

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE Y MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Epidemiología y pronóstico del shock séptico en la  
endocarditis infecciosa**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**Carmen Olmos Blanco**

Directores

Isidre Vilacosta  
Carlos Macaya Miguel

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA I**



**TESIS DOCTORAL**

**EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DEL SHOCK  
SÉPTICO EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carmen Olmos Blanco**

Bajo la dirección de los doctores:

Isidre Vilacosta  
Carlos Macaya Miguel

**Madrid, 2013**



D. CARLOS MACAYA MIGUEL, Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos

D. ISIDRE VILACOSTA, Doctor en Medicina, profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICAN:

Que Doña Carmen Olmos Blanco, licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada **“Epidemiología y pronóstico del shock séptico en la endocarditis infecciosa”**.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid a 5 de Julio de dos mil trece.



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr Isidre Vilacosta, creador de la idea de este trabajo, por sus constantes enseñanzas, su disponibilidad, su generosidad y su apoyo. Por orientarme y animarme en el campo de la investigación.

Al Dr Carlos Macaya por su colaboración en la realización de esta Tesis.

A la Dra Cristina Fernández por su paciencia infinita y su inestimable ayuda en el análisis estadístico y en todo lo demás.

A todos los miembros del Grupo de trabajo de la Endocarditis en Madrid y Valladolid, y en especial al Dr Carlos Ferrera y a la Dra Cristina Sánchez, por ser los mejores compañeros posibles en estos años.

Al personal del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. A los que fueron mis profesores, en especial al Dr José Luis Rodrigo, por su capacidad docente y por haberme contagiado su ilusión por la Cardiología siendo aún estudiante de medicina.

A mis padres y mis abuelos, por ser un gran ejemplo personal y profesional, por confiar siempre en mí, aconsejarme y respaldarme en todas las decisiones que he tomado.

A Teresa, María, Celia, Paula y Nacho. A Rocío, Julia y Susana. A Jörn. Compañeros en el mejor y más amplio sentido de la palabra, por su apoyo y su amistad. Por haber compartido conmigo muchos y excelentes momentos y haberme apoyado en los malos, a lo largo de estos años.

A Fabián, por todo... Por su calma, su paciencia, sus consejos. Por el tiempo robado. Por estar a mi lado en este viaje.



*Sólo si nos detenemos a pensar en las pequeñas cosas llegaremos a  
comprender las grandes*

José Saramago



**EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DEL SHOCK  
SÉPTICO EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA**



# ÍNDICE



**ÍNDICE**

ABREVIATURAS.....	1
<b>ENDOCARDITIS INFECCIOSA: REVISIÓN.....</b>	<b>5</b>
1. Introducción.....	7
2. Epidemiología.....	9
3. Microbiología en la endocarditis. Cambios en el perfil microbiológico....	17
4. Patogenia de la endocarditis infecciosa. Conceptos actuales.....	21
Anatomía patológica. Lesiones principales.....	24
5. Manifestaciones clínicas.....	27
Formas de presentación clínica más frecuentes.....	28
Sepsis y shock séptico en la endocarditis infecciosa.....	32
6. Diagnóstico.....	39
7. Tratamiento.....	49
8. Pronóstico de la endocarditis infecciosa.....	60
<b>MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.....</b>	<b>63</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>67</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>71</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>75</b>
1. Diseño del estudio.....	77
2. Ámbito.....	77
3. Población.....	77
4. Definición de términos.....	80

5. Consideraciones éticas.....	87
6. Análisis estadístico.....	88
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>91</b>
1. Pacientes que presentaron shock séptico en cualquier momento durante el curso clínico de la infección.....	93
1.1. Análisis univariable.....	93
1.2. Análisis multivariable.....	104
2. Pacientes que desarrollaron shock séptico durante la hospitalización ( <i>de novo</i> ).....	106
2.1. Análisis univariable.....	106
2.2. Análisis multivariable.....	112
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>117</b>
1. Particularidades metodológicas.....	120
2. Influencia de las características epidemiológicas en el desarrollo de shock séptico.....	121
3. Influencia del perfil microbiológico en el desarrollo de shock séptico.....	124
4. Hallazgos clínicos al ingreso y eventos intrahospitalarios en pacientes con shock séptico.....	125
5. Influencia de los hallazgos ecocardiográficos en el desarrollo de shock séptico.....	128
6. Implicaciones pronósticas del shock séptico en la endocarditis infecciosa. Mortalidad y cirugía.....	130
7. Creación de un modelo pronóstico. Repercusión de esta tesis en la práctica clínica.....	134
8. Limitaciones.....	137

CONCLUSIONES.....	139
SUMMARY.....	143
ANEXOS.....	159
BIBLIOGRAFÍA.....	185



## ABBREVIATURAS



**ABREVIATURAS**

ADVP	adictos a drogas por vía parenteral
BCIA	balón de contrapulsación intraaórtico
CMI	concentración mínima inhibitoria
DE	desviación estándar
EI	endocarditis infecciosa
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE	ecocardiograma transesofágico
ETT	ecocardiograma transtorácico
IC	intervalo de confianza
IL	interleucina
OR	odds ratio
PET/TC	tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
SC	shock cardiogénico
SS	shock séptico
TAVI	implante transcatóter de una prótesis valvular aórtica
TNF	factor de necrosis tumoral
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana



# REVISIÓN



## Introducción

El término endocarditis infecciosa (EI) hace referencia a las infecciones que asientan en el endotelio de las válvulas cardíacas. Conceptualmente, engloba también a las infecciones del endocardio mural, y a aquellas que afectan al material protésico intracardiaco, (prótesis valvulares, anillos, tubos protésicos, marcapasos y desfibriladores, etc). Suelen ser de causa bacteriana y, con menor frecuencia, fúngica.

La primera descripción de la enfermedad se atribuye al matemático y médico francés Jean François Fernel, en su libro *Médecine* de 1554 (1).

En la revisión de R.H. Major, *The History of Endocarditis*, dicho autor menciona la que se podría ser la primera descripción anatomopatológica de la EI, escrita por Lazare Rivière en el siglo XVII en un informe de autopsia: “en el ventrículo izquierdo del corazón, se encontraron carúnculas redondeadas, parecidas a la substancia de los pulmones, la mayor de las cuales se parecía a un puñado de avellanas relleno de la abertura de la aorta” (2). No obstante, la primera descripción de las vegetaciones se atribuye a Jean Nicolas Corvisart, en 1806, pocos años después de la muerte de Wolfgang Amadeus Mozart en 1791, víctima con toda probabilidad de una endocarditis subaguda complicada con embolias cerebrales (3). Pero no fue hasta 1885 cuando se realizó una primera descripción global de la endocarditis, gracias a Sir William Osler, que en sus “Gulstonian Lectures”, presenta por primera vez el concepto de “endocarditis maligna”, resaltando ya entonces las especiales dificultades para su diagnóstico (4). Esta revisión analizaba las lesiones de 209 pacientes que habían padecido esta enfermedad, la mayoría varones jóvenes con antecedentes de fiebre reumática.

El término histórico de “endocarditis bacteriana” ha sido sustituido posteriormente por el más empleado en la actualidad de “endocarditis infecciosa”, acuñado por Thayer (5) y generalizado por Lerner y Weinstein (6).

## Epidemiología

### **Un cambio epidemiológico**

La EI es una enfermedad poco frecuente. Aunque es difícil de establecer (diferencias geográficas en los factores predisponentes y en los microorganismos, diferencias metodológicas en los criterios diagnósticos), se considera que presenta una incidencia anual de entre 3 y 10 casos por 100.000 personas-año y que va en aumento (7-10). De hecho, en Estados Unidos, un estudio muy reciente ha documentado que esta enfermedad es más frecuente de lo que se creía (12,7 casos por 100.000 habitantes y año) (11).

La epidemiología de esta enfermedad ha presentado cambios importantes a lo largo del último siglo. El concepto clásico de la EI como una enfermedad que afectaba a varones jóvenes con valvulopatía reumática y cuyos principales microorganismos responsables eran los estreptococos, no ha resistido el paso del tiempo.

Las razones son diversas: una disminución de la fiebre reumática, principalmente en Europa y Estados Unidos, un aumento de la esperanza de vida con mayor prevalencia de valvulopatía degenerativa, pacientes más ancianos, con más comorbilidades y que son sometidos más frecuentemente a un mayor número de procedimientos invasivos (12-14). Además, el desarrollo de la cirugía de sustitución valvular ha condicionado que la endocarditis sobre prótesis valvulares sea en la actualidad el grupo más frecuente, (representa alrededor del 20% del total de EI), asociado con elevadas tasas de mortalidad y necesidad de nueva cirugía (8, 15).

En las últimas décadas ha aumentado sustancialmente la realización de procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos, y ello ha generado un nuevo grupo de pacientes con EI de origen nosocomial, cuya incidencia oscila entre el 10 y el 30% (14,16). Diferentes autores han descrito que los pacientes con infección de origen nosocomial tienen mayor edad, más comorbilidades y más frecuencia de infección estafilocócica (60%) y enterocócica (20%) (17,18). La mortalidad de los pacientes con endocarditis nosocomial es superior a la de aquellos con adquisición comunitaria (17).

Cabe destacar que en los últimos años se han considerado, además de la infección nosocomial, aquellas infecciones que se adquieren de forma ambulatoria en relación con manipulaciones diagnósticas y terapéuticas, principalmente hemodiálisis y administración de quimioterapia en pacientes portadores de catéteres, (endocarditis asociada a cuidados sanitarios no nosocomial) (19). En los diferentes estudios se ha demostrado que la bacteriemia por catéter intravascular es, habitualmente, la puerta de entrada de este tipo de endocarditis (20,21). En relación con la hemodiálisis, los pacientes portadores de catéteres presentan un mayor riesgo de bacteriemia (riesgo relativo de 7,6), frente a los portadores de fístulas, cuyo riesgo relativo es de 1,3 (22).

### **Una enfermedad poco frecuente, pero de elevada mortalidad**

Aunque a mediados del siglo XX los avances en el diagnóstico y en el tratamiento de la EI (aumento de la disponibilidad de la antibioterapia y aparición de la cirugía de sustitución valvular) lograron una importante disminución de su mortalidad (23-25), el pronóstico no ha mejorado en las últimas décadas, y actualmente la mortalidad global se encuentra alrededor del 20% (13,15,26,27).

Ello se debe en gran medida al cambio epidemiológico que se ha descrito (28). El reto de los próximos años es conseguir mejorar el infausto pronóstico de esta enfermedad.

### **Endocarditis sobre válvula protésica**

La EI sobre prótesis valvulares representa un 10-30% de todos los casos de EI (23) y es una de las formas más graves de esta enfermedad, con una mortalidad intrahospitalaria del 20-40% (29,30).

Se diferencian dos grupos, la EI protésica precoz, aquella que ocurre en el primer año tras la cirugía, y la protésica tardía, que aparece después del primer año (31). Quizá la diferencia más importante entre ambos grupos radique en el perfil microbiológico, ya que la primera se adquiere en el periodo perioperatorio, en el quirófano durante la intervención o por infección de la herida quirúrgica o a través de catéteres intravasculares en la unidad de Cuidados postquirúrgicos, por lo que en ella predominan los estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus*, enterococos, hongos y bacilos gramnegativos. En la EI protésica tardía los microorganismos implicados son similares a los encontrados en EI sobre válvula nativa, principalmente estafilococos, estreptococos del grupo *viridans* y enterococos (31, 32).

Las manifestaciones clínicas son análogas a las de los pacientes con EI sobre válvula nativa en la mayoría de los casos. Es importante mencionar que la EI debe considerarse siempre en pacientes portadores de prótesis valvular con fiebre, disfunción protésica (nueva insuficiencia valvular o perivalvular) y embolias.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) es la técnica de elección para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de EI sobre válvula protésica, pues su sensibilidad es mucho mayor que la de la ecocardiografía transtorácica (ETT) (33).

El tratamiento de la EI sobre prótesis valvulares sigue los principios generales para cualquier EI. Habitualmente, los pacientes requieren un tratamiento antibiótico más prolongado (6 semanas), y se recomienda el empleo de rifampicina por su importante y rápida potencia antiestafilocócica y gran capacidad para penetrar en las biocapas (32). Las indicaciones de cirugía en pacientes con EI son similares a las de EI sobre válvula nativa. Conviene recordar que en más del 50% de los casos se requiere el concurso de la cirugía para la erradicación definitiva de la infección (31), y que la gran mayoría de los pacientes con EI protésica precoz van a requerir cirugía (34-36).

### **Endocarditis en TAVI**

El implante de prótesis valvulares aórticas transcatóter (TAVI), tanto por vía transfemoral como transapical, se ha convertido en los últimos años en una alternativa terapéutica para pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y muy elevado riesgo quirúrgico (37-39).

Hasta la fecha, se han descrito pocos casos de endocarditis sobre estas bioprótesis (40-46). La incidencia de EI en el primer año del implante en una serie publicada recientemente fue del 3,4% (40). Se considera que el riesgo de infección en las TAVI es menor que en las válvulas protésicas implantadas mediante cirugía convencional, debido a que la duración del procedimiento es menor y las cavidades cardiacas no están expuestas (41). Sin embargo, la avanzada edad de los pacientes subsidiarios de esta intervención y la presencia

de múltiples comorbilidades son factores predisponentes que podrían favorecer la infección (41). La asepsia y la profilaxis antibiótica tanto durante la intervención como en procedimientos invasivos posteriores son elementos clave para disminuir la incidencia de endocarditis sobre este tipo de prótesis (46).

El tratamiento de la EI sobre TAVI es controvertido, pues se trata de pacientes con elevado riesgo quirúrgico a los que previamente se les ha considerado no candidatos a cirugía cardíaca, y que posteriormente presentan infección en la prótesis valvular. En la literatura se han descrito casos que se han tratado de forma conservadora y otros con cirugía convencional, con resultados variables (41-46).

Debido a la creciente difusión del implante de prótesis percutáneas, es muy probable que se presenten nuevos casos de endocarditis sobre estos dispositivos en el futuro. Los registros de episodios de endocarditis sobre TAVI serán esenciales para identificar las particularidades de esta nueva entidad y conocer la mejor opción terapéutica en estos pacientes.

### **Endocarditis infecciosa derecha y sobre dispositivos de electroestimulación**

Hasta hace poco tiempo, el grupo más importante de pacientes con EI sobre válvulas derechas era el de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), que fue frecuente en Europa en las décadas de los 80 y 90.

Actualmente, y en relación con una disminución del uso de drogas por vía parenteral, este grupo de pacientes es poco importante, y comienzan a tener más peso aquellos pacientes con cardiopatías congénitas y, sobre todo, los

portadores de dispositivos de electroestimulación intracavitarios (marcapasos y desfibriladores).

La EI sobre dispositivos de estimulación cardíaca es, por definición, la infección de la porción intracardiaca del cable. Puede permanecer circunscrita al cable o extenderse a la válvula tricúspide, el endocardio mural o la vena cava superior (32). La incidencia global de EI sobre dispositivos de electroestimulación oscila entre el 0,3 y el 7% (32,47,48). Es más frecuente en desfibriladores que en marcapasos. Entre los factores de riesgo relacionados con su aparición se encuentran la infección de la bolsa del generador (49), las manipulaciones previas (47,50), la existencia de fiebre en las 24 horas previas al implante, la colocación de un marcapasos temporal (51) y el empleo de anticoagulantes, por el riesgo de formación de un hematoma postquirúrgico que pueda infectarse (32).

Los microorganismos detectados con mayor frecuencia son estafilococos, siendo los más frecuentes los estafilococos coagulasa-negativos (32).

El tratamiento de la EI sobre dispositivos de estimulación cardíaca es combinado, e incluye la antibioterapia y la retirada del dispositivo. La pauta antibiótica recomendada es de 4-6 semanas tras la retirada del cable si existe EI o persisten hemocultivos positivos tras la extracción (49). En casos favorables (pacientes a los que se les retira todo el dispositivo, aquellos que no presentan un curso clínico complicado ni infección por microorganismos multirresistentes), el tratamiento podría acortarse a 2 semanas (32).

El dispositivo se debe retirar por completo y lo antes posible. Existen básicamente dos formas de hacerlo: percutánea o quirúrgica. La extracción puede llevarse a cabo percutáneamente en la mayor parte de los pacientes, pero puede ser difícil si el dispositivo lleva implantado varios años y en

aquellos marcapasos que son bicamerales y de fijación pasiva (31). Algunos autores recomiendan la cirugía en pacientes con vegetaciones muy grandes o cuando hay afectación importante de la válvula tricúspide (32).

Tras la retirada del dispositivo infectado, es importante reconsiderar la indicación de implante de marcapasos. En aquellos pacientes que continúan precisando un marcapasos, se desconoce el momento más adecuado para reimplantar el dispositivo. Es fundamental valorar si el paciente es marcapasos dependiente, si ha quedado material infeccioso residual en cavidades derechas y si los hemocultivos son negativos. Algunos autores consideran seguro el implante cuando estos cultivos son negativos (49, 52).

## **Endocarditis en grupos especiales**

### Endocarditis en los ancianos

Es conocido que la incidencia de la EI aumenta con la edad (7), principalmente por la mayor prevalencia de valvulopatía degenerativa, prótesis valvulares, enfermedad gastrointestinal (que origina una mayor indicación de procedimientos gastrointestinales), y también por el cada vez más frecuente uso de técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, y la mayor frecuencia de bacteriemia asociada a catéteres intravenosos. En ancianos, la incidencia de EI en mujeres aumenta, pero no llega a igualar la de los varones (53).

No hay consenso en relación a si la edad es un factor independiente de mortalidad, ya que existen discrepancias entre los pocos estudios realizados. Si bien en un estudio multinacional se observó que la edad superior a 65 años era un factor independiente de mortalidad (54), un estudio multicéntrico español demostró que, pese a que existía una tendencia a un incremento de la

mortalidad en pacientes ancianos, estas diferencias se debían fundamentalmente al grupo de pacientes que recibían cirugía. La mortalidad en pacientes que no precisaron cirugía fue similar en los diferentes grupos de edad (53,55).

### Endocarditis en las mujeres

La incidencia de EI es mayor en varones que en mujeres, con una razón de aproximadamente 2:1, y esta diferencia se mantiene incluso en la franja de mayor edad (15,56,57). Se desconoce la causa de este hecho, si bien algunos autores han sugerido que los estrógenos podrían tener un papel protector frente a la alteración del endotelio. En los escasos estudios de EI que describen las diferencias clínicas y pronósticas en función del sexo, las mujeres con EI tienen mayor edad, más comorbilidad (diabetes mellitus) y, en algún caso, peor pronóstico (56). Se ha argumentado que el exceso de mortalidad podría deberse a un sesgo en el tratamiento (las mujeres serían intervenidas con menor frecuencia), pero existen datos que indican que esta mayor mortalidad más bien podría estar relacionada con su comorbilidad de base.

### Microbiología de la endocarditis. Cambios en el perfil microbiológico

En relación con un cambio en la epidemiología de la EI, en los últimos años se ha producido un cambio en el perfil microbiológico. La mayor prevalencia de infección por estreptococos, antes frecuentes en pacientes con valvulopatía reumática, ha sido sustituida por un aumento de la infección por estafilococos en todos los grupos de pacientes con EI (26,58,59). A continuación se revisan los microorganismos más frecuentes.

#### *Staphylococcus aureus*

En la actualidad, *S. aureus* es el patógeno que con más frecuencia causa EI en los países desarrollados. Su incidencia creciente está relacionada fundamentalmente con el mayor empleo de procedimientos sanitarios invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos. Se trata de un microorganismo muy virulento, capaz de infectar válvulas anatómicamente normales (7,26,60). Ello probablemente sea debido a la expresión en su superficie de proteínas de unión a la fibronectina, que podrían permitir su internalización por células endoteliales y su posterior multiplicación y lisis celular. La infección por *S.aureus* habitualmente cursa de forma aguda, con importante destrucción tisular, provoca un gran número de embolias y una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca y shock séptico (SS), lo que origina una mayor necesidad de cirugía y elevada mortalidad, en comparación con otros microorganismos.

## Estafilococos coagulasa-negativos

En los últimos años han surgido como una importante causa de endocarditis sobre válvula nativa en relación con el uso de catéteres y procedimientos invasivos (61). Además, es una causa frecuente de endocarditis protésicas y sobre dispositivos de electroestimulación cardíaca, por su tendencia a adherirse y colonizar plásticos y otros materiales inertes, formando biofilms.

*S. epidermidis* es clásicamente el estafilococo coagulasa-negativo más frecuentemente aislado, pero también se han descrito casos de EI por muchas otras especies: *haemolyticus*, *hominis*, *saprophyticus*, *capitis*, *lugdunensis*, etc.

La EI causada por *Staphylococcus lugdunensis* tiene un curso clínico agresivo, que recuerda al de *S. aureus*, a pesar de su sensibilidad *in vitro* a la mayoría de los antimicrobianos (62).

## Estreptococos

En su conjunto, los estreptococos son los agentes causales del 40% de los casos de EI. Entre ellos, los más frecuentes son los llamados estreptococos orales, gérmenes que habitan en la cavidad oral como *Streptococcus sanguis*, *S. mutans* y *S. mitis*, casi siempre sensibles a penicilinas.

Los miembros del grupo *milleri* o *anginosus* causan mayor destrucción local y tienen tendencia a formar abscesos. Los variantes nutricionalmente deficientes, ahora reclasificadas en géneros como *Abiotrophia* y *Granulicatella* tienen mayor tasa de complicaciones.

*S. bovis* (principalmente el biotipo I, que recientemente ha sido designado como *S. gallolyticus*), se ha asociado con bacteriemia y EI en pacientes con neoplasias colónicas (63,64), y diferentes estudios han puesto de manifiesto su capacidad para infectar válvulas sin patología predisponente. De hecho, en el estudio de Ballet (65), hasta un 72% de pacientes con EI debida a *S. bovis* no presentaban enfermedad valvular predisponente.

*S. agalactiae*, que forma parte de la flora normal de la orofaringe, vagina y uretra en el 10% de la población, estaba clásicamente asociado a mujeres gestantes o parturientas con valvulopatía reumática, y actualmente se asocia a pacientes ancianos con comorbilidades (principalmente diabetes, neoplasias y hepatopatías) y valvulopatía izquierda (66).

Por último, *S. pneumoniae*, de curso fulminante, predilección por la válvula aórtica, y asociado a tasas de mortalidad superiores al 50%, ha disminuido mucho en los últimos años (67,68). En ocasiones se presenta asociado a meningitis y neumonía (Síndrome de Austrian).

### Enterococos

Causan alrededor del 10% del total de EI, la mayoría de las veces en relación con adquisición nosocomial y manipulaciones gastrointestinales y genitourinarias. Suelen afectar a pacientes de edad avanzada y con enfermedades crónicas. Fundamentalmente hay dos tipos, el más frecuente es *E. faecalis*, y el más grave, *E. faecium*.

### Otros microorganismos poco frecuentes

La incidencia de EI causada por bacilos gramnegativos y hongos es baja; no obstante, la infección por estos microorganismos se relaciona con elevada mortalidad. Sus principales factores de riesgo son el uso de drogas por vía parenteral, y los procedimientos sanitarios invasivos (69,70).

### Endocarditis con cultivo negativo

Su incidencia es muy variable, suponen entre un 2,5 y un 31% del total de episodios de EI según diferentes series (7,71,72). Clásicamente se ha relacionado con microorganismos causales de lento crecimiento (por ejemplo *Propionibacterium acnes*), patógenos que requieren medios de cultivo especiales (*Coxiella*, *Tropheryma whipplei*...), endocarditis fúngica y con la administración de antibioterapia previa a la extracción de los hemocultivos. Para muchos autores, ésta última sería la causa más frecuente de endocarditis con cultivo negativo (73-76). Sin embargo, en un reciente estudio llevado a cabo por nuestro grupo, la administración previa de antibioterapia no fue más frecuente en los pacientes con cultivos negativos (72).

