo. La mortalidad a largo plazo es mayor que en los pacientes operados sin alcanzar significación estadística.



### 11.5.3. Pronóstico y perfil de los pacientes con endocarditis infecciosa en ausencia de diagnóstico microbiológico (congreso de las enfermedades cardiovasculares 2017)

Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):776



Revista Española de Cardiología

<http://www.revespcardiol.org>



#### 6013-208 - PRONÓSTICO Y PERFIL DE LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN AUSENCIA DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

*Raquel Adeliño, Nuria Vallejo Camazón, Dolores Quesada, Raquel Núñez Aragón, Lourdes Mateu, Elena Ferrer Sistach, Francisco Gual Capllonch y Antoni Bayes-Genis del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).*

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** La endocarditis con hemocultivos negativos es un reto diagnóstico. Supone de 3-31% en diferentes series. En algunas de ellas se ha asociado con mayor mortalidad debido al retraso en el diagnóstico y dificultad para establecer un tratamiento adecuado. Objetivo: conocer el perfil clínico y pronóstico de los pacientes de nuestra serie con hemocultivos negativos.

**Métodos:** Cohorte prospectiva de 434 pacientes con Endocarditis infecciosa en nuestro centro

**Resultados:** 50 pacientes (11%) tuvieron hemocultivos negativos y falta de diagnóstico microbiológico por serologías (grupo A). Les comparamos con el grupo con hemocultivos positivos (N = 384, grupo B). La mortalidad fue mayor en grupo A (38 frente a 28%) sin ser estadísticamente significativa (p = 0,114), pese que los pacientes del grupo A se presentaban mas con insuficiencia valvular (91 frente a 78%; p = 0,04) mas insuficiencia cardiaca (67 frente a 44%, p = 0,007) y requirieron cirugía mas precozmente (30 frente a 182 días: p = 0,005).

**Conclusiones:** Aproximadamente un 11% de los pacientes de nuestra serie no tuvieron diagnóstico microbiológico. Son pacientes que se presentan con más complicaciones locales, insuficiencia valvular e insuficiencia cardiaca pero sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad.

### 11.5.4. Utilidad en el diagnóstico y manejo de la endocarditis infecciosa del 18FDG-PET/TC en un hospital terciario (congreso de las enfermedades cardiovasculares 2016)



#### 6023-280 - UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEL 18FDG PET-TC EN UN HOSPITAL TERCIARIO

*Nabil El Ouaddi, Nuria Vallejo Camazón, Raquel Núñez Aragón, Lourdes Mateu Pruñonosa, Francisco Gual Capllonch, Gladys Juncà Puig, Lluisa Pedro Botet y Antonio Bayes-Genís del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).*

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** El 18FDG PET-TC (PET-TAC) se ha introducido como una técnica novedosa que mejora el proceso diagnóstico de la endocarditis infecciosa (EI), sobre todo en presencia de prótesis o dispositivos. El objetivo fue evaluar la utilidad del PET TC en el diagnóstico y manejo de la EI en nuestro centro.

**Métodos:** Análisis descriptivo de los casos en los que se solicitó PET-TC para el diagnóstico de endocarditis desde 2013 hasta la actualidad.

**Resultados:** Solicitamos 20 estudios PET TC, 16 (80%) eran varones, 7 bacteriemias estafilocócicas (5 por *S. aureus*) 17 pacientes con prótesis (85%) la mayoría prótesis aórtica (80%). 11 estudios PET-TC estudios fueron positivos, 8 negativos y 1 indeterminado para captación valvular por EI. En 16 pacientes sirvió para establecer un cambio en el diagnóstico según los nuevos criterios diagnósticos de la ESC y en 15 para cambiar la actitud terapéutica. En 8 pacientes el diagnóstico de endocarditis fue seguro y en 7 posible (13 protésicas y 2 relacionadas con dispositivos) y se descartó el diagnóstico en 5 casos. En 7 pacientes se añadió un diagnóstico extracardiaco. En 5 pacientes un ETE inicialmente negativo fue diagnóstico de endocarditis después del PET-TC positivo.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia inicial el PET-TC ha mostrado una excelente utilidad en el diagnóstico y manejo de la EI.

## 11.5.5. Ancianos con endocarditis infecciosa (congreso europeo de enfermedades infecciosas 2019)

29th **ECCMID** Amsterdam, Netherlands  
13 – 16 April 2019

The congress of  ESCMID

### P2450 Elderly with infective endocarditis (ELD-IE study)

Raquel Núñez Aragón<sup>1</sup>, Lourdes Mateu Prunonosa<sup>1</sup>, Maria Luisa Pedro-Botet<sup>1</sup>, Núria Vallejo<sup>1</sup>, Nieves Sopena<sup>\*1</sup>, Maria Dolores Quesada<sup>1</sup>, Miquel Sabrià<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

**Background:** Infective Endocarditis (IE) is an infection that causes serious and sometimes fatal complications, especially in the elderly, but what is wrong in the treatment? The guidelines doesn't help us with the right treatment in these people

**Materials/methods:** Prospective, observational, comparative. We included 372 patients diagnosed with IE, registered from January 2003 to March 2018 and classified into 3 groups: Group 1 (<70 years old), Group 2 (between 60 and 74) and Group 3 ( $\geq$  75 years old). We excluded patients with IE associated with a cardiovascular implantable electronic device and patients with right IE. Characteristics, prognosis and mortality related to the elderly were identified by univariate analysis.