### **Patogenia de la endocarditis infecciosa. Conceptos actuales**

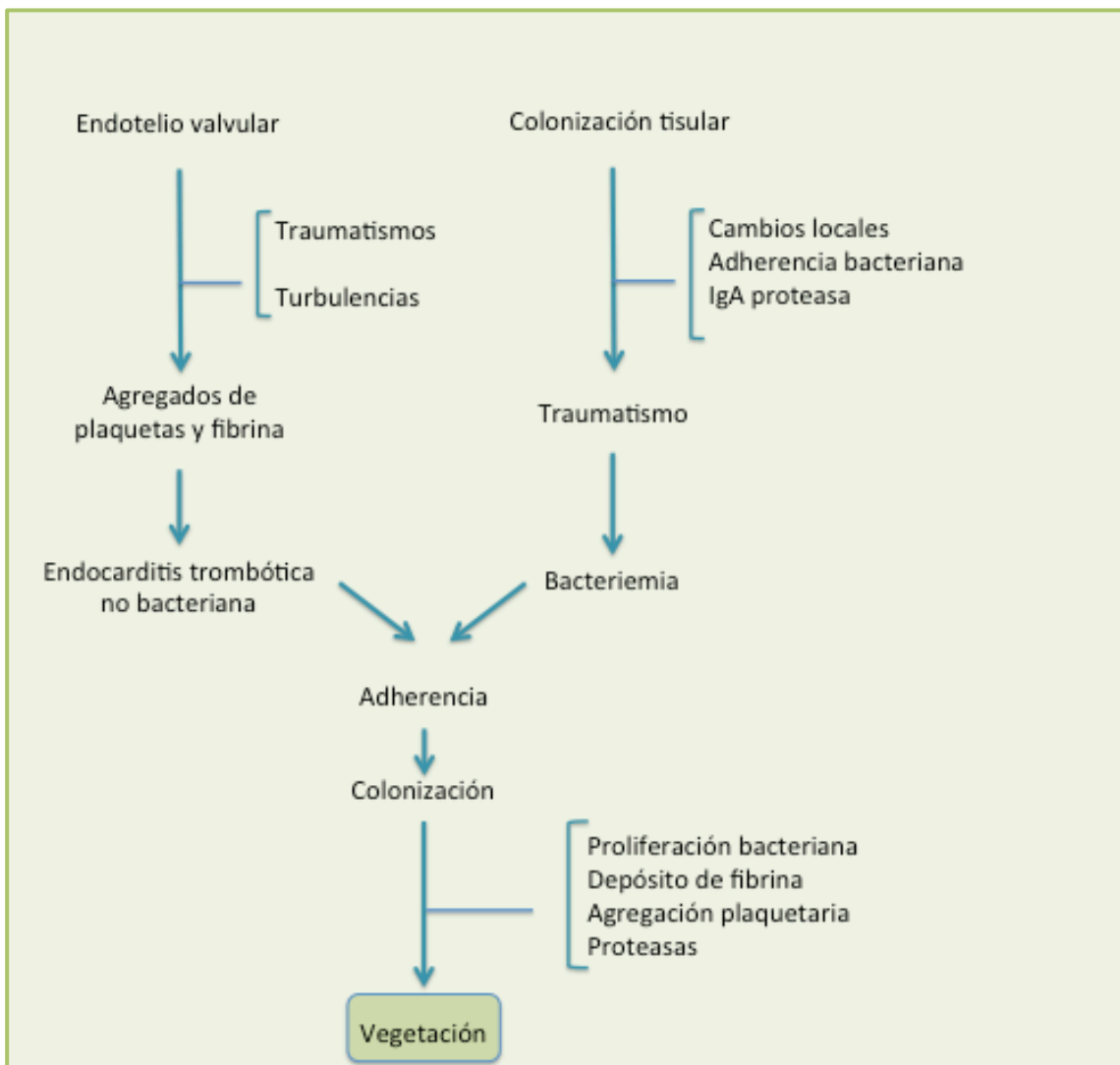
La endocarditis se produce por el asentamiento de microorganismos sobre tejido endotelial, sano o con lesiones preexistentes. Se cree que las bacteriemias recurrentes podrían producir un estado proinflamatorio en el endotelio que facilitaría la colonización posterior (77).

El endotelio sano que recubre las válvulas cardiacas suele ser resistente a la colonización por microorganismos, aunque algunos patógenos como *S. aureus* y *S. bovis*, tienen capacidad para infectar válvulas sanas. El desarrollo de la endocarditis es, en muchos casos, el resultado de la combinación de un daño endotelial previo, el sistema inmune del paciente, las características anatómicas del corazón, los factores de virulencia de los microorganismos (proteínas de superficie y toxinas) y el foco de sepsis que ha causado la bacteriemia.

De los factores mencionados, el papel del daño endotelial adquiere relevancia por el hecho de que las vegetaciones suelen asentarse en los lugares donde se produce una lesión anatómica secundaria al flujo turbulento transvalvular; es decir, en el aspecto auricular de las válvulas aurículo-ventriculares, y en el ventricular de las semilunares (78).

La mayoría de microorganismos causantes de EI se consideran de escasa virulencia en su nicho habitual (clásicamente, la cavidad oral), pero su patogenicidad se altera una vez colonizan el endotelio valvular. El poder patogénico de los gérmenes causantes de endocarditis reside en su capacidad para activar a las plaquetas y formar vegetaciones. La lesión endotelial provoca la exposición de proteínas subendoteliales como el colágeno, la fibronectina, la laminina y la vitronectina, que interactúan con receptores plaquetarios,

activando fenómenos de adhesión y agregación plaquetaria. De esta manera, se formará un depósito de fibrina y plaquetas, en principio estéril (la denominada endocarditis trombótica no bacteriana), pero susceptible de ser colonizado por microorganismos como los estreptococos orales, especializados en el crecimiento en biopelículas o biocapas (*Figuras 1 y 2*) (79,80).



*Figura 1.* Patogénesis de la endocarditis infecciosa.

Tomado de Fowler *et al* (80)

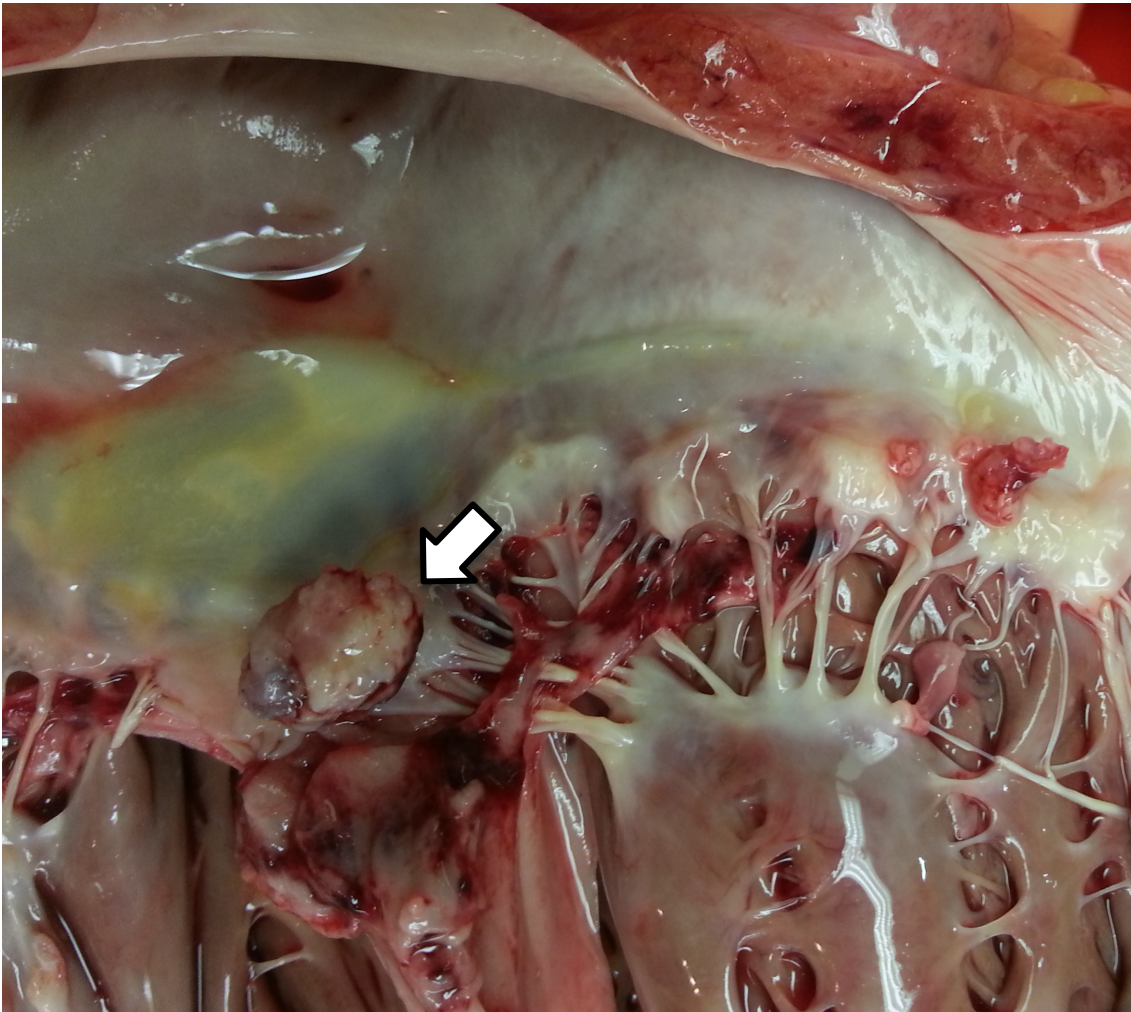


Figura 2. Endocarditis trombótica no bacteriana sobre la válvula mitral (flecha).

Algunos de los gérmenes responsables de la EI disponen de características patogénicas propias. Como se ha mencionado, los estreptococos del grupo *viridans*, así como *S. aureus* y *C. albicans*, producen exopolisacáridos que les permiten crecer enclaustrados en biocapas, protegidos de los mecanismos defensivos del sistema inmunitario del huésped y de la acción de los antimicrobianos.

*S. epidermidis* produce una variante de los exopolisacáridos llamado “slime”, que le permite unirse a los dispositivos y prótesis intravasculares. Además, los estreptococos que producen ciertas moléculas como glucanos y dextranos tienen mayor capacidad para generar endocarditis que los que no las producen

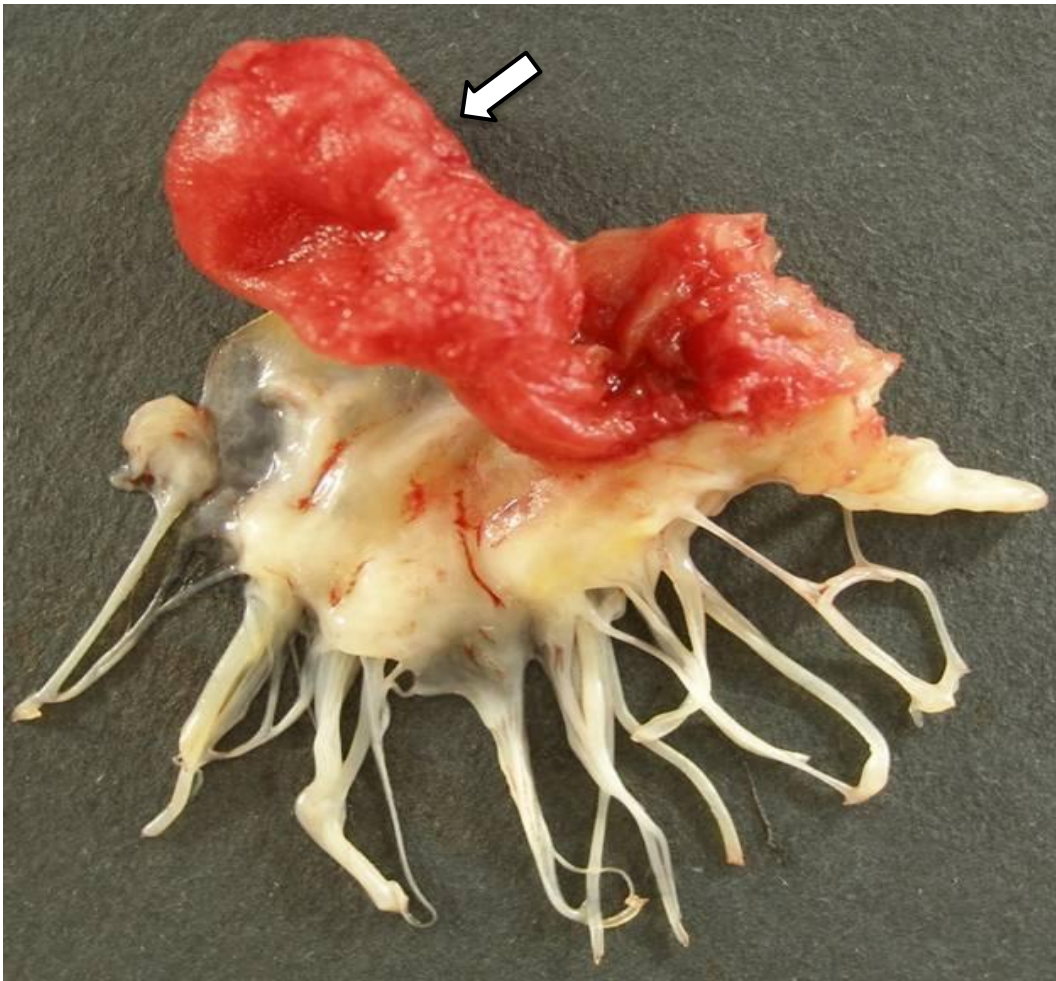
(80-82). Por su parte, *S. aureus* tiene la capacidad de unirse directamente a la plaqueta y estimularla rápidamente, y posee una proteína de superficie, Fbe, ligadora del fibrinógeno, mediante la cual se incluye en la vegetación estéril y estimula las plaquetas. También es capaz de unirse a la célula endotelial sana e invadirla, dando lugar a la producción de factor tisular, mecanismo por el que probablemente puede infectar válvulas aparentemente sanas.

La remodelación tisular permite la persistencia de estos microorganismos, promoviendo la migración de leucocitos y perpetuando la inflamación. Se ha observado en modelos in vitro que los monocitos estimulan el depósito de fibrina, y que las células inflamatorias liberan diferentes metaloproteasas y citocinas que contribuyen a la remodelación del tejido valvular. Además, se conoce que desde el inicio de la infección se produce apoptosis celular en las células endoteliales, favorecida por las turbulencias circulatorias.

El ciclo de adherencia, crecimiento del microorganismo, y depósito de plaquetas y fibrina se repite de forma indefinida, a medida que crece la vegetación, perpetuando la infección.

### **Anatomía patológica. Lesiones principales**

La evidencia histológica de lesiones compatibles con EI se ha considerado clásicamente el patrón oro para el diagnóstico de esta enfermedad (83). La lesión fundamental en la endocarditis es la vegetación (*Figura 3*), compuesta por fibrina, plaquetas, microorganismos y células inflamatorias, habitualmente polimorfonucleares en las formas agudas, y mononucleares en las formas subagudas y crónicas. En estas últimas, además, se pueden observar otros hallazgos como proliferación vascular y excepcionalmente calcificaciones (84,85).



*Figura 3.* Vegetación de gran tamaño (flecha) en la cara auricular de una válvula mitral.

Otros hallazgos característicos de la endocarditis son la formación de complicaciones perivalvulares, habitualmente en zonas anatómicamente más débiles como la continuidad mitroaórtica, donde el tejido es más fino y menos vascularizado (86). Estas complicaciones se pueden manifestar como abscesos (cavidades cerradas con necrosis y material purulento en su interior), pseudoaneurismas (cavidades abiertas a la circulación, que no contienen todas las capas de la pared, habitualmente formadas tras la rotura de un absceso o también de forma primaria), y fístulas entre dos cavidades.

Además, cuando existe insuficiencia valvular pueden formarse focos locales de infección endotelial en las zonas de impacto de los chorros regurgitantes en las correspondientes cámaras cardiacas. Cuando estas lesiones aparecen en la aurícula se denominan “parches de McCallum” (87).

Por último, respecto a la endocarditis protésica, la infección de prótesis mecánicas suele afectar al anillo protésico en forma de perianulitis, conduciendo en muchos casos a la aparición de complicaciones perianulares y a dehiscencias de las prótesis (86). Por su parte, en las prótesis biológicas la infección puede ocurrir tanto en el anillo como en los velos (87).

### Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la EI pueden ser muy variados, y referidos a cualquier sistema del organismo. Así, pueden darse desde manifestaciones clásicas como la presencia simultánea de fiebre, nuevo soplo de insuficiencia valvular y manifestaciones cutáneas, hasta manifestaciones inespecíficas y con evolución más tórpida que podrían orientar a enfermedades crónicas y neoplasias, lo que puede retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

La EI puede tener un curso clínico agudo, subagudo o crónico. En la forma aguda los síntomas aparecen desde unos pocos días hasta dos semanas previas al diagnóstico, habitualmente cursa con fiebre alta, tiritonas e insuficiencia cardiaca. El microorganismo más frecuente es *S. aureus*. En la forma subaguda, predominan los síntomas constitucionales (pérdida de peso, astenia, anorexia) y la febrícula. Los microorganismos causantes suelen ser estreptococos o estafilococos coagulasa-negativos. Por último, en el grupo crónico, los síntomas pueden persistir durante meses antes del diagnóstico, y habitualmente está causada por microorganismos poco virulentos, como *Propionibacterium acnes* (88,89).

Las manifestaciones clínicas de la EI vienen determinadas por cuatro mecanismos fisiopatológicos (90,91):

1. La bacteriemia constante debida a la liberación de microorganismos desde las vegetaciones da lugar a síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia, tiritona, y a los datos analíticos de leucocitosis, anemia y elevación de reactantes de fase aguda.

2. La infección y destrucción local y la extensión perianular de la infección dan lugar a la insuficiencia valvular, alteraciones de la conducción y al desarrollo de insuficiencia cardiaca.
3. El constante proceso de formación y destrucción de componentes que tiene lugar en la vegetación, junto con la fragmentación de las estructuras dañadas, puede dar lugar a la suelta de material a distancia que, alojado en otros órganos, constituye las embolias sépticas (sistema nervioso central, vísceras abdominales, parénquima pulmonar, etc).
4. La activación del sistema inmune puede finalmente conducir a la formación de inmunocomplejos circulantes que probablemente son responsables de algunas de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, así como de las reumatológicas y la glomerulonefritis (poco frecuente en la actualidad).

## **Formas de presentación clínica más frecuentes**

### Manifestaciones constitucionales

La fiebre es el síntoma más frecuente de la EI, está presente hasta en un 90% de los casos. Existen, sin embargo, otras manifestaciones clínicas más larvadas como la astenia, anorexia o pérdida de peso, habituales en las endocarditis subagudas y crónicas, que también nos deben hacer sospechar la posibilidad de la EI, pues la orientación clínica hacia otras patologías (fundamentalmente neoplasias) puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de la infección.

### Manifestaciones cardíacas

La insuficiencia cardíaca es la complicación más frecuente, apareciendo en más del 50% de los pacientes (92). Habitualmente ocurre por insuficiencia valvular aguda, sobre todo aórtica, pero también por estenosis valvular por grandes vegetaciones, complicaciones perianulares o embolias coronarias.

La manifestación más grave de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con EI es el shock cardiogénico (SC). En el caso de la EI, suele ser fruto de la insuficiencia valvular severa y aguda con sobrecarga de volumen aguda, presiones telediastólicas muy altas, presión de enclavamiento elevada, y bajo gasto con taquicardia. En ocasiones, existe también un factor de depresión miocárdica por la sepsis. El cuadro clínico incluye hipotensión, taquicardia, oliguria, frialdad acra y alteración del estado mental. Los hallazgos hemodinámicos son hipotensión sostenida (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg durante más de 30 minutos), bajo índice cardíaco (menor de 2,2 litros/minuto/m<sup>2</sup>) y presiones de enclavamiento en la arteria pulmonar elevadas (superiores a 15 mmHg) (93). Como respuesta compensatoria al bajo gasto cardíaco, se activan mecanismos neurohormonales (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema adrenérgico), que conducen a mayor vasoconstricción, taquicardia y retención de fluidos, lo que contribuye a empeorar la isquemia y la función miocárdica, constituyendo un círculo vicioso que ocasiona un agravamiento del shock (93,94).

La insuficiencia cardíaca es así una de las principales causas de muerte en la EI y la indicación más frecuente de cirugía urgente en la fase activa de la infección (12,31,95-97).

En los pacientes con EI también pueden aparecer trastornos del sistema de conducción, habitualmente en relación con la formación de complicaciones

perianulares y microorganismos de elevada virulencia, fundamentalmente aparición de un bloqueo aurículo ventricular por destrucción del anillo aórtico, cerca del cual transcurre el haz de His.

Finalmente, la aparición de síndromes coronarios agudos es poco frecuente, y suele asociarse a afectación de la válvula aórtica y presencia de complicaciones perianulares. Pueden ocurrir por embolias coronarias (vegetaciones) o por compresión coronaria secundaria a abscesos o pseudoaneurismas perivalvulares (98).

### Manifestaciones embólicas

Entre un 22 y un 50% de los episodios de EI cursan con embolias sistémicas, aunque muchas veces son silentes. Por este motivo, su prevalencia es variable, según los métodos diagnósticos empleados. Los factores de riesgo relacionados con embolias son la infección por microorganismos virulentos, como *S. aureus* y hongos, el tamaño de las vegetaciones y la válvula infectada (99,100). En muchos casos las embolias ya están presentes antes de iniciar el tratamiento antibiótico, y su riesgo de aparición disminuye drásticamente después de la primera semana tras el inicio del tratamiento antibiótico correcto (101).

### Manifestaciones neurológicas

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EI presenta alteraciones neurológicas, y la mayoría se producen por embolias en las arterias cerebrales (101-103). Gran parte de estas embolias son clínicamente silentes. Sin embargo, la aparición de un ictus embólico es la manifestación clínica inicial hasta en un 14% de los pacientes con EI (102). La arteria más afectada es la

cerebral media. Los factores de riesgo relacionados con la embolia cerebral incluyen los microorganismos virulentos (*S. aureus*), el tamaño de la vegetación y un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico. (101,104-106).

Respecto a la hemorragia cerebral, es la complicación neurológica de mayor mortalidad. Puede ocurrir por vasculitis séptica y rotura de un vaso, por rotura de aneurismas micóticos y por transformación hemorrágica de un infarto cerebral (107).

Además del ictus, otras complicaciones neurológicas menos frecuentes en la EI son aneurismas micóticos, abscesos, meningitis, etc. (86,102).

#### Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas han disminuido significativamente en las últimas décadas, presentando una incidencia muy inferior a la de la era preantibiótica. Su fisiopatología se asocia con fenómenos vasculares inmunológicos y embolias sépticas.

Las lesiones de Janeway son máculas hemorrágicas de tamaño variable y de forma irregular, no dolorosas, que suelen aparecer en palmas de las manos y plantas de los pies. Su coloración inicialmente es rosácea, y posteriormente se va oscureciendo para después desaparecer. Los nódulos de Osler son induraciones eritematosas dolorosas, de pequeño tamaño y coloración rojiza, que habitualmente aparecen en los pulpejos de los dedos (108). Otro tipo de lesiones cutáneas son las petequias que aparecen en conjuntivas, mucosa oral o yemas de los dedos. No son específicas de la EI. Tampoco lo son las hemorragias en “astilla,” líneas de color rojo oscuro subungueales.

## **Sepsis y shock séptico en la endocarditis infecciosa**

Los términos de sepsis, sepsis severa y SS corresponden a fases progresivamente más graves de la respuesta sistémica del organismo a la infección. (109). En 1991, un grupo de expertos estableció las definiciones más comúnmente usadas en la práctica clínica para este *continuum* (110,111):

En primer lugar, se denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a aquel cuadro que incluye dos o más de las siguientes: temperatura corporal mayor de 38° o menor de 36°C, frecuencia cardíaca superior a 90 lpm, frecuencia respiratoria superior a 20 rpm o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg, recuento leucocitario superior a 12000 células/mm<sup>3</sup> o menor de 4000 células/mm<sup>3</sup>, o más de un 10% de formas inmaduras.

La presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con infección recibe el nombre de sepsis.

En el caso de que la sepsis se asocie a hipotensión o disfunción de órganos se considera sepsis severa. Finalmente, se define SS como sepsis con hipotensión arterial a pesar del tratamiento con reposición abundante de fluidos y el concurso de fármacos vasoactivos. Además, se pueden asociar signos de hipoperfusión como acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.

Estas definiciones han sido criticadas por varios autores, que consideran que no son específicas, y no permiten caracterizar de forma precisa ni estratificar la situación clínica del paciente (111).

Por ello, en los últimos años se han desarrollado escalas, como la denominada con las siglas PIRO, que considera las posibles situaciones predisponentes, el

tipo y extensión de la infección, el tipo y magnitud de la respuesta del huésped y el grado de disfunción orgánica. (112). Sin embargo, por su simplicidad y utilidad en la práctica clínica, las definiciones establecidas hace más de dos décadas siguen siendo las más usadas en la actualidad, tanto en la clínica como en la literatura.

Se considera que la incidencia anual de sepsis severa es de unos 50-95 casos por 100000 habitantes (113), y que esta incidencia ha aumentado en las últimas décadas un 9% anual. La mortalidad de los pacientes con sepsis severa y SS es del 30-50%, aunque el determinante pronóstico más importante es la enfermedad subyacente (111,114).

Según estudios realizados en unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos y Europa, alrededor del 75% de los casos de sepsis severa aparecen en pacientes hospitalizados por otros motivos, siendo los microorganismos causales más frecuentes aquellos que son comensales habituales (microbiota) del ser humano. Afectan a pacientes con disrupción de las barreras cutáneas (catéteres, heridas quirúrgicas), o cierto estado de inmunosupresión (111).

Tanto la sepsis severa como el SS son el resultado final de un conjunto de complejas interacciones entre los microorganismos causantes y los mecanismos de respuesta del huésped, siendo el reflejo de una respuesta desproporcionada entre la intensidad del estímulo patogénico y la respuesta inflamatoria del huésped (115,116) (*Figura 4*).

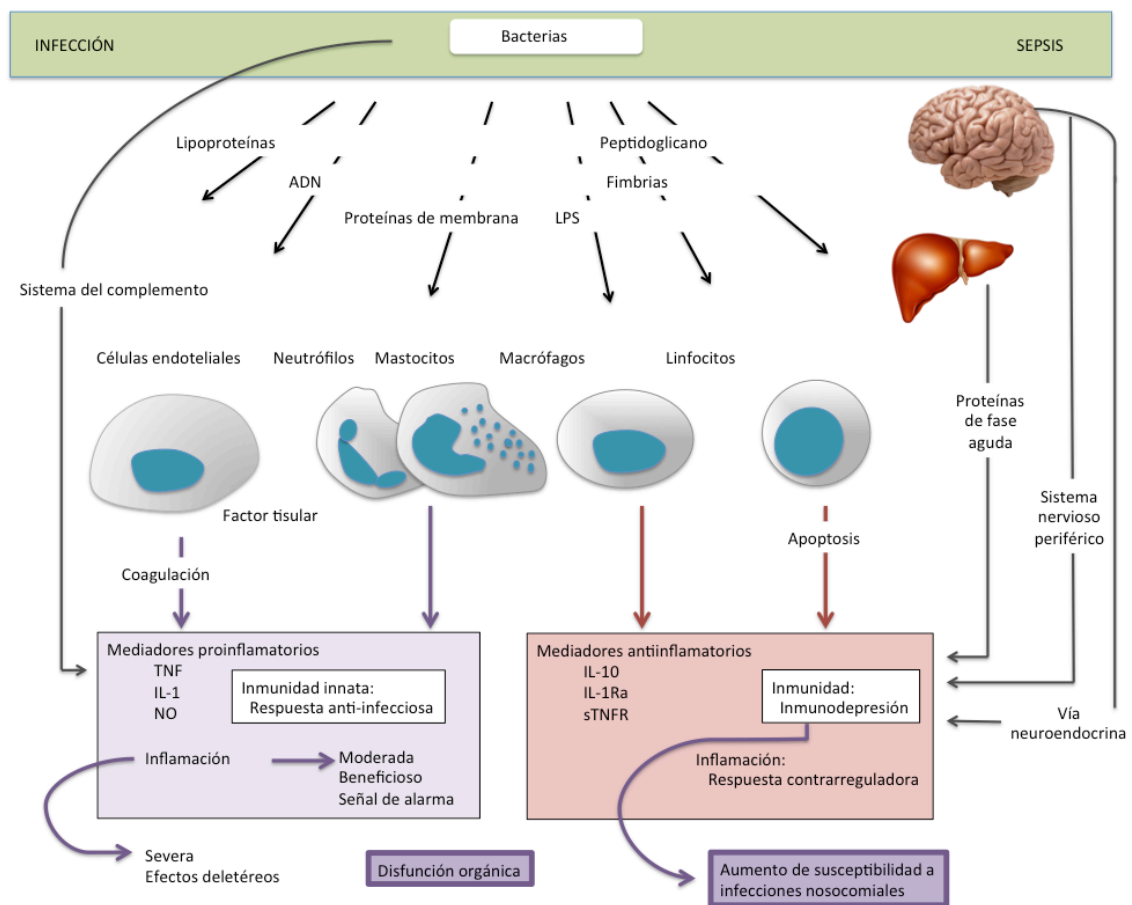


Figura 4. Fisiopatología del shock séptico.

Tomado de Annane *et al* (115)

ADN: ácido desoxirribonucleico; LPS: lipopolisacárido; TNF: factor de necrosis tumoral; IL-1: interleucina 1; NO: óxido nítrico; IL-10: interleucina 10; IL-1Ra: antagonista del receptor de interleucina 1; sTNFR: receptor soluble del factor de necrosis tumoral.

### Disfunción miocárdica en el shock séptico

En la sepsis establecida, es frecuente un estado de hipovolemia por vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. (111,116). La restauración del volumen intravascular efectivo mediante fluidoterapia puede conducir a un shock hiperdinámico, con disminución de las resistencias periféricas, gasto cardíaco normal o elevado, y taquicardia (117). Este estado hiperdinámico también se ha denominado shock distributivo (118).

En tres cuartas partes de los casos, los pacientes evolucionan a una fase fría caracterizada por bajo gasto cardiaco e hipotensión debido a disfunción miocárdica (117-119).

Por tanto, el impacto de la sepsis a nivel cardiovascular tiene dos componentes: hipovolemia por vasodilatación y disfunción miocárdica. Ambos factores producen hipoperfusión tisular, la cual, mantenida y combinada con respuestas inflamatorias del huésped, puede conducir a daño celular y orgánico, a través de alteraciones de la permeabilidad en las membranas celulares y la función mitocondrial.

Entre los factores que contribuyen a la vasodilatación inducida por un estado inflamatorio se incluyen: taquifilaxia a catecolaminas, disminución de la síntesis y efecto de glucocorticoides y mineralocorticoides, liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular, síntesis de bradiquinina, liberación de factor de activación del plasminógeno y activación de canales de K mediados por ATP en las células del músculo liso vascular (111).

Respecto a la afectación del miocardio, en la década de 1980 se describió un patrón de disfunción miocárdica por sepsis que incluía disminución de la fracción de eyección biventricular, aumento de diámetros telediastólicos, frecuencia cardiaca alta y gasto cardiaco disminuido (120). Este patrón, que suele aparecer en las 48 h siguientes al inicio de la sepsis severa, es reversible en los casos en que los pacientes sobreviven a la sepsis (121). Se considera que está relacionado con el efecto en el miocardio y en la microcirculación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y la interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ).

Entre los mecanismos implicados se incluyen alteraciones del calcio intracelular, disfunción mitocondrial, apoptosis y un fenómeno de hibernación miocárdica (122,123).

### Tratamiento de la sepsis y el shock séptico

Los pilares básicos para el éxito en el tratamiento de los pacientes con sepsis severa y SS los resumió Young (124): sospecha clínica precoz, diagnóstico riguroso, inicio de tratamiento antibiótico adecuado, medidas de soporte y medidas dedicadas a revertir las causas predisponentes. De hecho, según un estudio de Kumar *et al*, cada hora de retraso en el inicio de la antibioterapia en pacientes con SS se asocia con una disminución de la supervivencia del 8% (125). Por otra parte, hay que señalar que la recuperación de la sepsis es poco probable si no se retira el foco infeccioso local (126).

En relación con las medidas de soporte, la fluidoterapia, preferiblemente con cristaloides (127,128), y los vasopresores, cuyo objetivo es mantener una presión arterial media superior a 60 mmHg, son esenciales para la recuperación del paciente.

En los últimos años, diversos estudios experimentales han evaluado la utilidad del balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) para el tratamiento del SS (129,130). Hasta la fecha el empleo del BCIA en la sepsis no ha demostrado una disminución de la mortalidad. Los beneficios obtenidos en diferentes estudios han sido disminución de los requerimientos de fármacos vasopresores y prolongación del tiempo de supervivencia, permitiendo que la antibioterapia pueda tener tiempo suficiente para ejercer su efecto (131).

Los pacientes con SS que más se beneficiarían del BCIA serían aquellos con bajo gasto cardiaco por disfunción miocárdica severa y con elevado riesgo de mortalidad (129,130).

Por último, otras técnicas aún en experimentación para el tratamiento de la sepsis son la terapia de purificación sanguínea extracorpórea (132) y el tratamiento inmunomodulador (glucocorticoides, anticuerpos antiendotoxinas, anticuerpos anti-TNF  $\alpha$  y antagonistas del receptor de IL-1, entre otros) (111). A pesar de prometedores resultados en ensayos preliminares estos agentes no han demostrado un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con SS (111, 133).

#### Shock séptico frente a shock cardiogénico en la endocarditis infecciosa

En pacientes con EI, el SS y el SC pueden coexistir, siendo en ocasiones difícil discernir cuál es la fisiopatología predominante en un determinado paciente. De hecho, la fase fría del SS, en la que se produce disfunción miocárdica, podría considerarse una combinación de shock distributivo y SC.

En aquellos casos dudosos, pueden resultar útiles determinados parámetros ecocardiográficos y analíticos (134-136). Un reciente estudio de Gelsomino *et al* (137) en pacientes con EI e indicación de cirugía urgente, estableció como puntos de corte para considerar un caso de shock como séptico la presencia de un área ventricular izquierda indexada menor de  $5,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , un diámetro de la vena cava inferior menor de 2 cm con variación respiratoria superior al 50% o niveles de procalcitonina en plasma superiores a 10 ng/ml.

Respecto al pronóstico, existen pocos estudios que comparen directamente la mortalidad de los pacientes con EI que presentan estos dos tipos de shock.

En el trabajo de Gelsomino, la mortalidad a 30 días fue muy superior en el grupo de SS respecto a los pacientes que presentaban SC (65,8% vs 19,5%) (137). Además, el SS fue un predictor independiente de mortalidad a los 6 meses (138).

El diferente pronóstico de los pacientes con estos dos tipos de shock radica en la fisiopatología subyacente. Mientras que el SC en la EI es un proceso localizado, originado en la gran mayoría de los casos por insuficiencia valvular severa, y que puede resolverse mediante cirugía de sustitución valvular, el SS representa un proceso sistémico diseminado y no controlado, que difícilmente podrá resolverse mediante una intervención local (96,138).

## Diagnóstico

### **Evolución de los criterios diagnósticos**

El diagnóstico de la EI depende fundamentalmente de la sospecha clínica derivada de la presencia de signos y síntomas compatibles, así como de la demostración del microorganismo responsable y de las lesiones típicamente asociadas con esta enfermedad. Por ello, es fundamental una anamnesis detallada y una exploración clínica meticulosa. Los hallazgos de las pruebas complementarias iniciales tanto radiológicas (émbolos sépticos pulmonares, redistribución vascular) como electrocardiográficos (aparición de un bloqueo aurículo-ventricular, o signos de isquemia miocárdica) pueden contribuir al diagnóstico de sospecha.

Los primeros criterios diagnósticos de la EI fueron establecidos por Von Reyn en 1981 (139). Posteriormente, fueron sustituidos por los llamados “Criterios de Duke”, publicados en 1994 por Durack *et al* (140), que aportaban mayor precisión diagnóstica (141-143). En el año 2000, Li y cols, introdujeron ciertas modificaciones en los criterios de Duke originales y presentaron los “Criterios de Duke modificados”, que son los empleados en la actualidad (144) (*Tablas 1a y 1b*).

Tabla 1a. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de EI.

<b>Criterios mayores</b>
<b>1. Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:</b>
a) Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados: -Estreptococos del grupo <i>viridans</i> , <i>S. bovis</i> , grupo HACEK, <i>S. aureus</i> , o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario.
b) Hemocultivos persistentemente positivos por microorganismos típicos de endocarditis: -Dos o más hemocultivos positivos separados por un periodo de más de 12 horas. -Tres de tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos positivos con una diferencia de una hora o más entre el primero y el último.
c) Un único hemocultivo positivo para <i>C. burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG antifase I $\geq$ 1:800.
<b>2. Evidencia de afectación endocárdica:</b>
a) Ecocardiografía positiva (ETE recomendado en pacientes con válvula protésica, complicaciones perianulares y en pacientes con criterios de endocarditis posible o definitiva; ETT como primera prueba en otros pacientes): -Vegetación en la válvula, en las estructuras adyacentes o en las áreas de choque del chorro de regurgitación valvular. -Vegetación donde haya material implantado en ausencia de otra explicación anatómica. -Absceso. -Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica.
b) Nueva regurgitación valvular (incremento o cambio en un soplo preexistente no es suficiente).
<b>Criterios menores</b>
1. Predisposición: una cardiopatía predisponente o ser adicto a drogas por vía parenteral.
2. Fiebre $\geq$ 38 °C.
3. Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
4. Fenómenos inmunitarios (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide).
5. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores o evidencia serológica de infección por un microorganismo que puede producir EI.

Tabla 1b. Diagnóstico de EI según los criterios de Duke.

<b>EI definitiva</b>
<p>Criterios patológicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Microorganismos demostrados en la vegetación por cultivo o histología, en un émbolo periférico o en un absceso intracardiaco.</li> <li>-Vegetación o absceso intracardiaco confirmados por histología.</li> </ul>
<p>Criterios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-2 criterios mayores.</li> <li>-1 criterio mayor y 3 menores.</li> <li>-5 criterios menores.</li> </ul>
<b>EI posible</b>
<p>Criterios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-1 criterio mayor y 1 criterio menor.</li> <li>-3 criterios menores.</li> </ul>
<b>EI descartada</b>
<p>Diagnóstico distinto que justifique los hallazgos.</p>
<p>Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días o menos de tratamiento antibiótico.</p>
<p>Sin evidencia histológica de endocarditis infecciosa en cirugía o en autopsia tras cuatro días o menos de tratamiento antibiótico.</p>
<p>No reúne criterios de endocarditis posible.</p>

Como se puede observar de los criterios diagnósticos expuestos, los hallazgos microbiológicos y ecocardiográficos desempeñan un papel crucial en el diagnóstico definitivo de la EI en la actualidad.

## **Hemocultivos**

En los pacientes con sospecha de EI se recomienda extraer al menos 3 hemocultivos antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico, mediante punciones venosas periféricas diferentes. La incubación habitual es de 5 días, pero se prolonga hasta 2 semanas o más en los casos con hemocultivos iniciales negativos y si se sospecha la presencia de microorganismos “exigentes”.

En los casos de hemocultivos negativos, actualmente se dispone de métodos de diagnóstico microbiológico adicionales, con el análisis molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), entre otros. Además, tanto el cultivo de los tejidos resecados afectados como las técnicas de serología pueden ayudar a esclarecer el microorganismo causal (145-147).

En los casos de EI con cultivos negativos, la ecocardiografía es la herramienta crucial para el diagnóstico.

## **Papel del ecocardiograma en la endocarditis infecciosa**

El ecocardiograma se considera una herramienta fundamental en el diagnóstico y tratamiento de la EI (148-152); tanto es así que los hallazgos ecocardiográficos constituyen un criterio mayor para el diagnóstico de esta enfermedad.

Los objetivos del estudio ecocardiográfico en la EI son (153) por un lado la identificación de lesiones compatibles con EI y el análisis de la anatomía valvular subyacente, y por otro, la cuantificación de la lesión valvular (principalmente grado de destrucción e insuficiencia valvulares) y el impacto

hemodinámico y funcional en el resto de estructuras cardíacas (ventrículo izquierdo, presión pulmonar, etc).

En la *Tabla 2* se describen los hallazgos ecocardiográficos de la EI (153-155).

*Tabla 2.* Lesiones de la endocarditis infecciosa en el ecocardiograma.

<b>Vegetaciones</b>
<p>Masas de aspecto desflecado, con alta movilidad, no sincrónica con las estructuras que las sustentan, y de ecogenicidad variable.</p> <p>Suelen localizarse en el lado auricular de las válvulas aurículoventriculares y en el lado ventricular de las sigmoideas.</p> <p>En pacientes con prótesis mecánicas, suelen asentar en el anillo protésico, y en pacientes con prótesis biológicas pueden afectar al anillo y a los velos.</p> <p>Se debe realizar el diagnóstico diferencial con cuerdas rotas, hilos de sutura, trombos o variantes de la normalidad (excrecencias de Lambl, por ejemplo). Tras un tratamiento antibiótico correcto, las vegetaciones pueden persistir como masas ecodensas y de menor movilidad, y no se debe interpretar como un fracaso del tratamiento o recidiva de la enfermedad.</p>
<b>Abscesos perivalvulares</b>
<p>Áreas ecodensas o ecolucentes, sin flujo en su interior, que aparecen con mayor frecuencia en EI sobre válvula aórtica y en EI protésica. Su evolución puede conducir a la formación de pseudoaneurismas o fístulas.</p>
<b>Pseudoaneurismas</b>
<p>Cavidades ecolucentes con flujo pulsátil en su interior y expansión sistólica.</p>
<b>Dehiscencia protésica</b>
<p>Aunque se trata de un criterio diagnóstico mayor, hasta un 15% de los pacientes con prótesis en ausencia de infección pueden tener insuficiencia valvular periprotésica de grado leve. Por ello, es importante cerciorarse de que se trate de un hallazgo de nueva aparición.</p> <p>Cuando la dehiscencia es importante, podemos detectar la presencia de “cabeceo protésico” que se define como oscilaciones de la prótesis superiores a 15° en al menos una dirección, acompañados de flujo regurgitante paravalvular.</p>

## Ecocardiograma transtorácico y transesofágico

El ETT posee una sensibilidad para la detección de vegetaciones de alrededor del 50%, y una especificidad del 98% (156). El rendimiento diagnóstico de la prueba depende de varios factores como la calidad de la imagen, ecogenicidad y tamaño de las vegetaciones, presencia de enfermedad valvular previa o prótesis valvular, la experiencia y habilidad del examinador, y la probabilidad pre-test de padecer la enfermedad (157). Su capacidad de resolución condiciona que sólo el 25% de las vegetaciones menores de 5 mm puedan diagnosticarse con esta técnica (158).

Debido a estas limitaciones, hasta en un 20-40% de los casos el ETT es insuficiente para el diagnóstico de la EI (159). Es en las endocarditis derechas de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral donde el ETT presenta su máxima sensibilidad, debido a la localización anterior de las estructuras valvulares, a sus características morfológicas y a la buena ventana acústica del paciente (160).

El ETE, sin embargo, posee una sensibilidad del 93% y una especificidad cercana al 100% para el diagnóstico de EI sobre válvulas nativas, y permite diagnosticar lesiones de pocos milímetros (161). En pacientes con prótesis valvulares, la sensibilidad de esta técnica es menor, entre el 86 y el 94%; en el diagnóstico de EI sobre los electrodos de electroestimulación intracavitaria, la sensibilidad del ETE está alrededor del 94%.

De cualquier modo, es necesario recordar que esta técnica puede presentar también falsos negativos, principalmente por estudios incompletos, vegetaciones de tamaño inferior a 2 mm, presencia de prótesis o válvulas muy calcificadas, e incluso embolización de la vegetación antes de la realización del

estudio (153). En los casos en que el primer estudio haya sido negativo y la sospecha clínica persista, es conveniente la repetición del mismo. Las recomendaciones actuales para la realización de un ecocardiograma en pacientes con sospecha de EI se muestran en la *Tabla 3* y la *Figura 5* (31,153).

*Tabla 3.* Recomendaciones para realizar un ecocardiograma en la EI:

Diagnóstico
ETT: técnica de elección inicial en la sospecha de EI.
ETE: técnica de elección si la sospecha es alta y la ETT es negativa.
Repetir ETE a los 7-10 días de la primera si ésta es negativa y persiste alta sospecha clínica.
ETE: en pacientes con ETT positiva para mejorar el diagnóstico de complicaciones perianulares, fundamentalmente en aquellos casos de microorganismos virulentos y válvula protésica.
Una ETT negativa en un paciente con sospecha clínica y baja probabilidad de endocarditis es suficiente para descartar el diagnóstico de EI.
Tratamiento médico y seguimiento
Se recomienda realizar una nueva ETE si se producen cambios clínicos significativos (infección persistente, embolia, nuevo bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca), principalmente para descartar la aparición de complicaciones perianulares.
También puede realizarse para observar la evolución de vegetaciones de gran tamaño.
Seguimiento al finalizar el tratamiento
Se recomienda realizar un ETT antes del alta en pacientes con EI tras finalizar el tratamiento antibiótico, hayan sido intervenidos o no.