**Results:** Group 1 included 113 patients, group 2 155 and group 3 included 104 patients, all groups were predominantly male (75.2%, 72.3% and 60.6%, respectively). A majority of IE were community acquired (64.3% and 64.3%, respectively), but Group 2 and 3 had an important number of Healthcare associated (40% and 41.3% respectively vs. 23.9% in Group 1). Group 3 had a higher comorbidity score with a Charlson Index  $>2$  (59.6% in Group 3 vs. vs. 52.3% in Group 2 and 31.9% in Group 1). Elderly patients more often had previous valvulopathy (77.7% in Group 3, 54.2% in Group 2 vs. 38.1% in Group 1). Enterococci is the third causative microorganism, more frequent in elderly (18.3% in Group 3 and 16.8% in Group 2 vs. 9.7% in Group 1).

Elderly patients were rejected for surgery more frequently than groups 1 and 2 (51.3% in Group 3 vs. 20.6% in Group 1 and 21.2% in Group 2), but the mortality in this Group 3 was not higher than in other groups (60.5% in Group1, 52.6% in Group 2 and 58.3% in group 3).

**Conclusions:** Patients with IE and age between 60 and 74 years are frequently treated with surgery in spite of having an inhospital mortality as high as the elderly. We need to work more on prevention in this group and think before making an aggressive treatment if we know that evolution is going to be bad.

29<sup>TH</sup> ECCMID  
13-16 APRIL 2019 AMSTERDAM, NETHERLANDS  
POWERED BY M-ANAGE.COM



## 11.5.6. Endocarditis infecciosa en ausencia de diagnóstico microbiológico: perfil y pronóstico (EuroEcho 2017)

Abstract: **P263**

### **Infective endocarditis in the absence of microbiological diagnosis: clinical profile and outcome.**

#### **Authors:**

R Adelino Recasens<sup>1</sup>, N Vallejo<sup>1</sup>, R Nunez<sup>2</sup>, D Quesada<sup>3</sup>, C Llibre<sup>4</sup>, L Mateu<sup>2</sup>, ML Pedro Botet<sup>2</sup>, E Berastegui<sup>5</sup>, E Ferrer<sup>1</sup>, F Gual<sup>1</sup>, A Teis<sup>1</sup>, G Junca<sup>1</sup>, E Cascos<sup>4</sup>, N Soto<sup>4</sup>, A Bayes<sup>6</sup>, <sup>1</sup>University Hospital Trias i Pujol, Cardiac imaging Unit, Cardiology - Barcelona - Spain, <sup>2</sup>University Hospital Trias i Pujol, Infectious diseases unit - Barcelona - Spain, <sup>3</sup>University Hospital Trias i Pujol, Microbiology department - Barcelona - Spain, <sup>4</sup>University Hospital Trias i Pujol - Barcelona - Spain, <sup>5</sup>University Hospital Trias i Pujol, Cardiac surgery department - Barcelona - Spain, <sup>6</sup>University Hospital Trias i Pujol, Head of service - Barcelona - Spain,

**On behalf:** Endocarditis team

#### **Topic(s):**

Endocarditis

#### **Citation:**

European Heart Journal Supplements ( 2017 ) 18 ( Supplement 3 ), iii53

**BACKGROUND:** Infective endocarditis with negative blood cultures represents 3-31% in different series and is a challenging diagnosis; furthermore, it has been associated with increased mortality due to delayed diagnosis and the difficulty to establish an appropriate treatment.

**OBJECTIVES:** Our aim was to study clinical features and prognosis of patients with infective endocarditis in absence of microbiological diagnosis.

**METHODS:** We analyzed 434 consecutive cases of infective endocarditis of our hospital from 2003 to 2017. Diagnosis was established by ESC guidelines criteria for infective endocarditis

**RESULTS:** A total of 50 patients (11%) had negative blood cultures and lack of microbiological diagnosis (group A), which were compared to those patients with positive microbiological result (group B, n = 384 patients). There were no differences regarding clinical basal characteristics between the two groups. Patients in group A had a higher percentage of valvular regurgitation (91 vs. 78%, p = 0.04), heart failure (67 vs. 44%, p = 0.007), echocardiographic local complications (67 vs 44%; P = 0.003) and required earlier surgery (30 vs. 182 days, p = 0.005). Highest mortality occurred in group A (38 vs. 28%) but it didn't reach statistical significance (P = 0.114).

**CONCLUSION:** 11% of patients with infective endocarditis in our serie, had no microbiological diagnosis. These patients have more local echocardiographic complications, valvular regurgitation and heart failure, without significant differences in terms of mortality.