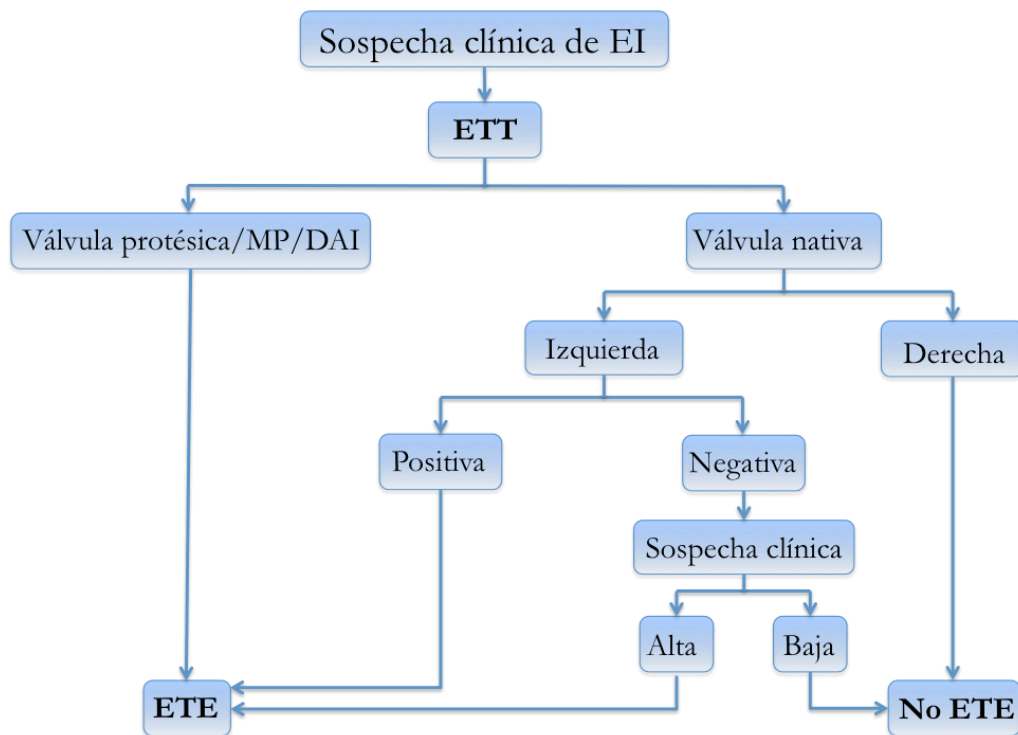
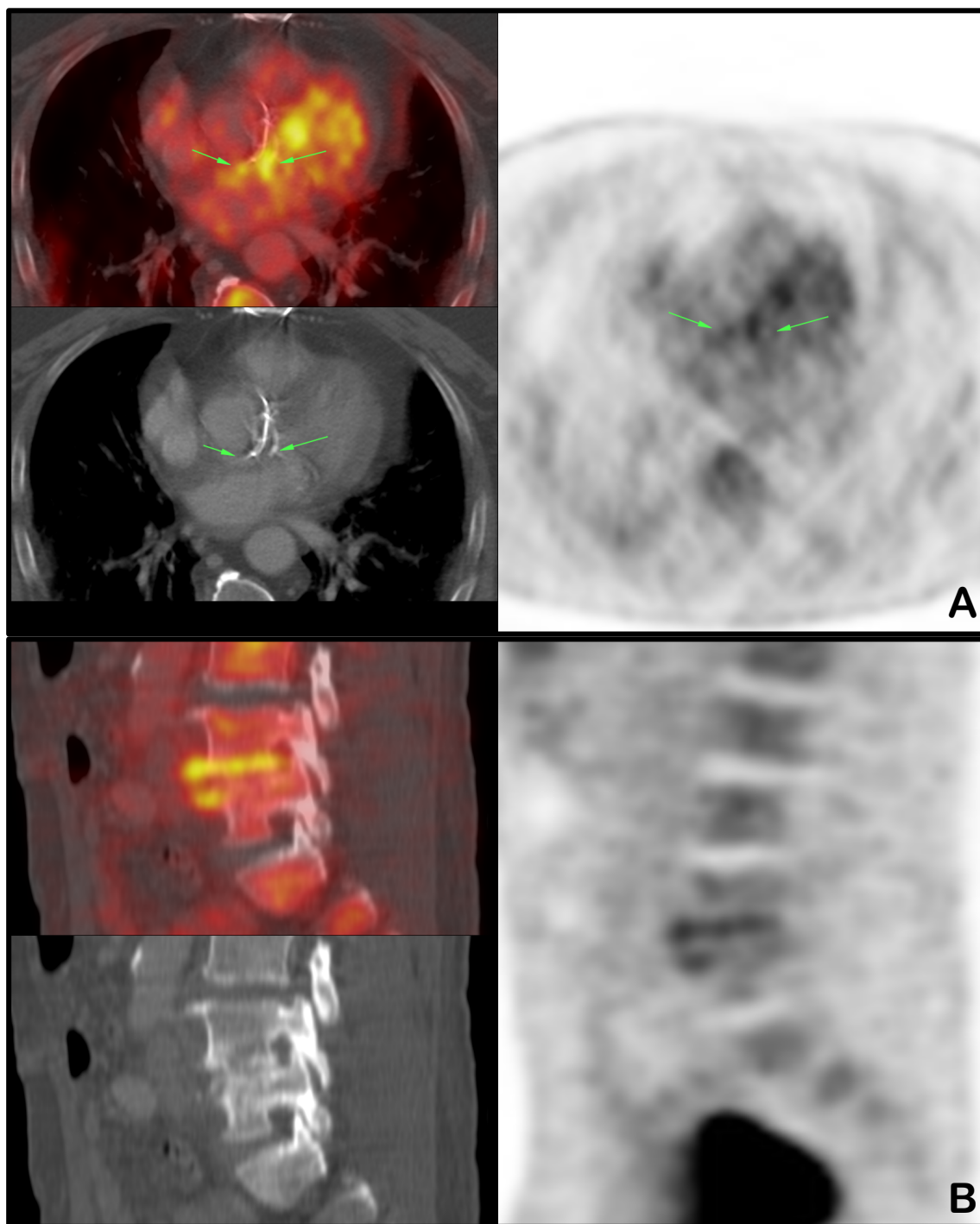


Figura 5. Indicaciones de realización de ecocardiografía ante la sospecha de EI.

### Otras técnicas de imagen

Algunos autores sugieren la utilidad de la tomografía computerizada y la resonancia magnética para la documentación de vegetaciones y complicaciones perianulares en los casos en que la sospecha clínica sea alta y la ETE sea negativa o no concluyente (162-165). Otras técnicas menos empleadas en el diagnóstico de la enfermedad incluyen la gammagrafía con leucocitos marcados y la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computerizada (PET/TC), que podría ser especialmente útil para el diagnóstico de vegetaciones sobre prótesis, en electroestimuladores y para detectar focos de captación correspondientes con embolias (Figura 6) (166-169).



*Figura 6.* Imágenes de PET/TC en 2 pacientes con endocarditis.

(A) Captación de fluordesoxiglucosa (flechas) a nivel de una protésica aórtica mecánica.

(B) Captación de fluordesoxiglucosa en columna vertebral, en relación con espondilodiscitis y absceso prevertebral en un paciente con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa.

De hecho, en un reciente estudio de Saby *et al*, la sensibilidad de la PET/TC en pacientes con endocarditis protésica fue del 73%, y, combinada con los criterios de Duke modificados, incrementó la sensibilidad de éstos hasta el 97%, sin disminuir significativamente su especificidad.

De todos modos, la utilidad diagnóstica de estas nuevas técnicas no está bien establecida.

## Tratamiento

### **Principios generales**

Los aspectos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con EI son los siguientes (170):

1. Se debe establecer un diagnóstico microbiológico siempre que sea posible. Para ello, es fundamental la extracción de hemocultivos antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico. Sin embargo, en los casos en que exista daño endocárdico documentado y se haya instaurado un tratamiento antibiótico, éste no se debe suspender con el propósito de identificar al microorganismo responsable (171).
2. En los pacientes graves se debe iniciar tratamiento empírico inmediatamente después de la extracción de los hemocultivos. Una vez se identifique el microorganismo causal, y en función del antibiograma obtenido, se podrá modificar la pauta antibiótica.
3. Tras la identificación del microorganismo responsable es importante realizar una correcta caracterización de sus sensibilidades y resistencias antibióticas, lo que contribuirá a la elección del antibiótico y su dosificación.
4. En general, deben emplearse antibióticos bactericidas, durante largo tiempo (4-6 semanas) y muchas veces en combinación, dado que la vegetación es avascular y hay escasa presencia de células fagocíticas. Además, estos antibióticos deben administrarse por vía parenteral y en

unos intervalos de tiempo determinados. Todo ello es debido a las propiedades farmacodinámicas de los betalactámicos y glucopéptidos que determinan que su actividad bactericida dependa, sobre todo, del intervalo de tiempo durante el cual su concentración supera a la concentración mínima inhibitoria (CMI), y no tanto del pico alcanzado (172). Debido a los diferentes patrones de difusión del antibiótico al interior de la vegetación, al tamaño de la vegetación y a la producción de determinadas sustancias por parte de ciertos microorganismos, las dosis deben ser elevadas.

5. Es necesaria una monitorización de los niveles de los antibióticos administrados para valorar las dosis que deben administrarse, asegurando la eficacia del tratamiento y disminuyendo en la medida de lo posible la aparición de reacciones adversas (nefrotoxicidad, toxicidad laberíntica, etc).
6. Es imprescindible completar el ciclo de tratamiento antibiótico. La esterilización de la vegetación es un proceso largo y difícil, por lo que, para evitar recaídas, es necesario completar la pauta de antibiótico recomendada en función del tipo de episodio.
7. Exploración clínica exhaustiva y exámenes complementarios. Se debe explorar diariamente a los pacientes para detectar precozmente cambios en su situación hemodinámica o la aparición de embolias. Además, es importante realizar análisis periódicamente para orientar sobre posibles complicaciones: afectación renal, situación séptica... En función de los hallazgos, y cuando exista sospecha clínica de complicaciones, cardíacas o extracardíacas, se realizarán las exploraciones complementarias necesarias.

8. Comunicar la existencia del paciente al Servicio de Cirugía Cardíaca. Sobre todo en las endocarditis protésicas y en las que afectan a la válvula aórtica; la situación hemodinámica del paciente se puede desestabilizar bruscamente y requerir el concurso del cirujano. Los pacientes con EI deben ser tratados en centros en los que se disponga de cirugía cardíaca o que puedan ser derivados rápidamente a otro centro.
9. La anticoagulación debe evitarse excepto en los casos en que resulte imprescindible (válvulas mecánicas, valvulopatía reumática con fibrilación auricular), en los que se optará por el empleo de heparina no fraccionada en infusión intravenosa continua. Si se produjese un accidente vascular cerebral hemorrágico, será necesario suspender y, en ocasiones, corregir la anticoagulación. Si el accidente es isquémico, en principio no será necesario suspender la anticoagulación, salvo que se convirtiese en hemorrágico o que sea muy extenso (173).
10. Buscar y tratar la puerta de entrada. Aunque en muchos episodios no se consigue identificar la puerta de entrada, siempre se debe buscar, ya que podría orientar hacia el microorganismo causal.
11. Asegurar un adecuado soporte nutricional. Dado que se trata de una enfermedad de curso largo y debilitante, la adecuada nutrición e hidratación del paciente ayudarán al mantenimiento y mejoría de su estado general.
12. Explicar la profilaxis. Una vez resuelto el episodio, se debe enseñar al paciente y su familia en qué consiste la profilaxis de EI y cuáles son las situaciones ante las cuales debe recibirla.

13. Seguimiento clínico extrahospitalario prolongado. Además de su alta mortalidad, la morbilidad que acompaña a la EI también es importante. Secuelas secundarias a las lesiones cardíacas, a las complicaciones extracardíacas padecidas o a la toxicidad del tratamiento antibiótico (sobre todo en pacientes mayores) hacen recomendable un seguimiento extrahospitalario a largo plazo y, en ocasiones, de por vida.

### **Tratamiento antimicrobiano**

Los antibióticos para tratamiento empírico deben ser escogidos en función del germen causal más probable, según las características del paciente y la forma de presentación clínica de la infección. En los casos de EI sobre válvula nativa de curso agudo, la pauta debe cubrir estafilococos productores de penicilinasas, estreptococos sensibles a la penicilina y enterococos. En los episodios de curso subagudo se deben cubrir estreptococos sensibles a penicilina y enterococos, combinando penicilina G o ampicilina con gentamicina.

En las endocarditis izquierdas sobre válvula protésica, como ya se ha dicho, el perfil microbiológico depende del tiempo transcurrido desde la intervención. Hasta el primer año se pueden aislar gérmenes adquiridos en el quirófano o en el postoperatorio (por infección de la herida o inserción de catéteres), sobre todo estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus* resistente a meticilina. Después del primer año, la distribución microbiológica se parece más a la de las endocarditis sobre válvula nativa, aunque *S. epidermidis* es particularmente frecuente.

En cuanto a las endocarditis derechas, sean sobre válvula nativa (casi exclusivamente en pacientes ADVP) o sobre portadores de marcapasos u otros dispositivos intracavitarios, los gérmenes más frecuentes son los estafilococos sensibles a la meticilina.

Tras la identificación del microorganismo responsable, el régimen antibiótico se modificará en función del microorganismo identificado y su antibiograma.

En el último lustro, diferentes Sociedades Científicas han publicado recomendaciones respecto al tratamiento antibiótico de la EI, entre las que cabe destacar las siguientes: European Society of Cardiology, American Heart Association/American Society of Cardiology, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, y European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (31,95,174).

En la *Tabla 4* se exponen las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento empírico de la EI (31).

Tabla 4. Tratamiento antibiótico empírico recomendado en EI.

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
<b>Válvulas nativas:</b>		
Ampicilina-sulbactam o Amoxicilina-clavulánico con Gentamicina	12 g/día i.v. en 4 dosis  12 g/día i.v. en 4 dosis  3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6  4-6  4-6
Vancomicina con Gentamicina con Ciprofloxacino	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis  3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis  1.000 mg/día por vía oral en 2 dosis u 800 mg/día i.v. en 2 dosis	4-6  4-6  4-6
<b>Válvulas protésicas (precoz, &lt;1 año tras cirugía)</b>		
Vancomicina con Gentamicina con Rifampicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis  3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis  1.200 mg/día por vía oral en 2 dosis	6  2  6
<b>Válvulas protésicas (tardía, &gt;1 año tras cirugía)</b>		
Misma pauta que para válvulas nativas.		

## **Tratamiento quirúrgico. Conceptos generales**

La mortalidad de la EI en la era prequirúrgica alcanzaba el 70%. Actualmente, la cirugía se ha convertido en parte fundamental del tratamiento de la EI, de forma que entre un 20% y un 50% de los pacientes según las series son intervenidos quirúrgicamente durante la fase activa de la enfermedad (12,15,175,176). Es difícil valorar el impacto real de la cirugía en el pronóstico de los pacientes con EI, dado que los enfermos que se operan son habitualmente los más graves, y hay pacientes graves que no son intervenidos por su elevada comorbilidad y riesgo quirúrgico prohibitivo. Pese a ello, la mayoría de los estudios han demostrado resultados favorables con el tratamiento quirúrgico (177-180).

Las recomendaciones actuales (31,95) para el tratamiento quirúrgico de la EI se basan en consenso de expertos y estudios observacionales. Dada la complejidad de la enfermedad, la decisión de operar o no a un paciente durante el curso agudo de la endocarditis debe valorarse siempre de forma individual, considerando los riesgos y beneficios de la intervención, el estado general y comorbilidades del paciente y la experiencia del equipo quirúrgico. Debe ser por tanto una decisión multidisciplinar.

Respecto a los pacientes con EI de elevado riesgo, pero que no tienen indicación de cirugía urgente en el momento del ingreso, en la actualidad nuestro grupo está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico para determinar el momento más adecuado para realizar la intervención quirúrgica (181).

## ¿Cuándo se debe operar al paciente?

Respecto al momento más adecuado de realización de la cirugía en los pacientes con indicación de cirugía precoz, las guías (31) definen 3 recomendaciones diferentes en función de la gravedad del paciente:

- Cirugía de emergencia o muy urgente: aquella llevada a cabo en las primeras 24 h.
- Cirugía de urgencia: aquella realizada en 2-3 días tras haberse establecido su indicación.
- Cirugía electiva: la que se realiza después de al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico.

## Indicaciones de cirugía

Existen tres tipos de indicaciones quirúrgicas, una indicación hemodinámica, otra infecciosa, y otra para prevenir embolias (*Tabla 5*).

### 1. Insuficiencia cardiaca.

Como ya se ha mencionado, la insuficiencia cardiaca es la complicación más frecuente de la EI. En la mayoría de los casos, es secundaria a la destrucción valvular por la infección, siguiendo una evolución aguda, con muy mala tolerancia hemodinámica, lo que la hace una indicación establecida de cirugía urgente. La mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca no operados alcanza el 55-85%, mientras que en pacientes intervenidos quirúrgicamente es del 10-35% (182). La insuficiencia cardiaca se ha determinado como un factor pronóstico independiente en diferentes estudios, de forma que su presencia al ingreso hospitalario implica hasta un 25% de posibilidades de fallecimiento o necesidad de intervención quirúrgica (175).

## 2. Infección no controlada.

Tras un tratamiento antibiótico correcto, en la mayoría de los pacientes la fiebre remite en la primera semana tras la instauración del mismo. La persistencia de fiebre y bacteriemia obliga a descartar la presencia de microorganismos resistentes (fundamentalmente hongos, pero también bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* o *Brucella*), la extensión perianular de la infección o las metástasis a distancia (absceso esplénico, etc). Todas estas situaciones son indicaciones de cirugía durante la fase activa de la enfermedad.

## 3. Prevención de embolias.

La instauración precoz de un tratamiento antibiótico correcto supone una importante disminución del riesgo embólico de los pacientes con EI (183). Sin embargo, a pesar de la instauración del tratamiento antimicrobiano existen una serie de factores predictores de complicaciones embólicas y que se consideran indicación de cirugía. Entre ellas se encuentra el antecedente de embolia y la persistencia de vegetaciones mayores de 10 mm, y las vegetaciones mayores de 10-15 mm sobre el velo anterior mitral.

En este sentido, se ha publicado recientemente un ensayo clínico que incluyó a 76 pacientes con EI nativa izquierda que no cumplían criterios de cirugía urgente en el momento de la aleatorización y que presentaban insuficiencia valvular severa y vegetaciones mayores de 10 mm; fueron aleatorizados a cirugía precoz (primeras 48 h tras la inclusión) o tratamiento convencional (184). La variable combinada de mortalidad intrahospitalaria y embolias en las primeras 6 semanas fue significativamente menor en los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de forma precoz (3% frente a 23%), a expensas de una importante disminución de las embolias.

Sin embargo, no hay suficiente evidencia para generalizar estos hallazgos, dado que los pacientes incluidos en el estudio eran jóvenes (edad media de 47 años), con muy baja comorbilidad y muy baja mortalidad (inferior al 5%), lo que limita su aplicación a grupos de mayor riesgo quirúrgico (185).

*Tabla 5.* Indicaciones y momento de la cirugía en EI nativas izquierdas.

Indicación	Tiempo	Evidencia
<b>A. Insuficiencia cardíaca</b>		
EI aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción de la válvula que causa edema pulmonar persistente o shock cardiogénico.	Emergencia	I-B
EI aórtica o mitral con fístula en una cámara cardíaca o pericardio que causa edema pulmonar persistente o shock cardiogénico.	Emergencia	I-B
EI aórtica o mitral con insuficiencia valvular aguda grave u obstrucción de la válvula e insuficiencia cardíaca persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica (cierre mitral precoz o hipertensión pulmonar).	Urgencia	I-B
EI aórtica o mitral con regurgitación grave y sin insuficiencia cardíaca.	Electiva	IIa-B
<b>B. Infección no controlada</b>		
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación en aumento).	Urgencia	I-B
Fiebre persistente y hemocultivos positivos > 7-10 días.	Urgencia	I-B
Infección causada por hongos u organismos multirresistentes.	Urgencia/ Electiva	I-B
<b>C. Prevención de embolias</b>		
EI aórtica o mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) con uno o más episodios embólicos a pesar de terapia antibiótica adecuada.	Urgencia	I-B
EI aórtica o mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) y otros indicadores de evolución complicada (insuficiencia cardíaca, infección persistente, absceso).	Urgencia	I-C
Vegetaciones muy grandes (> 15 mm).	Urgencia	IIb-C

### Cirugía en pacientes con complicaciones neurológicas

Hasta un 30% de los pacientes con EI pueden presentar complicaciones neurológicas, lo cual se asocia con un aumento de la mortalidad. Muchos de los pacientes con estas complicaciones presentan además alguna indicación de cirugía urgente. Aunque existe riesgo de aparición de hemorragia cerebral tras la cirugía que pueda complicar el cuadro neurológico subyacente, estudios recientes han demostrado que la cirugía cardíaca es segura en pacientes con ictus embólicos de pequeño tamaño, no hemorrágicos. (186-188). En los pacientes con infartos de gran tamaño o con componente hemorrágico, sin embargo, se recomienda retrasar la intervención 4-6 semanas.

## **Pronóstico**

Los indicadores de mal pronóstico (*Tabla 6*) incluyen características basales del paciente (edad avanzada, diabetes mellitus y otras comorbilidades), endocarditis sobre válvula protésica, presencia de complicaciones (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, complicaciones neurológicas, SS), el microorganismo causal (*Staphylococcus aureus*, hongos, bacilos gramnegativos) y los datos ecocardiográficos (complicaciones perianulares, vegetaciones de gran tamaño).

### **Características basales de los pacientes**

La edad media de los pacientes con endocarditis se ha incrementado en los últimos años. De hecho, en una serie reciente, el 28% de los pacientes tenían más de 70 años (189). El papel de la edad en el pronóstico de los pacientes con endocarditis es motivo de controversia. Si bien en algunas series los ancianos presentaban mayor mortalidad (54,190,191), estudios recientes sugieren que la edad *per se* no determina un peor pronóstico (54). Entre los factores que podrían influir en el peor pronóstico de los pacientes ancianos podrían estar un mayor número de procedimientos invasivos, que implica infección por gérmenes más virulentos, y un uso más restrictivo de la cirugía en estos pacientes (192,193).

Respecto a las comorbilidades, una de las más estudiadas es la diabetes mellitus. La disminución de la respuesta inmunitaria en pacientes con diabetes mellitus predispone a la adquisición de infección (194,195) y en ciertos estudios ha resultado ser un factor independiente de mortalidad (196,197).

### **Microorganismo causal**

Entre los microorganismos más virulentos, asociados con un peor pronóstico, se encuentran los hongos, principalmente por la escasa capacidad de penetración y actividad de los antifúngicos (198).

Otro patógeno relacionado con cifras elevadas de mortalidad es *S. aureus*, por su capacidad de destrucción valvular y alto número de complicaciones (insuficiencia cardíaca, SS).

Finalmente, hay microorganismos poco frecuentes pero asociados a muy mal pronóstico, como *S. pneumoniae* o *Pseudomonas*.

### **Complicaciones**

Las complicaciones de la EI empeoran significativamente el pronóstico de esta enfermedad. El desarrollo de insuficiencia cardíaca implica un aumento de la mortalidad y de la necesidad de cirugía (175,199). La aparición de complicaciones neurológicas se asocia asimismo con mal pronóstico, fundamentalmente en el caso de eventos con manifestaciones clínicas, sobre todo en ictus hemorrágico y en ictus isquémicos muy graves, pero no en aquellas complicaciones silentes (104,105,200,201). Por último, otros dos factores muy estrechamente relacionados con un mal pronóstico son la aparición de signos de infección persistente y el SS. (15,137,202,203).

Los factores predictores de mal pronóstico se resumen en la *Tabla 6* (31).

Tabla 6. Predictores de mal pronóstico en la EI:

Características del paciente
Edad avanzada EI sobre válvula protésica Diabetes mellitus insulino-dependiente Comorbilidades (fragilidad, cirugía vascular previa, enfermedad pulmonar o renal)
Microorganismos
<i>S. aureus</i> Hongos Bacilos gramnegativos
Presencia de complicaciones
Insuficiencia cardiaca Insuficiencia renal Ictus (sobre todo, ictus isquémicos extensos e ictus hemorrágicos) Shock séptico
Hallazgos ecocardiográficos
Complicaciones perianulares Insuficiencia valvular severa (válvulas izquierdas) Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida Hipertensión pulmonar Vegetaciones grandes Disfunción protésica severa Cierre precoz de la válvula mitral y otros signos de presión diastólica elevada.

MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN  
DE ESTA TESIS



## **MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS**

Debido a la elevada mortalidad de la EI, son muchos los estudios que han intentado identificar los factores de riesgo asociados con mal pronóstico y mayor mortalidad (15,31,100,175, 197, 199, 202-211).

Uno de los factores que más se relacionan con la mortalidad en la EI es el desarrollo de SS (15,100,137,197,202,203,206,207). Lamentablemente, no existen estudios que hayan definido los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SS en los pacientes con EI.

La finalidad de esta tesis es determinar el perfil epidemiológico, clínico, microbiológico, y ecocardiográfico de los pacientes con EI complicada con el desarrollo de SS, así como sus implicaciones pronósticas sobre el curso clínico intrahospitalario.

Una rápida identificación de los pacientes con mayor riesgo de SS podría ofrecer la oportunidad de modificar el curso clínico de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes. Por tanto, otro de los objetivos de este trabajo es identificar los factores pronósticos independientes relacionados con el desarrollo de SS durante el ingreso hospitalario.



## HIPÓTESIS



**HIPÓTESIS.**

1. El desarrollo de SS en pacientes con EI tiene implicaciones pronósticas en términos de necesidad de cirugía y riesgo de muerte intrahospitalaria.
2. La determinación de los factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de esta complicación podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar SS.



## OBJETIVOS



## **OBJETIVOS**

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los pacientes que tuvieron SS en algún momento de la evolución de la enfermedad, y compararlos con aquellos pacientes que no presentaron esta complicación.
2. Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de los pacientes que desarrollaron SS durante la hospitalización y que no lo tenían al ingreso.
3. Diseñar un cronograma de los principales eventos clínicos, y en especial del SS, en los pacientes con EI.
4. Estimar el efecto del SS (durante la hospitalización y en cualquier momento de la enfermedad) en la necesidad de cirugía y en el riesgo de muerte intrahospitalaria.
5. Identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SS en pacientes con EI.
6. Calcular las probabilidades de desarrollar SS durante el ingreso (*de novo*) en pacientes con EI en función de los factores pronósticos identificados.



## PACIENTES Y MÉTODOS



## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio: cohorte multipropósito.**

#### **Ámbito**

Nuestro Grupo para el Estudio de la Endocarditis Infecciosa está formado por tres hospitales terciarios españoles, con Servicios de cirugía cardíaca, que han trabajado de forma conjunta en EI, con el empleo de un protocolo estandarizado, recogida de datos uniforme, y los mismos criterios diagnósticos y terapéuticos. En este grupo de trabajo se incluyen de forma prospectiva en una amplia base de datos los pacientes con diagnóstico definitivo o posible de EI. El reclutamiento de pacientes se inició en Abril de 1996, y continúa en la actualidad.

Los integrantes del Grupo de Estudio incluyen especialistas en Cardiología, Cirugía Cardíaca, Medicina Interna y Epidemiología de los siguientes hospitales:

- Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.
- Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

#### **Población**

Para la realización de esta tesis doctoral se han incluido 894 episodios consecutivos de EI recogidos entre Abril de 1996 y Mayo de 2011. La información relativa a cada episodio de EI se ha registrado inicialmente en un cuaderno de recogida de datos en papel, y posteriormente se ha incluido en

una base de datos informática. Además, se incluye en el archivo junto con estos dos soportes de datos una copia del informe de alta o éxitus.

Para cada episodio de EI los datos recogidos en el formulario incluyen 18 variables epidemiológicas, 37 variables clínicas, 25 variables analíticas, 4 radiográficas, 7 electrocardiográficas, 14 microbiológicas y 16 ecocardiográficas.

En el Anexo I se incluye un ejemplo del cuaderno de recogida de datos.

A efectos de análisis de los episodios de EI se realizaron tres grupos. Dos grupos se tomaron como muestra de estudio (SS) y se compararon de forma independiente con los pacientes que no tuvieron SS:

- Grupo I, n=156. Episodios de EI que tuvieron SS en cualquier momento del curso clínico de la enfermedad.
- Grupo II, n=104. Episodios de EI que desarrollaron SS durante la hospitalización (*de novo*); por tanto, en este último grupo, los 52 pacientes que presentaban SS en el momento del ingreso fueron excluidos. Este grupo se hizo con el objetivo de identificar predictores del desarrollo de SS, evitando posibles factores de confusión que podrían estar presentes si sólo los pacientes que presentaron SS en cualquier momento de la enfermedad hubieran sido analizados.
- Grupo III, n=738. Aquellos episodios de EI que no presentaron SS.

Para asegurar la inclusión en el registro de forma consecutiva, todos los pacientes de nuestros centros a los que se les realizó un ecocardiograma para descartar EI fueron seguidos clínicamente hasta que se estableciera un diagnóstico. Los pacientes con un diagnóstico final de EI definitiva o posible fueron incluidos en el estudio. Los criterios de Duke fueron utilizados hasta el

año 2002 y a partir de esta fecha se utilizaron los criterios de Duke modificados (144).

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica detallada, exploración física, electrocardiograma, análisis de sangre, urianálisis, tres hemocultivos al ingreso y otros tres 48-72 horas después, un ETT y un ETE al ingreso.

En el caso de que los hemocultivos fueran negativos a las 72 horas de su extracción, se realizaron estudios serológicos para los siguientes microorganismos: *Chlamydia*, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Legionella* y *Mycoplasma*. Se inició antibioterapia empírica tras la extracción de los hemocultivos en todos los pacientes, y se sustituyó por tratamiento antibiótico específico cuando los resultados de los hemocultivos estuvieron disponibles.

Además del estudio ecocardiográfico realizado al ingreso, otras indicaciones para realizar una exploración ecocardiográfica durante el episodio de EI fueron:

- Cambio significativo en la situación clínica del paciente:
  - Aparición de un nuevo soplo.
  - Desarrollo de insuficiencia cardíaca.
  - Aparición de signos de infección persistente.
  - Desarrollo de trastornos de la conducción.
  - Embolias.
- Una semana después del inicio del tratamiento antibiótico correcto.
- Al alta médica.

## Definición de términos

### Datos epidemiológicos

- *Adquisición comunitaria*: bacteriemia diagnosticada al ingreso en el hospital o durante las primeras 48 horas.
- *Adquisición nosocomial*: bacteriemia en pacientes que han permanecido hospitalizados  $\geq 48$  horas antes del comienzo de los signos o síntomas de EI, o bien aquella que aparece en menos de 7 días tras el alta hospitalaria.
- *EI asociada a cuidados sanitarios*: bacteriemia diagnosticada en pacientes que reciben de forma ambulatoria tratamiento intravenoso, diálisis, quimioterapia...
- *Pacientes referidos*: aquellos casos de EI diagnosticados en otros hospitales y referidos por necesidad de cuidados de hospital terciario o cirugía cardíaca.
- *Endocarditis protésica precoz*: la ocurrida en el primer año tras la cirugía cardíaca.
- *Endocarditis protésica tardía*: la ocurrida a partir del primer año después de la cirugía cardíaca.
- *Cardiopatía previa*: presencia de daño estructural valvular previo al episodio de EI, estuviese o no diagnosticada. La clasificación anatómica de la cardiopatía subyacente (reumática, degenerativa, mixoide, congénita, etc.) se ha basado en los hallazgos ecocardiográficos (ecocardiogramas realizados durante el ingreso actual o ecocardiogramas previos cuando estaban disponibles), los hallazgos

quirúrgicos y anatomopatológicos (en los casos en que se llevó a cabo cirugía o autopsia), y en la historia clínica del paciente.

- *Endocarditis sobre dispositivos de electroestimulación (marcapasos o desfibriladores)*: aquella infección que afecta al segmento intracardiaco del cable de marcapasos o del desfibrilador.

### Factores desencadenantes

Se refiere a aquellos procedimientos que han podido ser puerta de entrada para la bacteriemia, y se han realizado dentro de los dos meses previos a la aparición de los síntomas de EI.

- *Dentales*: cualquier procedimiento que dé lugar al sangrado de las encías.
- *Respiratorios*: incluye cirugía y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.
- *Digestivos*: incluye cirugía y procedimientos endoscópicos, con o sin toma de biopsia.
- *Genitourinarios*: incluye cirugía y procedimientos en el tracto urinario con o sin toma de biopsia y sondaje vesical.
- *Catéter intravasculer*: se incluyen los catéteres intravenosos centrales, periféricos o intraarteriales, con finalidad diagnóstica o terapéutica, (están incluidos por tanto los cateterismos cardíacos, sean diagnósticos o terapéuticos, y los estudios electrofisiológicos).

- *Infección local*: la existencia de un proceso infeccioso, localizado, previo al desarrollo de los síntomas o al diagnóstico de la EI.

- *Cirugía previa*: la realización de cirugía que no sea la sustitución de prótesis valvular o la colocación de un tubo valvulado en el tiempo previamente especificado.

### Datos clínicos

- *Alcoholismo*: consumo habitual de más de 120 gr/ día de alcohol.

- *Tratamiento inmunosupresor*: cualquier tratamiento capaz de disminuir la inmunidad, celular o humoral.

- *Anemia crónica*: valores de hemoglobina menores de 9 g/dl de forma crónica.

- *Insuficiencia renal crónica*: cifras de creatinina sérica mayores a 2 mg/dl de forma crónica.

- *Insuficiencia renal aguda*: valores de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl de forma aguda, o por encima de su valor habitual en pacientes con insuficiencia renal crónica.

- *Inmunodepresión*: cualquier enfermedad que dé lugar a deterioro de la inmunidad celular o humoral.

- *Diabetes mellitus*: definida según los criterios vigentes (212), es decir, glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, glucemia igual o superior a 200 mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa, valores de glucemia plasmáticos iguales o

superiores a 200 mg/dl junto con síntomas cardinales de diabetes, o niveles de hemoglobina glicosilada iguales o superiores a 6,5%.

- *Cáncer*: existencia de cualquier neoplasia maligna en el momento del diagnóstico de EI.

- *EPOC*: bronquitis crónica o enfisema, según los criterios clínicos establecidos.

- *Dermatopatía crónica*: cualquier lesión dérmica de más de 1 mes de duración.

- *Colagenopatías*: incluye lupus, artritis reumatoide, Sjögren, esclerodermia y formas mixtas.

- *Inicio agudo de los síntomas*: se consideró así cuando el intervalo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue menor de 15 días (96).

- *Taquicardia supraventricular*: taquicardia dependiente de las estructuras supraventriculares para su mantenimiento. No se incluyó en esta definición la taquicardia sinusal, la fibrilación auricular ni el flúter auricular.

- *Embolia sistémica*: el diagnóstico de las embolias fue clínico, basado en signos clínicos (por ejemplo, disfunción orgánica de instauración brusca, según datos obtenidos de la exploración física) junto con la información obtenida del diagnóstico por imagen (tomografía computerizada, ecografía, arteriografía, resonancia magnética).

- *Insuficiencia cardíaca*: la aparición de insuficiencia cardíaca se diagnosticó según los criterios de las actuales guías de práctica clínica (213).

- *Shock cardiogénico*: hipotensión persistente (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg), e hipoperfusión tisular por disfunción miocárdica, en el contexto de una precarga adecuada, que se acompaña de bajo índice cardíaco (menor de 2,2 litros/minuto/m<sup>2</sup>) y presiones de enclavamiento en la arteria pulmonar elevadas (superiores a 15 mmHg) (93).

- *Signos de infección persistente*: bacteriemia persistente o fiebre tras 7 días de tratamiento antibiótico apropiado, o hemocultivos positivos después de 48 horas de tratamiento antibiótico correcto, tras haberse excluido la presencia de otros posibles focos infecciosos (31).

- *Shock séptico*: aparición de fallo circulatorio agudo con disfunción orgánica e hipoperfusión tisular en el contexto de sepsis, caracterizado por hipotensión arterial persistente (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg), a pesar de la adecuada reposición de fluidos (112).

### Microbiología

A todos los pacientes cuyos hemocultivos fueran negativos tras 72-96 horas de la extracción, se les realizó serología para los siguientes microorganismos: *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, y *Chlamydia spp.*

Definición de los criterios diagnósticos de la serología:

- *Brucella spp.*: títulos de aglutinación en tubo > 1/ 160 ó seroconversión.
- *Coxiella burnetii*: título de anticuerpos IgG antifase I  $\geq$  1:800.
- *Legionella spp.*: título por inmunofluorescencia indirecta > 1/256 ó seroconversión.

- *Mycoplasma pneumoniae*: título por fijación de complemento >1/ 64 ó seroconversión.
- *Chlamydia (psitacci, pneumoniae)*: fijación del complemento 1/64 ó cuadruplicación del título inicial a las 2 semanas (seroconversión).

### Hallazgos ecocardiográficos

- *Vegetación*: masa adherida a una de las válvulas o material intracardiaco, con ecogenicidad diferente a la de las estructuras adyacentes y con un movimiento errático e independiente de la válvula (96).
- *Diámetro mayor*: medido en 2 ejes distintos, en milímetros. En caso de múltiples vegetaciones se registró la mayor.
- *Complicaciones perianulares (214,215)*:
  - a. *Absceso*: engrosamiento de la región perianular, de baja ecodensidad, de forma redondeada o semilunar, sin flujo en su interior.
  - b. *Pseudoaneurisma*: cavidad perianular pulsátil que comunica con la luz vascular, con flujo en su interior (señal de Doppler color con patrón mosaico, es decir, turbulento).
  - c. *Fístula*: comunicación entre cavidades cardiacas vecinas, con flujo a su través y fenómeno de aceleración proximal.
- *Disfunción ventricular izquierda severa*: fracción de eyección ventricular izquierda menor del 30% (216).

### Tratamiento antibiótico correcto

Aquél que incluye combinaciones intravenosas a dosis altas de probado poder bactericida *in vitro* contra los microorganismos aislados. En los episodios sin germen identificado, se administraron regímenes empíricos en función de las recomendaciones de las guías de práctica clínica (31,95), o según la literatura de referencia en la materia.

### Cirugía precoz

Aquella realizada antes de completar el ciclo de tratamiento antibiótico.

Se realizó cuando ocurrieron alguna de las siguientes complicaciones: insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, embolia recurrente con persistencia de vegetaciones en el ecocardiograma, signos de infección persistente, endocarditis fúngica. En pacientes con un curso clínico favorable, la presencia de complicaciones perianulares *per se* no fue una indicación para cirugía precoz, aunque sí lo fue el crecimiento de abscesos o pseudoaneurismas en subsiguientes controles ecocardiográficos, o la aparición de fístulas.

Cuando un paciente, a pesar de cumplir criterios quirúrgicos no era intervenido, las razones fueron por rechazo del paciente o riesgo quirúrgico inaceptablemente alto.

### **Consideraciones éticas**

El protocolo del estudio y el manual del investigador que contiene las definiciones de la base de datos han sido consensuados y revisados anualmente por el comité científico del grupo de estudio.

Con el fin de mantener el anonimato de los pacientes y de acuerdo a la ley de protección de datos (217), la base de datos está dissociada, por lo que los pacientes sólo se identifican por un código numérico.

Los investigadores han cumplido en todo momento la Declaración de Helsinki de investigaciones en humanos (218), y el estudio ha sido evaluado y aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de los centros participantes.

Finalmente, la información recogida de los pacientes corresponde en todo momento a la práctica clínica habitual, y no se realiza ninguna prueba diagnóstica ni ningún tratamiento fuera de su indicación clínica.

## **Análisis estadístico**

El análisis se planteó como 2 subestudios. El primero de ellos analiza el Grupo I frente al Grupo III, y el segundo el Grupo II frente al Grupo III.

Las variables cuantitativas continuas se han presentado como media y desviación estándar (DE). En las variables dicotómicas, los grupos se han comparado con el test de la t de Student, o con el test U de Mann-Whitney cuando ha sido necesario. En caso de múltiples categorías, se empleó ANOVA o el test de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje, y se compararon con el test de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher si ésta era necesaria.

Para valorar la influencia de las variables en el desarrollo de SS, inicialmente se realizó un análisis univariable según los tests recogidos en el segundo párrafo. Posteriormente, se realizaron dos análisis multivariantes, por medio de un modelo de regresión logística, el primero de ellos considerando la prevalencia de SS como la variable dependiente, y el segundo considerando el desarrollo o no de SS durante la hospitalización como la variable dependiente.

Se valoró la presencia de multicolinealidad (correlación entre las variables independientes introducidas en el modelo) mediante el empleo del factor de inflación de la varianza, descartándose la presencia de multicolinealidad significativa. Asimismo, se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer & Lemeshow, que evalúa la adecuación estadística del modelo ajustado y su capacidad de clasificación.

Aquellos factores que conservaron importancia pronóstica en el análisis multivariable se combinaron para estratificar el riesgo predicho de desarrollar SS. Este riesgo se obtuvo mediante el cálculo de la probabilidad individual de cada paciente, obtenida a partir de los coeficientes  $\beta$  del modelo ajustados. Respecto a la realización de las dos figuras que representan esta estratificación del riesgo, en la primera de ellas se calcularon las medias ponderadas y sus intervalos de confianza por bootstrapping (método estadístico para el cálculo de los intervalos de confianza a partir del muestreo de los pacientes incluidos en la cohorte), ajustados por el modelo para el número de factores presentes, y en la segunda se han calculado los rangos de las probabilidades predichas, junto con los intervalos de confianza.

Se calcularon los odds ratios (OR) ajustados con los intervalos de confianza (IC) al 95% para cada variable. Todos los tests fueron bilaterales, y se consideraron como estadísticamente significativas aquellos valores de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico PASW Statistics Versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



## RESULTADOS



## **RESULTADOS**

### **1. Pacientes que presentaron SS en cualquier momento durante el curso clínico de la infección.**

#### **1.1. Análisis univariable.**

##### Características epidemiológicas y clínicas

La edad media de nuestra población de estudio (n=894) fue de  $61\pm 16$  años. Del total de pacientes, 580 (64,8%) fueron varones, el 26,3% de las infecciones fueron de adquisición nosocomial, y 324 pacientes (36,2% de los episodios) fueron referidos de otros centros hospitalarios.

De los 894 pacientes, 156 (17,4%) presentaron SS en algún momento del curso clínico de la enfermedad (Grupo I), y de ellos, 104 (11,6%) lo desarrollaron durante el ingreso (Grupo II).

La aparición de SS durante la hospitalización ocurrió fundamentalmente en las primeras 2 semanas (*Figura 7*).

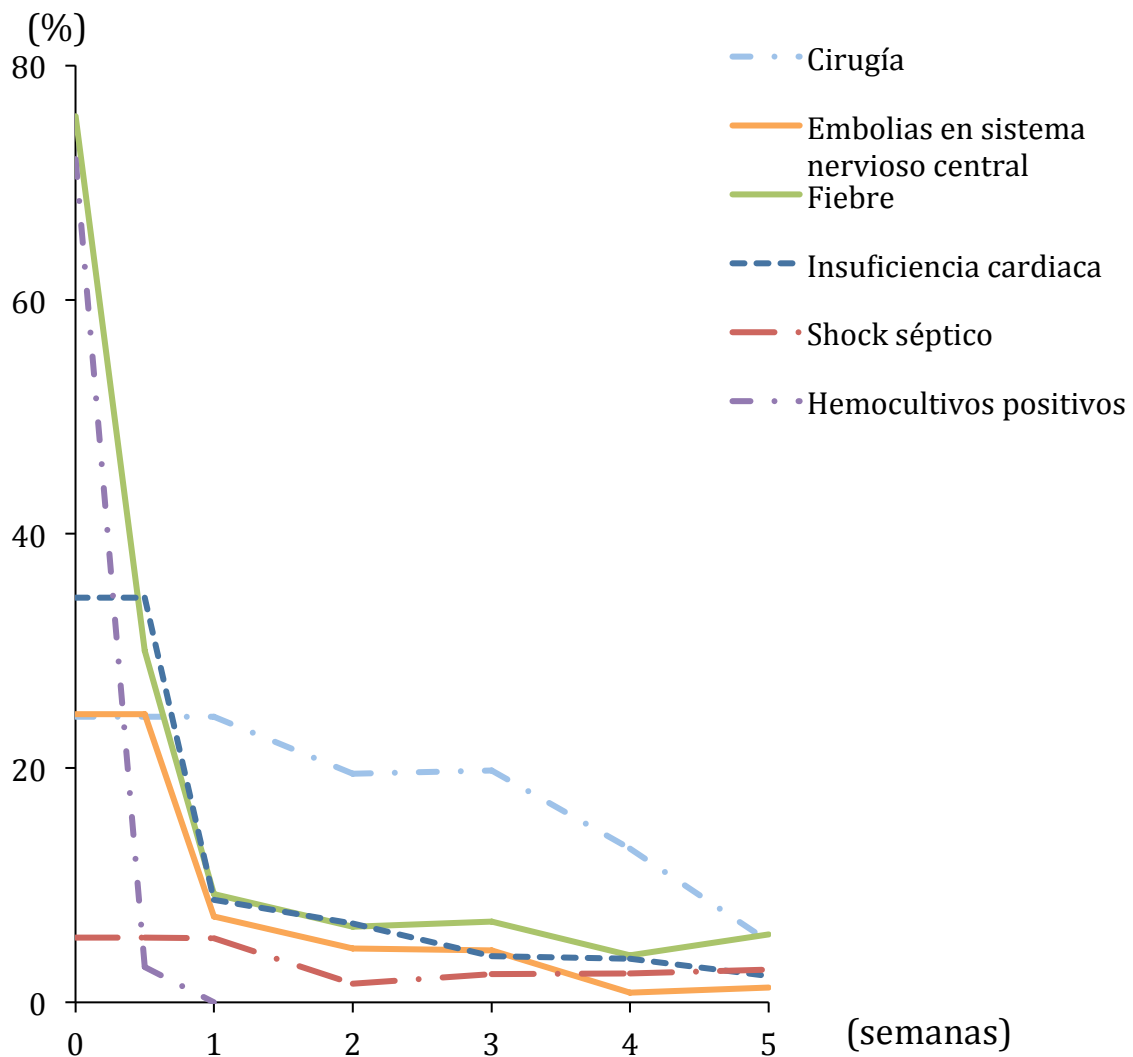


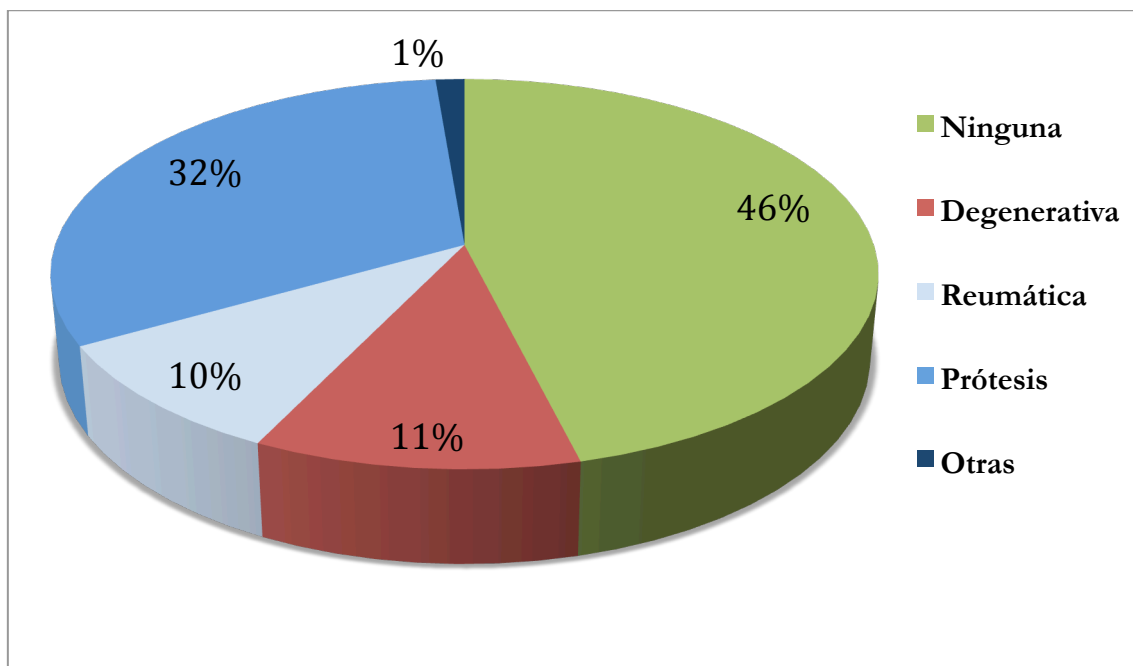
Figura 7. Curva temporal de la aparición de los principales eventos clínicos en pacientes con EI (n=894).

En la *Tabla 7* se recogen las principales características epidemiológicas y se comparan los Grupos I y III. La distribución en edad y sexo fue similar en ambos grupos. Se objetivó una tendencia hacia una mayor incidencia de infección nosocomial en el Grupo I. En relación con las comorbilidades, los antecedentes de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron más frecuentes en el Grupo I. Los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral también fueron más frecuentes en este grupo.

El antecedente de cardiopatía previa, por el contrario, fue más común en los pacientes del Grupo III (sin SS).

Respecto a las posibles puertas de entrada, se detectó con mayor frecuencia el antecedente de catéteres intravasculares entre los pacientes del Grupo I, mientras que los procedimientos dentales fueron más comunes en los pacientes que no tuvieron SS.

En la *Figura 8* se muestran las principales cardiopatías predisponentes en el grupo de pacientes que presentaron SS en algún momento del curso de la enfermedad.



*Figura 8.* Cardiopatías predisponentes en el Grupo I (n=156).

Tabla 7. Perfil epidemiológico en 894 episodios de EI.

	Episodios con SS Grupo I (n=156)	Episodios sin SS Grupo III (n=738)	p
Edad (años) *	61 (16)	61 (16)	0,768
Sexo masculino	97 (62,2%)	483 (65,4%)	0,437
Referidos de otros centros	61 (39,6%)	263 (35,8%)	0,376
Adquisición nosocomial	50 (32,3%)	185 (25,3%)	0,055
Cardiopatía previa:	83 (53,9%)	506 (68,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Reumática	13 (9,6%)	46 (7%)	0,285
Prótesis	43 (31,9%)	250 (37,9%)	0,182
Degenerativa	15 (11,1%)	68 (10,3%)	0,784
Endocarditis previa	0 (0%)	17 (2,6%)	0,093
Posibles puertas de entrada:			
Procedimientos dentales	1 (0,6%)	59 (8%)	<b>0,001</b>
Catéteres intravasculares	24 (15,4%)	68 (9,2%)	<b>0,021</b>
Procedimientos genitourinarios	3 (1,9%)	23 (3,1%)	0,601
Procedimientos gastrointestinales	4 (2,6%)	19 (2,6%)	>0,999
Comorbilidades			
ADVP	19 (12,2%)	44 (6%)	<b>0,006</b>
VIH	9 (5,8%)	37 (5%)	0,685
Diabetes	46 (29,5%)	130 (17,6%)	<b>0,001</b>
Anemia crónica	32 (20,5%)	131 (17,8%)	0,430
Insuficiencia renal crónica	24 (15,4%)	68 (9,3%)	<b>0,023</b>
Inmunodepresión	18 (11,5%)	67 (9,1%)	0,352
Neoplasias malignas	24 (15,4%)	61 (8,3%)	<b>0,006</b>
EPOC	19 (12,2%)	52 (7,1%)	<b>0,033</b>
Dermopatías crónicas	1 (0,6%)	17 (2,3%)	0,341

\* Datos expresados en media (DE).

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En relación con la sintomatología (*Tabla 8*), un inicio agudo de los síntomas fue más común en el Grupo I. Al ingreso, la presencia de disnea, infiltrados pulmonares, abdomen agudo, insuficiencia renal aguda, síndrome confusional y coma fue más frecuente en los pacientes que presentaron SS en algún momento del curso clínico de la enfermedad.

*Tabla 8.* Manifestaciones clínicas al ingreso en 894 episodios de EI.

Manifestaciones clínicas	Episodios con SS	Episodios sin SS	p
	Grupo I (n=156)	Grupo III (n=738)	
Inicio agudo (< 15 días)	98 (63,2%)	327 (44,8%)	<b>0,001</b>
Insuficiencia cardiaca	64 (41,6%)	260 (35,3%)	0,144
Fiebre	119 (76,3%)	528 (71,8%)	0,258
Disnea	83 (53,2%)	298 (40,6%)	<b>0,004</b>
Embolias pulmonares	12 (7,7%)	32 (4,3%)	0,076
Infiltrados pulmonares	34 (21,8%)	86 (11,7%)	<b>0,001</b>
Insuficiencia renal aguda	52 (33,3%)	81 (11%)	<b>&lt;0,001</b>
Dolor abdominal	26 (16,7%)	74 (10%)	<b>0,017</b>
Abdomen agudo	5 (3,2%)	4 (0,5%)	<b>0,011</b>
Hallazgos cutáneos	15 (9,6%)	74 (10%)	0,876
Esplenomegalia	14 (9%)	65 (8,9%)	0,948
Coma	12 (7,7%)	11 (1,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Síndrome confusional	38 (24,4%)	67 (9,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Ictus	18 (11,6%)	98 (13,3%)	0,679
Artritis/espondilodiscitis	21 (13,5%)	114 (15,5%)	0,532

La presencia de taquicardia supraventricular al ingreso fue más común en los episodios del Grupo I. Entre los hallazgos radiológicos, es importante mencionar que los signos de congestión pulmonar y las embolias pulmonares sépticas fueron más frecuentes en el Grupo I (*Tabla 9*).

Tabla 9. Hallazgos electrocardiográficos y radiológicos al ingreso en 894 episodios de EI.

	Episodios con SS Grupo I (n=156)	Episodios sin SS Grupo III (n=738)	p
<b>Hallazgos electrocardiográficos</b>			
Bloqueo AV de 1° grado	6 (4%)	43 (5,9%)	0,394
Bloqueo AV de 2° y 3° grado	2 (1,3%)	21 (2,9%)	0,560
Bloqueo de rama derecha	5 (3,3%)	13 (1,8%)	0,522
Bloqueo de rama izquierda	7 (4,6%)	17 (2,3%)	0,086
Infarto agudo de miocardio	2 (1,3%)	4 (0,5%)	0,263
Taquicardia supraventricular	9 (6%)	20 (2,7%)	<b>0,037</b>
Fibrilación auricular	14 (9,3%)	57 (7,8%)	0,429
<b>Hallazgos radiológicos</b>			
Cardiomegalia	82 (53,6%)	384 (52,5%)	0,825
Congestión pulmonar	64 (42,4%)	210 (28,7%)	<b>0,003</b>
Derrame pleural	45 (29,4%)	169 (23,1%)	0,157
Émbolos sépticos	14 (9,2%)	28 (3,8%)	<b>0,009</b>

Bloqueo AV: bloqueo aurículoventricular.

### Perfil microbiológico

Los bacilos gramnegativos, y *Staphylococcus aureus* se aislaron más frecuentemente en los pacientes del Grupo I, mientras que *Streptococcus viridans* y los estafilococos coagulasa-negativos se hallaron con mayor frecuencia como microorganismos responsables en el Grupo III (Tabla 10).

Tabla 10. Perfil microbiológico en 894 pacientes con EI.

	Episodios con SS Grupo I (n=156)	Episodios sin SS Grupo III (n=738)	p
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (1,5%)	29 (4,4%)	0,112
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	3 (2,2%)	93 (14,2%)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Enterococcus</i>	10 (7,5%)	50 (7,6%)	0,949
<i>Streptococcus</i> (otros)	12 (9%)	38 (5,8%)	0,171
<i>Staphylococcus aureus</i>	57 (42,5%)	110 (16,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Estafilococos coagulasa-negativos	14 (10,4%)	121 (18,4%)	<b>0,025</b>
Bacilos gramnegativos	10 (7,5%)	24 (3,7%)	<b>0,048</b>
Hongos	3 (2,2%)	11 (1,7%)	0,717
HACEK	1 (0,7%)	3 (0,5%)	0,525
Anaerobios	0 (0%)	14 (2,1%)	0,144
Polimicrobiana	11 (8,2%)	49 (7,5%)	0,768
Otros	0 (0%)	20 (3%)	<b>0,035</b>
Cultivos negativos	11 (8,2%)	94 (14,3%)	0,057

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

### Hallazgos ecocardiográficos

Los principales hallazgos del ecocardiograma se muestran en la *Tabla 11*.

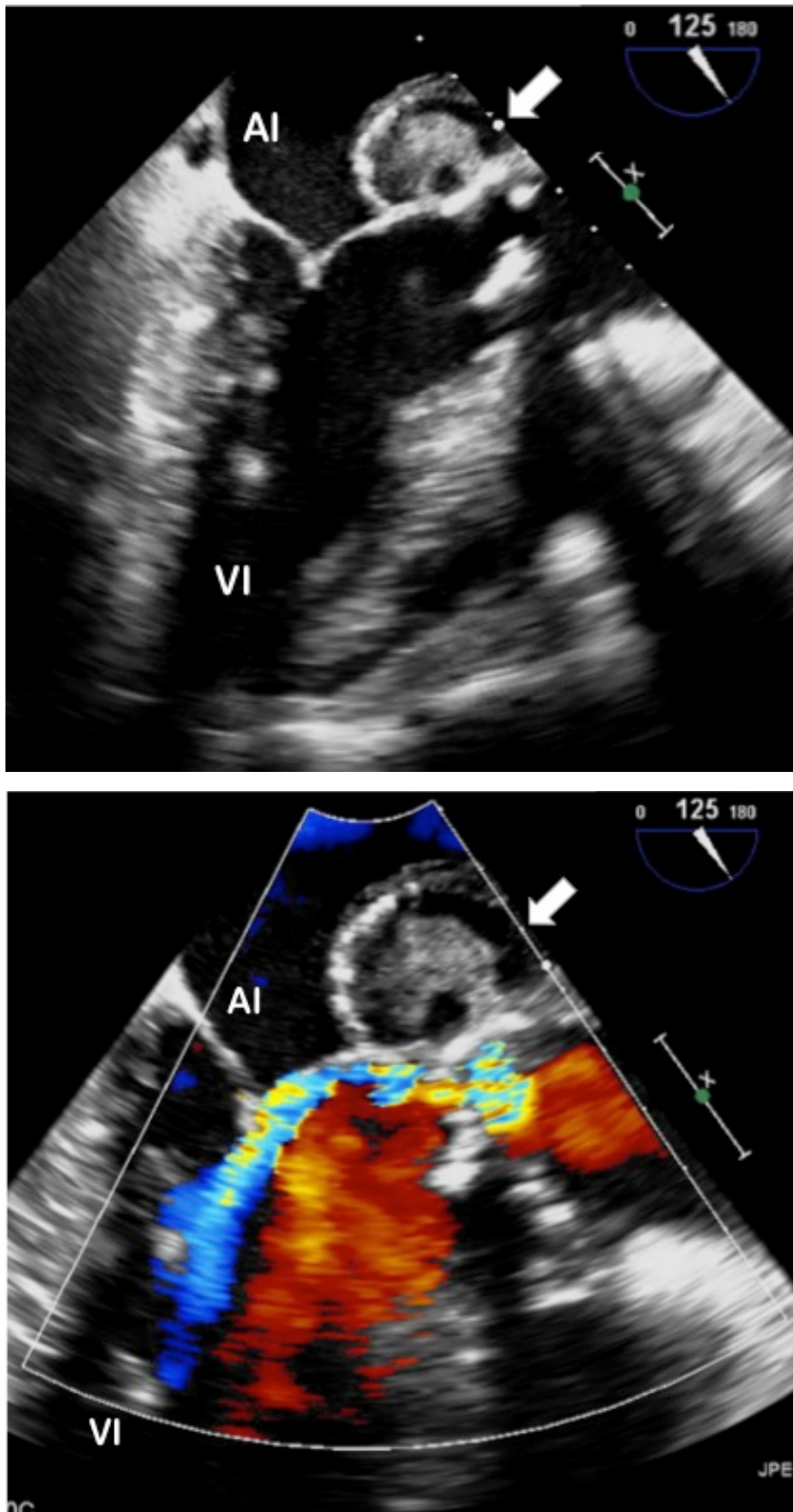
No se objetivaron diferencias significativas en la localización de la infección ni en el tipo de válvula afectada (nativa o protésica). Tampoco hubo diferencias en el grado de insuficiencia valvular entre los dos grupos.

La detección de vegetaciones por EIT o ETE, así como la presencia de abscesos perianulares se documentaron con mayor frecuencia en los episodios del Grupo I (*Figura 9*). Además, en este grupo las vegetaciones fueron de mayor tamaño.

Los pacientes que presentaron SS en algún momento del curso clínico de la enfermedad presentaron con mayor frecuencia disfunción sistólica ventricular izquierda severa.

*Tabla 11.* Hallazgos ecocardiográficos en 894 pacientes con EI.

	<b>Episodios con SS Grupo I (n=156)</b>	<b>Episodios sin SS Grupo III (n=738)</b>	<b>p</b>
Endocarditis protésica	46 (29,5%)	262 (35,5%)	0,151
Vegetaciones:			
Detección por ecocardiografía	141 (90,4%)	588 (79,7%)	<b>0,002</b>
Tamaño $\geq$ 10 mm	66 (57,4%)	280 (44,7%)	<b>0,012</b>
Tamaño $\geq$ 15 mm	46 (29,5%)	170 (23%)	<b>0,005</b>
Insuficiencia valvular mod-severa	98 (62,8%)	469 (63,6%)	0,864
Complicaciones perianulares:	50 (32,1%)	209 (28,3%)	0,351
Abscesos	39 (25%)	126 (17,1%)	<b>0,020</b>
Pseudoaneurismas	21 (13,5%)	111 (15%)	0,613
Fístulas	6 (3,8%)	26 (3,5%)	0,844
Disfunción sistólica severa	8 (6,6%)	9 (1,7%)	<b>0,011</b>



*Figura 9.* Endocarditis aórtica con gran absceso (flecha) en la unión mitroaórtica. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

## Evolución intrahospitalaria

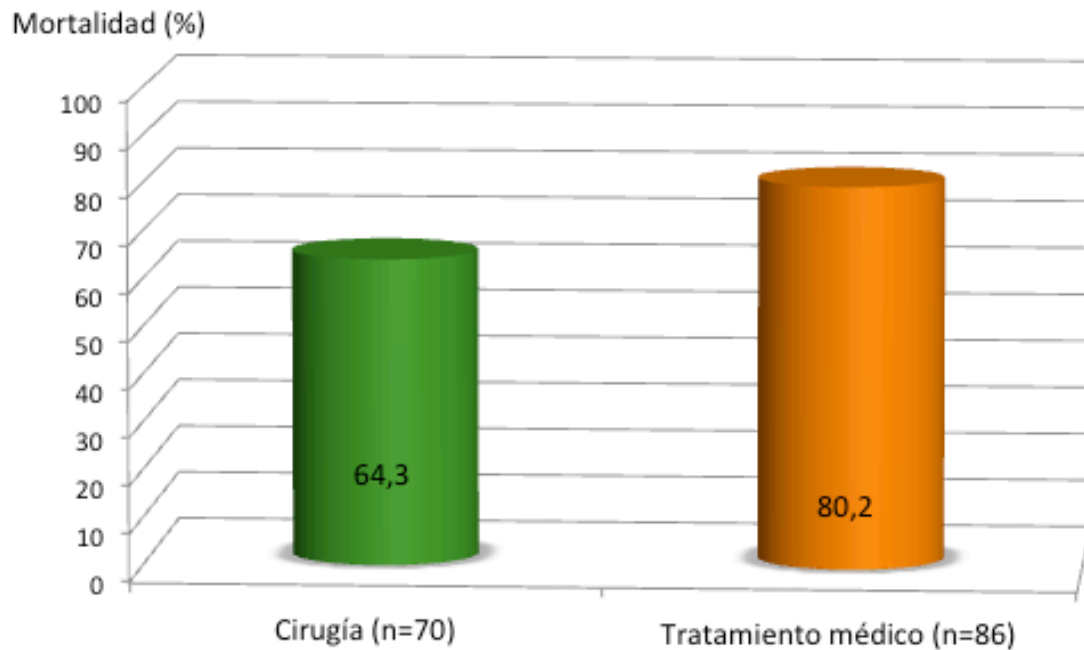
Durante la hospitalización, el desarrollo de insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda, las embolias hepáticas y las embolias en extremidades fueron más frecuentes en los pacientes del Grupo I (*Tabla 12*).

Además, estos pacientes recibieron tratamiento quirúrgico con menor frecuencia. De los 156 pacientes que presentaron SS, 114 (73,1%) fallecieron. La mortalidad fue mucho menor en los pacientes del Grupo III.

*Tabla 12.* Eventos clínicos durante la evolución intrahospitalaria en 894 episodios de EI.

	<b>Episodios con SS Grupo I (n=156)</b>	<b>Episodios sin SS Grupo III (n=738)</b>	<b>p</b>
Insuficiencia cardiaca	109 (69,9%)	367 (49,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Embolias cerebrales	31 (19,9%)	127 (17,2%)	0,428
Embolias esplénicas	18 (11,5%)	52 (7%)	0,058
Embolias hepáticas	3 (1,9%)	2 (0,3%)	<b>0,040</b>
Embolias renales	5 (3,2%)	11 (1,5%)	0,175
Embolias en extremidades	19 (12,2%)	54 (7,3%)	<b>0,044</b>
Otras embolias	35 (22,4%)	133 (18%)	0,200
Insuficiencia renal aguda	47 (30,1%)	125 (16,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Bloqueo aurículoventricular	8 (5,1%)	57 (7,7%)	0,275
Infección persistente	118 (75,6%)	201 (27,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Cirugía cardiaca	70 (44,9%)	427 (57,9%)	<b>0,003</b>
Muerte	114 (73,1%)	132 (17,9%)	<b>&lt;0,001</b>

La mortalidad en los pacientes con SS que fueron intervenidos quirúrgicamente (n=70) fue menor que la de aquellos que recibieron únicamente tratamiento médico (n=86): (64,3% vs 80,2%;  $p=0,026$ ). Estos hallazgos se muestran en la *Figura 10*.



*Figura 10.* Mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que presentaron SS (n=156). Diferencias entre el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico.

Del total de pacientes con SS que fueron intervenidos quirúrgicamente, el 84,8% de los pacientes se operaron durante el desarrollo del SS, mientras que el 15,2% fueron operados tras su recuperación hemodinámica. El tiempo medio desde el ingreso hospitalario a la cirugía fue de 13 días (5-24 días).

## 1.2. Análisis multivariable

Se realizó un análisis multivariable para determinar las variables que se asociaban de forma independiente con la presencia de SS en algún momento del curso clínico de la enfermedad. En el modelo se incluyeron aquellas variables que se consideraron clínicamente relevantes y aquellas que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariable (edad, diabetes, insuficiencia renal crónica, cáncer, inicio agudo de los síntomas, adquisición nosocomial, taquicardia supraventricular, *S. aureus*, detección de vegetaciones, tamaño de la vegetación, complicaciones perianulares, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda, ictus, embolia hepato-esplénica, signos de infección persistente). Los factores que de forma independiente se asociaron al desarrollo de SS se muestran en la *Tabla 13*.

*Tabla 13.* Predictores independientes de presentar SS.

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
Diabetes mellitus	1,63	0,95-2,81	0,073
<i>S. aureus</i>	3,50	2,13-5,77	<0,001
Insuficiencia renal aguda	3,67	1,67-8,08	0,001
Tamaño de vegetación $\geq$ 15 mm	2,43	1,35-4,38	0,003
Abscesos	1,79	1,04-3,08	0,034
Signos de infección persistente	10,98	6,51-18,51	<0,001

Además, se realizó un análisis multivariable de la mortalidad intrahospitalaria (*Tabla 14*), incluyendo el SS y aquellas variables que fueron significativas en un análisis univariable de mortalidad.

Tabla 14. Predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria.

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
Shock séptico	7,07	4,05-12,35	<0,001
Insuficiencia cardíaca	2,36	1,54-3,62	<0,001
Complicaciones perianulares	2,41	1,53-3,81	<0,001
Signos de infección persistente	1,87	1,19-2,94	0,006

Como se puede observar, el SS resultó ser un predictor independiente importante de mortalidad intrahospitalaria, con un OR de 7,07 (IC 95% 4,05-12,35).

## **2. Pacientes que desarrollaron SS durante la hospitalización (*de novo*)**

### **2.1. Análisis univariable**

Con el fin de realizar la segunda parte del estudio, y como se ha indicado en la parte de métodos, los episodios de EI que presentaron SS al ingreso hospitalario fueron excluidos, y se comparó a los pacientes que desarrollaron SS durante la hospitalización (Grupo II) con aquellos pacientes que no presentaron SS (Grupo III).

#### Características epidemiológicas y clínicas

No se objetivaron diferencias significativas en el género ni en la edad entre ambos grupos. En los pacientes del Grupo II fue menos frecuente la presencia de cardiopatía predisponente. Sin embargo, en dicho grupo fue más frecuente el antecedente de diabetes mellitus y cáncer, y se observó una tendencia hacia una mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica (*Tabla 15*).

Un inicio agudo de los síntomas fue más frecuente entre los pacientes del Grupo II, y estos pacientes presentaron con mayor frecuencia clínica de abdomen agudo, insuficiencia renal aguda y síndrome confusional en el momento del ingreso.

Los pacientes que desarrollaron SS durante el ingreso hospitalario presentaron más frecuentemente a su ingreso signos radiológicos de insuficiencia cardiaca y taquicardia supraventricular como hallazgo electrocardiográfico (*Tabla 16*).

Tabla 15. Perfil epidemiológico en 842 episodios de EI.

	SS <i>de novo</i> Grupo II (n=104)	Episodios sin SS Grupo III (n=738)	p
Edad (años) *	63 (17)	61 (16)	0,247
Sexo masculino	70 (67,3%)	483 (65,4%)	0,708
Referidos de otros centros	42 (41,2%)	263 (35,8%)	0,293
Adquisición nosocomial	34 (33%)	185 (25,3%)	0,124
Cardiopatía previa:	56 (54,4%)	506 (68,9%)	<b>0,003</b>
Reumática	6 (6,7%)	46 (7%)	0,934
Prótesis	32 (36%)	250 (37,9%)	0,717
Degenerativa	10 (11,2%)	68 (10,3%)	0,790
Endocarditis previa	0 (0%)	17 (2,6%)	0,246
Posibles puertas de entrada:			
Procedimientos dentales	1 (1%)	59 (8%)	<b>0,009</b>
Catéteres intravasculares	15 (14,4%)	68 (9,2%)	0,095
Procedimientos genitourinarios	1 (1%)	23 (3,1%)	0,345
Procedimientos gastrointestinales	3 (2,9%)	19 (2,6%)	0,744
Comorbilidades			
ADVP	11 (10,6%)	44 (6%)	0,075
VIH	6 (5,8%)	37 (5%)	0,743
Diabetes	31 (29,8%)	130 (17,6%)	<b>0,003</b>
Anemia crónica	16 (15,4%)	131 (17,8%)	0,540
Insuficiencia renal crónica	16 (15,4%)	68 (9,3%)	0,052
Inmunodepresión	12 (11,5%)	67 (9,1%)	0,431
Neoplasias malignas	15 (14,4%)	61 (8,3%)	<b>0,042</b>
EPOC	9 (8,7%)	52 (7,1%)	0,564
Dermopatías crónicas	1 (1%)	17 (2,3%)	0,714

\* Datos expresados en media (DE).

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana;

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 16. Manifestaciones clínicas y hallazgos electrocardiográficos y radiológicos al ingreso en 842 episodios de EI.

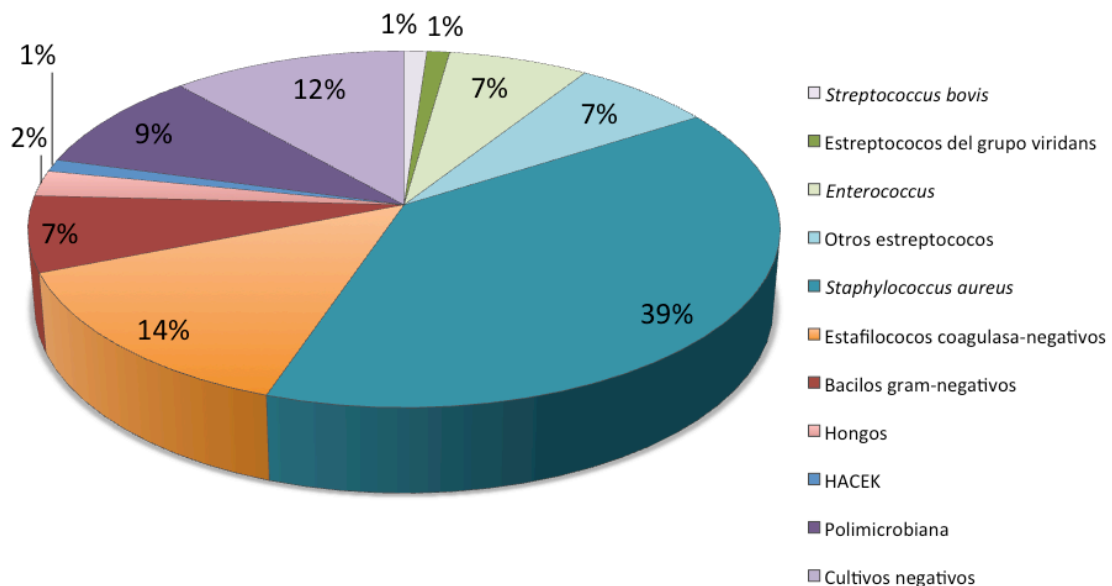
	SS <i>de novo</i> Grupo II (n=104)	Episodios sin SS Grupo III (n=738)	p
<b>Manifestaciones clínicas</b>			
Inicio agudo (< 15 días)	63 (60,6%)	327 (44,8%)	<b>0,003</b>
Insuficiencia cardiaca	39 (37,9%)	260 (35,3%)	0,614
Fiebre	74 (71,2%)	528 (71,8%)	0,885
Disnea	52 (50%)	298 (40,6%)	0,069
Embolias pulmonares	6 (5,8%)	32 (4,3%)	0,451
Insuficiencia renal aguda	27 (26%)	81 (11%)	<b>&lt;0,001</b>
Dolor abdominal	15 (14,4%)	74 (10%)	0,172
Abdomen agudo	4 (3,8%)	4 (0,5%)	<b>0,010</b>
Hallazgos cutáneos	8 (7,7%)	74 (10%)	0,452
Esplenomegalia	6 (5,8%)	65 (8,9%)	0,300
Coma	2 (1,9%)	11 (1,5%)	0,669
Síndrome confusional	21 (20,2%)	67 (9,1%)	<b>0,001</b>
Ictus	11 (10,6%)	98 (13,3%)	0,657
Artritis/espondilodiscitis	11 (10,7%)	114 (15,5%)	0,196
<b>Hallazgos electrocardiográficos</b>			
Bloqueo AV de 1º grado	5 (5%)	43 (5,9%)	0,698
Bloqueo AV de 2º y 3º grado	2 (2%)	21 (2,9%)	>0,999
Bloqueo de rama derecha	2 (2%)	13 (1,8%)	0,703
Bloqueo de rama izquierda	7 (7%)	17 (2,3%)	0,150
Infarto agudo de miocardio	2 (2%)	4 (0,5%)	0,159
Taquicardia supraventricular	8 (8%)	20 (2,7%)	<b>0,013</b>
Fibrilación auricular	11 (11%)	57 (7,8%)	0,266
<b>Hallazgos radiológicos</b>			
Cardiomegalia	52 (51,5%)	384 (52,5%)	0,944
Congestión pulmonar	41 (41,4%)	210 (28,7%)	<b>0,008</b>
Derrame pleural	28 (27,7%)	169 (23,1%)	0,278
Émbolos sépticos	8 (7,9%)	28 (3,8%)	0,063

Bloqueo AV: bloqueo aurículoventricular.

### Perfil microbiológico

En los pacientes que desarrollaron SS durante el ingreso *Staphylococcus aureus* se aisló con mayor frecuencia (39,8% vs 16,8%;  $p=0,001$ ). *Streptococcus viridans* fue más común entre los pacientes del Grupo III (1,1% vs 14,2%;  $p<0,001$ ). No se observaron diferencias significativas respecto a otros microorganismos.

En la *Figura 11* se representan los microorganismos responsables de la EI en los pacientes del Grupo II.



*Figura 11.* Perfil microbiológico en los pacientes del Grupo II.

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

### Hallazgos ecocardiográficos

La localización de la infección y el tipo de válvula afectada fue similar en ambos grupos (*Tabla 17*).

En los pacientes del Grupo II se documentaron con mayor frecuencia vegetaciones, y éstas fueron de mayor tamaño, respecto a los pacientes del Grupo III. No se encontraron diferencias en la incidencia de complicaciones perianulares.

Tabla 17. Hallazgos ecocardiográficos en 842 pacientes con EI.

	<b>SS <i>de novo</i></b> <b>Grupo II (n=104)</b>	<b>Episodios sin SS</b> <b>Grupo III (n=738)</b>	<b>p</b>
Endocarditis protésica	32 (30,8%)	262 (35,5%)	0,343
Localización de la infección:			
Válvula aórtica nativa	22 (24,7%)	171 (26,1%)	0,773
Válvula mitral nativa	27 (30,3%)	152 (23,2%)	0,142
Válvula tricúspide nativa	6 (6,7%)	32 (4,9%)	0,441
Prótesis aórtica mecánica	5 (5,6%)	71 (10,9%)	0,126
Prótesis mitral mecánica	14 (15,7%)	106 (16,2%)	0,909
Prótesis tricúspide mecánica	1 (1,1%)	1 (0,2%)	0,225
Prótesis biológica aórtica	9 (10,1%)	33 (5%)	0,052
Prótesis biológica mitral	0 (0%)	7 (1,1%)	>0,999
Vegetaciones:			
Detección por ecocardiografía	96 (92,3%)	588 (79,7%)	<b>0,002</b>
Tamaño $\geq$ 10 mm	45 (60%)	280 (44,7%)	<b>0,039</b>
Tamaño $\geq$ 15 mm	31 (29,8%)	170 (23%)	0,060
Insuficiencia valvular mod-severa	65 (62,5%)	469 (63,6%)	0,835
Complicaciones perianulares:			
Abscesos	23 (22,1%)	126 (17,1%)	0,207
Pseudoaneurimas	14 (13,5%)	111 (15%)	0,672
Fístulas	5 (4,8%)	26 (3,5%)	0,574
Disfunción sistólica severa	5 (6,2%)	9 (1,7%)	0,069

### Evolución intrahospitalaria

Los pacientes que desarrollaron SS durante la hospitalización presentaron con mayor frecuencia insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal (*Tabla 18*). Estos pacientes, sin embargo, se operaron menos frecuentemente.

Las principales indicaciones para cirugía en los pacientes del Grupo II fueron insuficiencia cardiaca (n=26; 55,3%) y signos de infección persistente (n=24; 51,1%). Ésta última indicación fue más frecuente en los pacientes que desarrollaron SS que en los pacientes que no tuvieron esta complicación (51,1% vs 25,4%; p<0,001).

La mortalidad fue muy superior en los pacientes del Grupo II que en los pacientes que no tuvieron SS (*Tabla 18*).

*Tabla 18.* Eventos clínicos durante la evolución intrahospitalaria en 842 episodios de EI.

	<b>SS <i>de novo</i> Grupo II (n=104)</b>	<b>Episodios sin SS Grupo III (n=738)</b>	<b>p</b>
Insuficiencia cardiaca	71 (68,3%)	367 (49,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Embolias cerebrales	19 (18,3%)	127 (17,2%)	0,789
Embolias esplénicas	10 (9,6%)	52 (7%)	0,348
Embolias hepáticas	2 (1,9%)	2 (0,3%)	0,077
Embolias renales	3 (2,9%)	11 (1,5%)	0,400
Embolias en extremidades	10 (9,6%)	54 (7,3%)	0,408
Otras embolias	21 (20,2%)	133 (18%)	0,592
Insuficiencia renal aguda	36 (34,6%)	125 (16,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Bloqueo aurículoventricular	7 (6,7%)	57 (7,7%)	0,721
Infección persistente	79 (76%)	201 (27,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Cirugía cardiaca	48 (46,2%)	427 (57,9%)	<b>0,024</b>
Muerte	83 (79,8%)	132 (17,9%)	<b>&lt;0,001</b>

## 2.2 Análisis multivariable

Para determinar aquellas variables asociadas de forma independiente con el desarrollo de SS durante la hospitalización, se llevó a cabo un análisis multivariable de regresión logística.

Como en el caso de los pacientes que presentaron SS en cualquier momento del curso clínico de la enfermedad, se incluyeron en el modelo aquellas variables que se consideraron clínicamente relevantes y que fueron significativas en el análisis univariable. La significancia del test de Hosmer & Lemeshow para la bondad de ajuste del modelo fue  $p=0,903$ . No se detectó multicolinealidad. De acuerdo con una incidencia de SS *de novo* del 11,6% en nuestra población, el modelo obtuvo una sensibilidad del 82% y una especificidad del 71%.

Los factores predictores independientes para el desarrollo de SS se muestran en la *Tabla 19*.

*Tabla 19.* Predictores independientes de desarrollo de SS durante la hospitalización.

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
Diabetes mellitus	2,06	1,16-3,68	0,016
<i>S. aureus</i>	2,97	1,72-5,15	<0,001
Insuficiencia renal aguda	3,22	1,28-8,07	0,016
Taquicardia supraventricular	3,29	1,14-9,44	0,033
Tamaño de vegetación $\geq 15$ mm	1,21	0,65-2,25	0,080
Signos de infección persistente	9,80	5,48-17,52	<0,001

Finalmente, los factores que en el análisis multivariable mantuvieron importancia pronóstica se combinaron para estratificar el riesgo de que un paciente desarrolle SS.

Primero, se analizó el número de factores pronósticos presentes al ingreso (diabetes mellitus, *S. aureus*, insuficiencia renal aguda, taquicardia supraventricular, tamaño de la vegetación  $\geq 15$  mm). En el caso de que uno de estos factores estuviera presente, el riesgo predicho por el modelo para el desarrollo de SS fue de 3,8% (IC 95%: 2-7%). Cuando dos de los factores estaban presentes, el riesgo aumentó hasta 6,3% (IC 95%: 3,2-12,1%). El riesgo fue de 14,6% (IC 95%: 6,8-27,6%) en pacientes que presentaban tres factores, 29,1% (IC 95%: 11,7-56,1%) con cuatro factores, y se incrementaba hasta 45,4% (IC 95%: 17,5-76,6%) cuando los cinco factores estaban presentes.

Cuando a la presencia de los factores mencionados se añadía la aparición de signos de infección persistente, el riesgo predicho aumentó drásticamente, independientemente del número de variables presentes, alcanzando el 85,7% (IC 95%: 61,2-95,9%) cuando los cinco factores previos se encontraban presentes. Dicho de otro modo, según nuestros datos, cuando un paciente con EI presenta estos cinco factores, y signos de infección persistente, la probabilidad de que desarrolle SS es aproximadamente del 85%.

En las páginas siguientes se representa gráficamente, en las *Figuras 12 y 13*, la estratificación del riesgo predicho de desarrollar SS según los resultados del análisis multivariable.

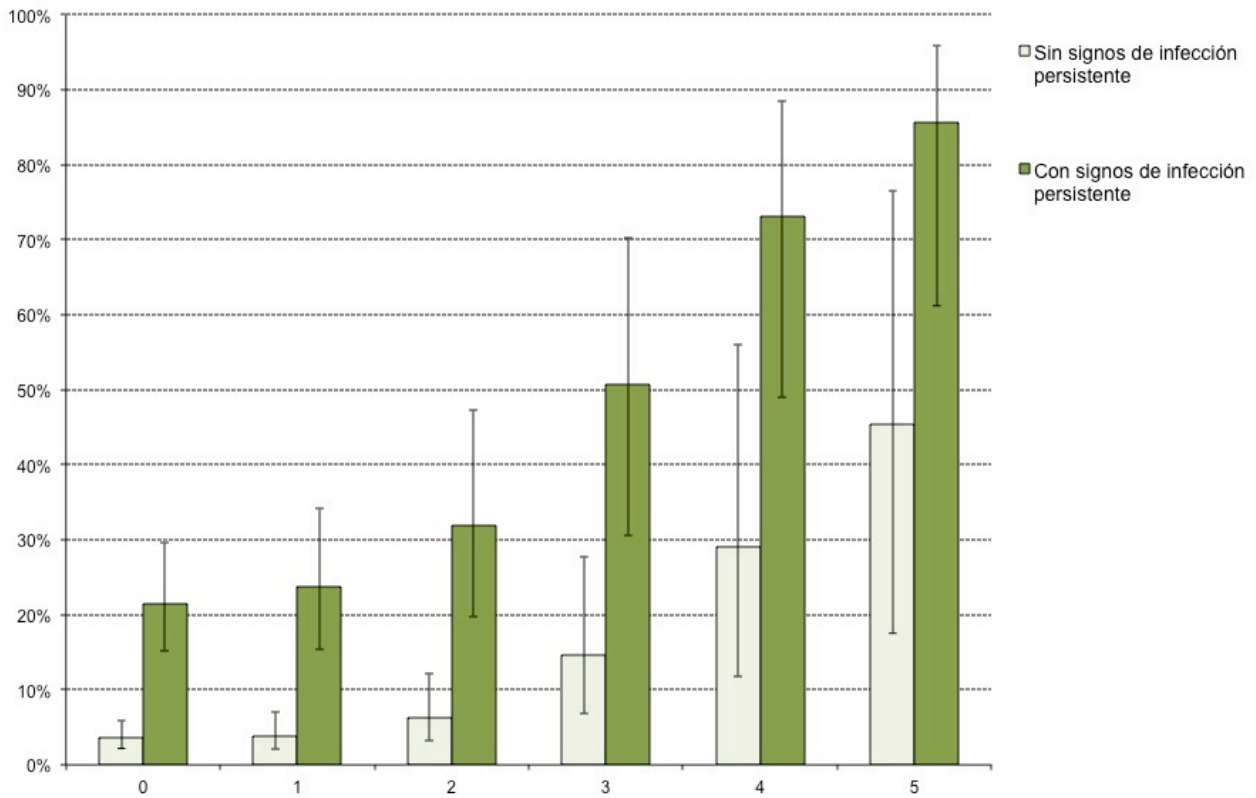


Figura 12. Media ponderada de la probabilidad de desarrollo de shock séptico predicha por el modelo logístico, de acuerdo con el número de factores pronósticos presentes, con y sin signos de infección persistente.

Se expresa la probabilidad en porcentajes y los intervalos de confianza al 95%

VARIABLES INCLUIDAS: diabetes mellitus, taquicardia supraventricular, insuficiencia renal aguda, tamaño de la vegetación >15 mm e infección por *Staphylococcus aureus*. Además, se añaden a cada una de estas variables los signos de infección persistente.

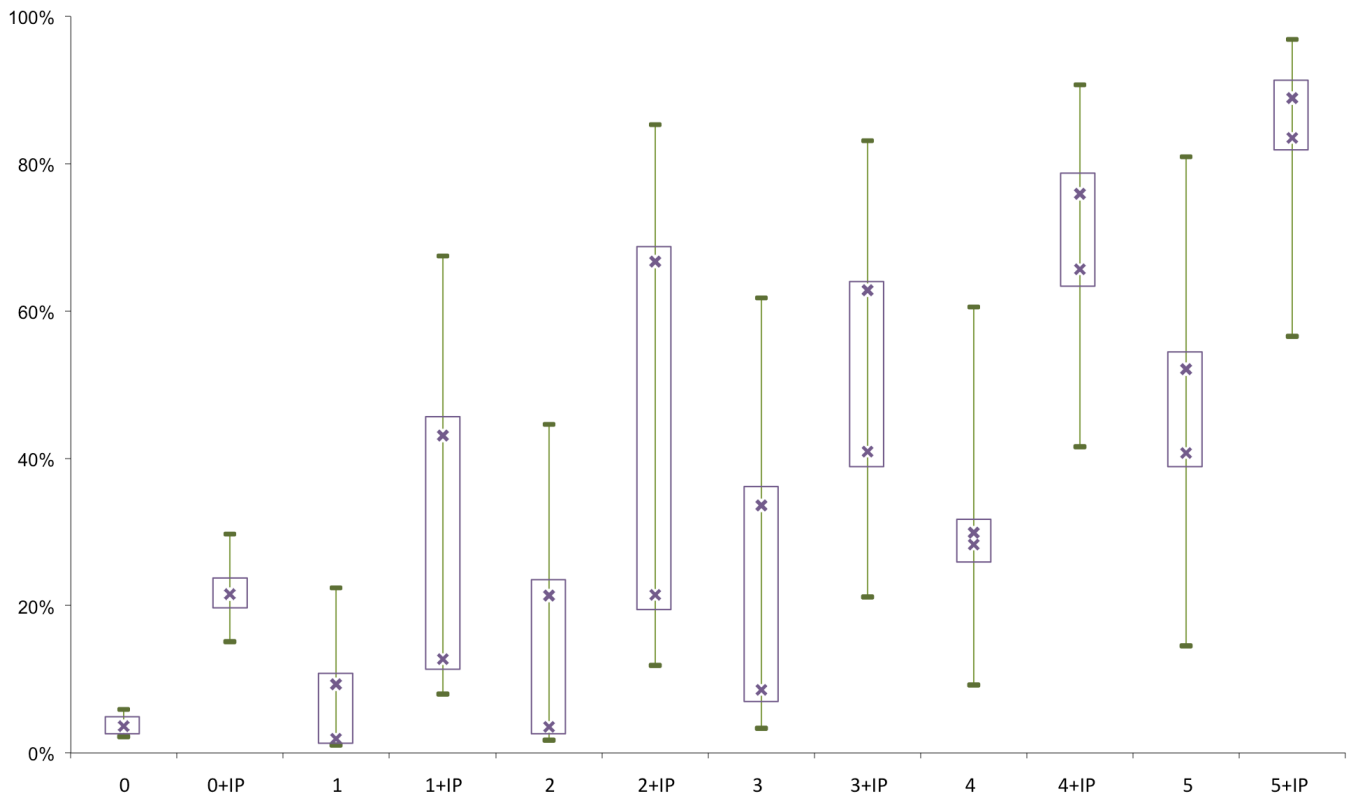


Figura 13. Probabilidad predicha de desarrollar SS, de acuerdo al número de factores pronósticos, con y sin signos de infección persistente (IP).

Se incluyen los límites superior e inferior de las probabilidades predichas y el rango de dichas probabilidades para cada combinación de factores (intervalos de confianza al 95%).

VARIABLES INCLUIDAS: diabetes mellitus, taquicardia supraventricular, insuficiencia renal aguda, tamaño de la vegetación >15 mm, infección por *Staphylococcus aureus*, y signos de infección persistente (IP).



## DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

El SS es una de las complicaciones más catastróficas de la EI. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha investigado en profundidad los factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de esta complicación. En el presente estudio se han analizado la epidemiología, las características clínicas, el perfil microbiológico, los hallazgos ecocardiográficos y la evolución intrahospitalaria de una amplia serie de pacientes con SS. Estos datos se han comparado con los de pacientes que no presentaron SS.

Este es el primer estudio que describe de forma diferencial las características de los pacientes con SS y EI, y donde por primera vez se han identificado factores predictores de desarrollar esta complicación en los enfermos con EI. Sus resultados han sido publicados recientemente en el *European Heart Journal* (219). Una copia de este artículo se adjunta en el Anexo II.

Otros aspectos importantes de este trabajo son el hecho de ser un estudio multicéntrico, el elevado número de pacientes que se han incluido de forma consecutiva en el registro, y el seguimiento prospectivo a lo largo del curso clínico de su enfermedad.

La recogida de los datos ha sido uniforme en los tres centros, y se han empleado los mismos criterios diagnósticos y terapéuticos desde el inicio del estudio. Estos criterios se han revisado en reuniones periódicas entre los miembros de los tres hospitales, persiguiendo la máxima homogeneidad en la interpretación de la información clínica.

## **Particularidades metodológicas del estudio**

Son muy escasos los ensayos clínicos que se han realizado o se están llevando a cabo en el caso de la EI (181, 184). Ello es debido a que la decisión más difícil en estos pacientes es valorar cuándo se debe llevar a cabo la cirugía durante la fase activa de la enfermedad. Por este motivo, la inmensa mayoría de los estudios disponibles en relación con la EI se basan en un diseño de cohortes, como es el presente trabajo.

La principal ventaja de los ensayos clínicos aleatorizados, comparados con los de cohortes, es que la aleatorización facilita la validez interna y minimiza el efecto de posibles sesgos de selección y confusión. La validez interna de un estudio se define como el porcentaje de diferencia en eventos entre dos grupos que puede ser atribuida a la intervención o el tipo de tratamiento, más allá de otros factores.

Sin embargo, los estudios de cohortes tienen la ventaja de que pueden analizar grupos grandes, realizar un seguimiento prolongado y analizar la aparición de muchos eventos durante el seguimiento, incluyendo aquellos poco frecuentes (220).

En el caso particular de los estudios sobre EI, el hecho de que se trate de una enfermedad poco frecuente, y muy grave, conduce a que la mayoría de los pacientes se concentren en centros de referencia en esta enfermedad, que disponen de cirugía cardíaca, como son los 3 hospitales que conforman nuestro grupo de trabajo, y son este tipo de instituciones las que generan la mayor parte de las publicaciones sobre esta enfermedad.

Por este motivo, los trabajos procedentes de centros terciarios presentan habitualmente dos tipos de sesgos.

Por un lado, se produce el llamado sesgo de referencia, dado que estos centros reciben pacientes derivados de otros hospitales con el diagnóstico de EI con la finalidad de ser intervenidos quirúrgicamente. Los pacientes muy frágiles o en estado terminal, y aquellos sin ningún tipo de complicación no suelen derivarse, y por tanto, no han sido incluidos en esta tesis.

Por otro lado, en los hospitales terciarios, se atiende, en general, a pacientes con mayor grado de complejidad, y se realiza un mayor número de procedimientos invasivos, por lo que se podría esperar que haya un mayor número de pacientes que adquieran la infección en relación con la asistencia sanitaria, lo que corresponde con un sesgo de selección (28,221-223).

Dado que nuestros hospitales son, además de servicios de referencia para la EI, centros primarios para un importante número de población, consideramos que el sesgo de referencia puede estar equilibrado.

### **Influencia de las características epidemiológicas en el desarrollo de shock séptico**

Si analizamos el perfil epidemiológico de los pacientes de nuestra serie, se observa que en relación con la presencia de comorbilidades previas, la diabetes mellitus y el cáncer fueron más frecuentes en los pacientes que presentaron SS. De hecho, un 33% de los episodios de EI que presentaron SS fueron de adquisición nosocomial, lo cual es lógico si pensamos que a estos dos grupos de enfermos se les realizan habitualmente un mayor número de procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos, respecto a pacientes con otras comorbilidades.

Diferentes estudios en pacientes con sepsis grave han documentado que el diagnóstico previo de diabetes (224) y cáncer (224-227) son predictores independientes de desarrollar SS.

Es conocido que los pacientes diabéticos presentan infecciones con más frecuencia, y éstas son de mayor severidad (194,195,228). En el caso particular de la EI, en un reciente estudio, Chirillo *et al* encontraron que la mortalidad en pacientes diabéticos con EI era principalmente a causa de infección no controlada y sepsis (229).

Tanto es así que, junto con la enfermedad cardiovascular, la infección es una de las principales causas de muerte en pacientes diabéticos hospitalizados.

Las razones para ello incluyen anomalías en la inmunidad celular y la función fagocítica, disminución de la vascularización, y mayores tasas de colonización por *S. aureus* (194,195).

En pacientes con EI, son varios los estudios en los que la diabetes mellitus ha resultado ser un factor pronóstico de mortalidad intrahospitalaria (204,229). Sin embargo, en el trabajo de Bishara *et al*, la diabetes no fue un predictor independiente de mortalidad (230).

En nuestra serie, la diabetes ha sido un predictor independiente de desarrollo de SS durante el ingreso hospitalario, pero no de mortalidad intrahospitalaria.

Dado que la mayoría de los estudios en los que la diabetes mellitus resultó ser un factor pronóstico independiente de mortalidad no incluyeron el SS en el análisis multivariable (196,197,204,229), este hecho podría explicar las diferencias halladas en esta tesis.

Por otra parte, en pacientes con enfermedades oncológicas se conoce bien que está aumentada la susceptibilidad a desarrollar infecciones bacterianas nosocomiales (111), esencialmente por dos razones, un estado de inmunosupresión asociado a la propia enfermedad y a los tratamientos quimioterápicos, y un riesgo derivado de ser con frecuencia portadores de catéteres intravasculares (16,17).

Respecto a la cardiopatía predisponente, en nuestra serie hemos encontrado que un 33,7% del total de pacientes (n=894) no tenían valvulopatía subyacente, es decir, presentaban válvulas anatómicamente normales.

Este porcentaje sólo se vio superado por el de los pacientes con EI protésica, que fueron un 36,9% del total. El dato relevante es que, de acuerdo a estas cifras, en los pacientes con endocarditis sobre válvula nativa, el grupo más frecuente en la actualidad es el de aquellos sin enfermedad valvular subyacente, muy por delante del segundo grupo más frecuente, la valvulopatía degenerativa, que en nuestra serie supuso el 10,5% del total de episodios.

Nuestros datos coinciden así con los de otras series de pacientes con EI, que han señalado un importante cambio epidemiológico, ligado a una radical transformación de la cardiopatía subyacente en esta enfermedad (12,13,15).

Si analizamos la distribución de la valvulopatía subyacente en nuestro grupo de estudio, un dato a destacar es el hallazgo de un mayor porcentaje de pacientes con válvulas anatómicamente normales en el grupo de pacientes que tuvo SS (alrededor de un 40%), respecto a aquellos que no lo desarrollaron. Ello puede deberse fundamentalmente a dos razones, una mayor frecuencia de adquisición nosocomial y una prevalencia mayor de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral dentro de aquellos que presentaron SS.

Ambos factores conducirían a mayor riesgo de infección por microorganismos virulentos, principalmente *S. aureus*, patógeno con capacidad para infectar válvulas anatómicamente normales (7,26,60,231) gracias a proteínas de superficie que permiten su adhesión e internalización por las células endoteliales.

### **Influencia del perfil microbiológico en el desarrollo de shock séptico**

En nuestra serie, el patógeno más frecuentemente aislado ha sido *S. aureus*. Este microorganismo es en la actualidad la causa más frecuente de EI, y su incidencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas. De hecho, la tasas de sepsis por grampositivos en Estados Unidos se han incrementado un 26,3% en los últimos 25 años, probablemente por un mayor número de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios (26).

Como era esperable en nuestra población, los episodios de EI en los que *S. aureus* era el microorganismo causante presentaron de forma más frecuente SS como complicación. Además, en el análisis multivariable, *S. aureus* resultó ser un factor predictor independiente de desarrollo de SS.

Este virulento microorganismo se ha asociado a una mayor probabilidad de presentar SS de cualquier origen (232) y empeora el pronóstico de la enfermedad subyacente. En el caso particular de la EI, múltiples investigaciones han demostrado la asociación de infección por *S. aureus* con un curso clínico desfavorable y elevada mortalidad (15,100,175,199,203,204,209,233-235).

Otro grupo de microorganismos que se aisló con más frecuencia en los pacientes que presentaban SS fueron los bacilos gramnegativos. Estos patógenos se han vinculado con infección valvular en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral, y también en los casos de adquisición nosocomial o en relación con cuidados sanitarios. Se asocian a una elevada mortalidad y a un elevado número de complicaciones (236), así como al desarrollo de sepsis grave de cualquier origen (237-239).

### **Hallazgos clínicos al ingreso y eventos intrahospitalarios en pacientes con shock séptico**

En relación con las manifestaciones clínicas al ingreso hospitalario, en nuestra serie, los pacientes con SS presentaron más frecuentemente un inicio agudo de la enfermedad, definido como un tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso inferior a 15 días. Además, presentaron un curso clínico más grave, con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, abdomen agudo, síndrome confusional y coma.

Respecto a los eventos intrahospitalarios, los pacientes con SS presentaron con mayor frecuencia insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal aguda durante el ingreso hospitalario, signos de infección persistente, y embolias, principalmente hepáticas y esplénicas.

La mayoría de estos hallazgos clínicos consideramos que se deben, en gran medida, a una infección por microorganismos causales más virulentos, (principalmente *S. aureus*).

En efecto, este germen, (y otros, como los hongos o *S. bovis*), se ha asociado con la presencia de vegetaciones de gran tamaño y con mayor riesgo embolígeno (101), lo que explicaría la mayor frecuencia de abdomen agudo al ingreso en estos pacientes y el mayor porcentaje de embolias a distintos niveles durante la evolución de la enfermedad.

Además, en nuestro grupo de pacientes con SS, una menor frecuencia de valvulopatía previa puede haber condicionado que sea más frecuente el desarrollo de insuficiencia cardíaca grave durante el ingreso. Los pacientes con valvulopatías subyacentes pueden adaptarse más fácilmente a cambios agudos de presión y volumen en las cámaras cardíacas (240), y la ausencia de cierta adaptación previa podría contribuir a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca en esta población.

En lo que respecta a las manifestaciones renales, es sabido que la insuficiencia renal aguda es una manifestación sistémica de la severidad del episodio de EI (96). En nuestra serie, la presencia de insuficiencia renal aguda al ingreso se asoció con la aparición de SS. En otros estudios, la insuficiencia renal aguda se ha relacionado con el desarrollo de SS independientemente del tipo de infección (241).

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de insuficiencia renal en la sepsis severa incluyen hipovolemia, hipotensión, y vasoconstricción renal. En los pacientes con EI, otras causas de fallo renal incluirían el desarrollo de insuficiencia cardíaca, la administración de diferentes fármacos (principalmente aminoglucósidos), embolias renales y formación de inmunocomplejos (242).

Varios estudios han señalado la estrecha relación existente entre deterioro de la función renal e infausto pronóstico en la EI, así como en el SS de cualquier origen (96,100,203,210,225,236,243-245), y se estima que la mortalidad de los pacientes con sepsis severa puede aumentar de un 50% a un 70% si aparece insuficiencia renal significativa (241).

En el trabajo de Oppert *et al* (241), los pacientes con sepsis severa y SS que desarrollaron insuficiencia renal tuvieron el doble de mortalidad que los pacientes sin esta complicación, siendo la insuficiencia renal aguda un factor pronóstico independiente de muerte en el SS.

El impacto negativo de la insuficiencia renal aguda en el pronóstico de los pacientes con sepsis severa y SS se considera que se debe a alteraciones fisiológicas asociadas a la alteración renal, y a los posibles efectos adversos de su tratamiento (fundamentalmente las terapias de depuración extrarrenal). Por un lado, los pacientes con insuficiencia renal aguda pueden tener alteraciones inmunitarias y mayor estrés oxidativo. Además, en modelos animales se ha observado que la insuficiencia renal conduce a un aumento de TNF  $\alpha$  y otros mecanismos relacionados con la disfunción miocárdica en la sepsis (246). Finalmente, es conocido que las terapias de depuración extrarrenal estimulan mecanismos proinflamatorios y procoagulantes, y producen una alteración en el estado antioxidante por la generación de radicales libres de oxígeno (247).

Por último, en nuestro estudio, en los pacientes con SS la presencia de taquicardia supraventricular al ingreso fue más frecuente que en aquellos que no presentaban esta complicación.

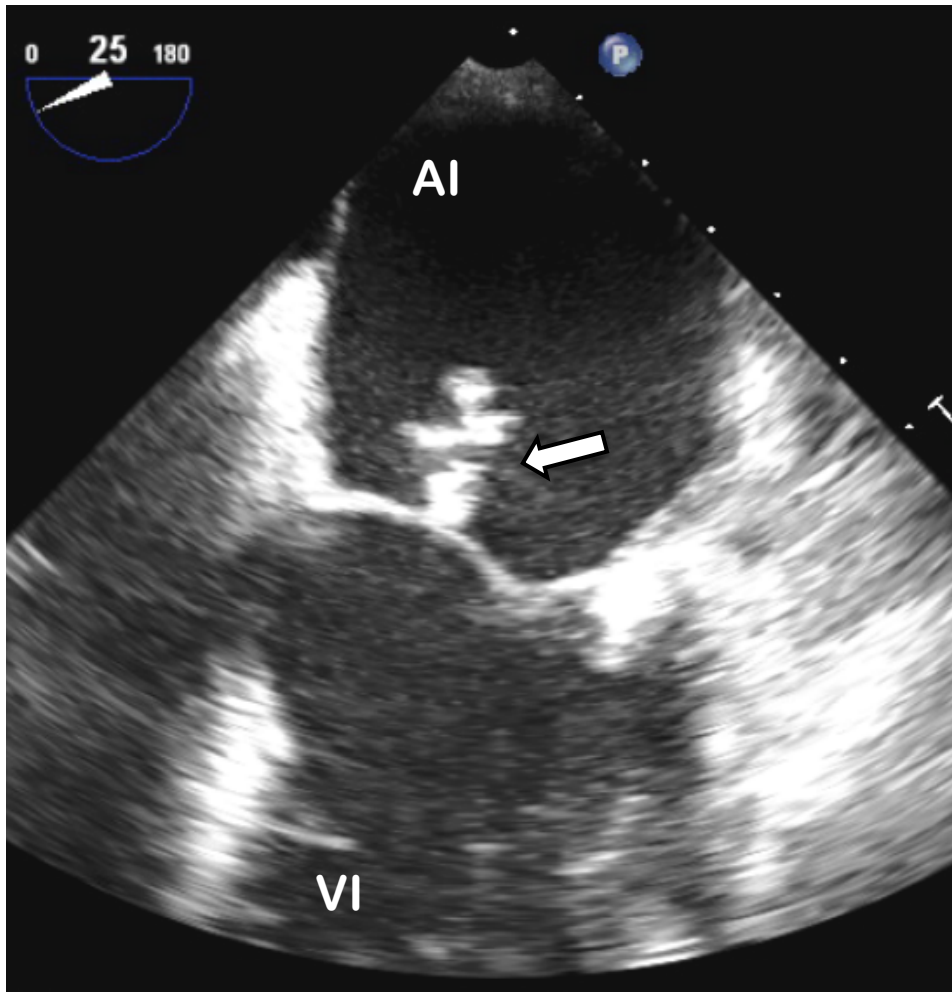
En la sepsis severa, la taquicardia incrementa el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo a los tejidos como un mecanismo de defensa del huésped contra la infección. En la EI, la taquicardia también puede ocurrir como consecuencia de una insuficiencia valvular severa, disfunción ventricular miocárdica por sepsis, miocarditis o anemia severa.

No obstante, la aparición de arritmias supraventriculares en pacientes con infección parece ser una manifestación de fallo multiorgánico, y está relacionada estrechamente con la sepsis severa (248-250). Por todo ello, no debe sorprender que la taquicardia supraventricular sea un factor de riesgo independiente para predecir el desarrollo de SS durante la enfermedad.

### **Influencia de los hallazgos ecocardiográficos en el desarrollo de shock séptico**

Las implicaciones pronósticas del tamaño de la vegetación al ingreso hospitalario son aún un asunto de debate. En el presente trabajo, y en otros estudios (106), el tamaño de la vegetación al ingreso medido mediante ETE se asoció de forma independiente con el desarrollo de SS, independientemente del microorganismo causante de la infección.

La vegetación, el hallazgo anatomopatológico fundamental en la EI, es un signo de infección local (*Figura 14*). Probablemente, el tamaño de la vegetación represente de alguna forma la magnitud de la infección (dado que contiene gérmenes y elementos inflamatorios). De qué forma la infección local conduce a disfunción multiorgánica y aparición de shock, no se conoce con claridad (111).



*Figura 14.* Vegetación de gran tamaño (flecha) en un paciente con endocarditis sobre válvula mitral nativa. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

Nuestra hipótesis es que la infección local no controlada evoluciona a bacteriemia. En ese caso, las bacterias circulantes o sus productos estimularían reacciones inflamatorias en la vasculatura y otros tejidos, conduciendo a disfunción orgánica e hipotensión.

Sin embargo, según la hipótesis de otros autores, la cantidad de bacterias circulantes no parece relacionarse con la aparición de SS (239). De hecho, el riesgo de desarrollo de sepsis severa y SS no se ha correlacionado directamente con la densidad (inóculo) de las bacterias aisladas en sangre (111).

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con hemocultivos positivos no fue superior entre aquellos que desarrollaron SS. Por este motivo, es probable que la presencia de toxinas bacterianas u otros mediadores inflamatorios sistémicos o locales pudieran estimular el desarrollo de SS, induciendo una respuesta inflamatoria desproporcionada y, en último término, deletérea para el huésped.

En los pacientes que presentaban SS, se observó una mayor frecuencia de disfunción sistólica ventricular izquierda severa. La disfunción miocárdica es un hallazgo frecuente en pacientes con sepsis severa (123,251,252), aunque su fisiopatología es aún hoy poco conocida.

Estudios recientes indican que en su desarrollo tienen un papel fundamental los clásicamente denominados factores depresores circulantes, incluyendo diferentes citoquinas, entre ellas TNF- $\alpha$  e IL1, que a nivel celular estimularían mecanismos dependientes de óxido nítrico, conduciendo a disfunción contráctil (253,254), que habitualmente es reversible si se sobrevive al cuadro séptico.

El papel pronóstico de la disfunción sistólica en los pacientes con sepsis grave y SS es en la actualidad objeto de controversia (123,251,252).

### **Implicaciones pronósticas del SS en la EI. Mortalidad y cirugía.**

En nuestra serie, los pacientes con SS presentaron mayor mortalidad que aquellos que no tuvieron esta complicación. De hecho, en el análisis multivariable de mortalidad, el SS resultó ser un factor pronóstico

independiente de mortalidad intrahospitalaria muy importante (OR 7,07, IC 95% 4,05-12,35). Además, los pacientes con SS fueron operados menos frecuentemente. Pero, aquellos pacientes con SS que fueron intervenidos quirúrgicamente presentaron tasas de mortalidad menores que aquellos que recibieron únicamente tratamiento médico.

Estos hechos sugieren que el pronóstico puede depender en gran medida de la factibilidad de tratar el proceso infeccioso a nivel local. Sin embargo, no está claramente establecido si la cirugía mejora el pronóstico de este tipo de pacientes, dado que la intervención en estas circunstancias tan graves se asocia a una elevada mortalidad.

En un estudio previo de nuestro grupo, Revilla *et al* analizaron el perfil clínico de los pacientes con EI sobre válvulas izquierdas que precisaron cirugía urgente (96). Se observó que aquellos pacientes que tenían indicación de cirugía urgente por clínica de insuficiencia cardiaca, una vez que eran operados, no presentaban mayor mortalidad. Esto es probablemente consecuencia de que la insuficiencia cardiaca es secundaria a un problema local, la disfunción valvular, y una vez que ésta es resuelta, bien por reparación o bien por sustitución valvular, el pronóstico de los pacientes no se ve afectado.

Sin embargo, en este mismo estudio, los signos de infección persistente sí fueron un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, a pesar de la cirugía, siendo su mortalidad hasta 4 veces mayores que la de los pacientes sin signos de infección persistente. La explicación dada por los autores fue que la infección no controlada representaba una diseminación de la enfermedad que no podría ser resuelta a través de un tratamiento focal como es la cirugía.

Son tres los factores fundamentales en el tratamiento de pacientes con EI y SS: una pronta administración de dosis elevadas de antibióticos intravenosos, un adecuado uso de la fluidoterapia y de soporte vasoactivo para revertir la hipotensión y la hipoperfusión tisular y una resección precoz de los tejidos infectados (válvulas, abscesos, dispositivos de electroestimulación, lesiones infecciosas metastáticas).

Algunos autores han sugerido que a pesar de que la extirpación de los focos infecciosos es un elemento indiscutible para el control del SS, esta intervención entraña tan alto riesgo en pacientes con EI que ello justifica un tratamiento conservador (255).

Si consideramos al SS como una manifestación de infección persistente, esta complicación es una indicación de cirugía urgente según las guías de práctica clínica actuales (31,95). Indica que el tratamiento médico ha fallado o no es suficiente (256) y que es preciso realizar una exéresis del foco infeccioso para conseguir la curación del episodio, pues en caso contrario se asocia a una elevada mortalidad (257,258).

Por otra parte, en estas mismas guías se sugiere que en los pacientes con importantes comorbilidades o que se encuentran en una condición extremadamente crítica, en los que la perspectiva de recuperación sea remota, estaría justificado un tratamiento conservador (31).

En el trabajo de Gelsomino *et al*, los pacientes con SS que fueron intervenidos quirúrgicamente presentaron una mortalidad intrahospitalaria muy superior a los pacientes sin SS o aquellos con SC.

Debido a estos hallazgos, los autores argumentan que los pacientes con EI y SS es posible que no se beneficien de cirugía urgente (137).

Sin embargo, el estudio mencionado presenta importantes limitaciones: la interpretación de los datos, así como la asignación de los pacientes al grupo de SS o SC se realizó de forma retrospectiva, en función de los datos hemodinámicos o analíticos recogidos en la historia clínica, con el riesgo de sesgos que ello conlleva. Además, llama la atención la utilización de BCIA descrita, pues refieren que a más del 90% de los pacientes con SC se les implantó este dispositivo, y hasta un 48,7% de los pacientes sin shock también lo recibieron, mientras que únicamente el 2,8% de los pacientes con SS fueron tratados con BCIA.

Otro dato que es difícil de explicar en el estudio son los porcentajes tan bajos de disfunción ventricular severa, tanto en el grupo de pacientes con SC como en aquellos con SS (14% y 7%, respectivamente), lo que suscita dudas respecto a la verdadera situación clínica y hemodinámica de los pacientes.

En conclusión, aunque sería necesario un estudio aleatorizado para poder esclarecer si la cirugía cardiaca puede contribuir a mejorar el aciago pronóstico de los pacientes con EI y SS establecido, consideramos que los hallazgos de nuestro trabajo refuerzan una estrategia de cirugía precoz en los pacientes con SS o con riesgo elevado de desarrollarlo.

## **Creación de un modelo pronóstico. Repercusión de esta Tesis en la práctica clínica.**

Además de describir y analizar el perfil de los pacientes con EI complicada con SS, uno de los objetivos del presente trabajo era determinar los factores predictores del desarrollo de esta complicación, con el objetivo de poder identificar precozmente pacientes en riesgo de desarrollar SS que en el momento del ingreso no lo presentasen.

Son varios los grupos que han elaborado escalas pronósticas en la EI, con el fin de poder identificar de forma precoz a los pacientes con mayor riesgo que necesitarían una vigilancia más estrecha y una actitud más agresiva (por ejemplo cirugía precoz).

San Román *et al* realizaron una estratificación del riesgo de eventos intrahospitalarios (muerte y necesidad de cirugía), de acuerdo a tres factores que pueden ser evaluados en las primeras 72 horas tras el ingreso hospitalario: insuficiencia cardíaca como criterio clínico, complicaciones perianulares como criterio ecocardiográfico, e infección por *S. aureus* como criterio microbiológico (175).

En un estudio que analizó el riesgo de mortalidad a largo plazo tras un episodio de EI (mediana de seguimiento de 89 meses), Netzer *et al* encontraron que los factores predictores de mortalidad fueron edad superior a 55 años, signos de insuficiencia cardíaca y la presencia al ingreso de pocos síntomas clásicamente relacionados con EI (probablemente por el retraso diagnóstico derivado de este hecho) (259).

Finalmente, Hasbun *et al*, al analizar la mortalidad en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad, encontraron que la presencia de un estado mental alterado al diagnóstico, comorbilidad previa (puntuada como un valor en la escala de Charlson mayor o igual a 2), la insuficiencia cardiaca, y la infección por *S. aureus* fueron predictores independientes de mortalidad (199).

En nuestra población, los factores pronósticos relacionados de forma independiente con mayor mortalidad intrahospitalaria fueron la presencia de insuficiencia cardiaca, las complicaciones perianulares, los signos de infección persistente y el SS. En el caso de éste último, el OR de mortalidad intrahospitalaria fue de 7,07 (IC 95% 4,05-12,35%).

Dado que el SS fue el factor predictor más potente de mortalidad intrahospitalaria, en el presente trabajo quisimos elaborar una escala pronóstica para predecir el desarrollo de esta complicación durante el ingreso hospitalario. Los factores predictores de SS *de novo* durante el ingreso, ya comentados en apartados previos de esta discusión, fueron la diabetes mellitus, la infección por *S. aureus*, la presencia de insuficiencia renal aguda, la taquicardia supraventricular al ingreso, un tamaño de la vegetación superior a 15 mm y, sobre todo, el desarrollo de signos de infección persistente.

La principal utilidad de esta escala pronóstica radica en que la mayoría de estos factores son conocidos en el momento del ingreso hospitalario (diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda, taquicardia supraventricular), o en las 48 h siguientes (microorganismo responsable, tamaño de las vegetaciones).

La combinación de estos 5 factores pronósticos permite predecir con una buena sensibilidad y especificidad el riesgo de desarrollar SS durante la hospitalización, riesgo que como se observa en las *Figuras 12 y 13*, se hace

mucho mayor si durante la evolución de la enfermedad aparecen signos de infección persistente.

De esta forma, sólo con la realización de una anamnesis correcta, un análisis de sangre y electrocardiograma al ingreso, y los hallazgos de los hemocultivos y del ecocardiograma, el clínico puede disponer de una escala fiable para evaluar el riesgo que presenta cada paciente de desarrollar esta complicación, que se relaciona tan estrechamente con la mortalidad durante la hospitalización.

Las aplicaciones clínicas del presente trabajo, por tanto, son dos:

1. Una identificación precoz en la práctica clínica de los pacientes con riesgo de desarrollar SS, que podría favorecer una actitud más agresiva, y contribuir a una mejoría pronóstica del enfermo.
2. Nos permite considerar la cirugía precozmente en los enfermos que desarrollan un SS. Esta decisión debe realizarse de forma individualizada valorando sobre todo el riesgo quirúrgico del paciente.

**Limitaciones:**

Los términos sepsis severa y SS pueden resultar confusos, a pesar de que su definición se estableció claramente en los métodos. Una gradación de la severidad del SS podría ser útil para la estratificación del pronóstico de estos pacientes.

Sin embargo, a pesar de la posible falta de precisión de estos términos, los criterios empleados en nuestro trabajo se han utilizado a lo largo de más de dos décadas en los principales trabajos que evalúan los pacientes sépticos, fundamentalmente por su facilidad de uso, su capacidad para describir un *continuum* clínico, y finalmente, porque aún no existen definiciones que sean más precisas o útiles para los clínicos que están a cargo de estos pacientes.

Biomarcadores circulantes en plasma como IL-6, IL-10, TNF, procalcitonina y otros parámetros que podrían correlacionarse con el pronóstico de los pacientes no han sido estudiados. Por último, scores (puntuaciones pronósticas) basados en la evaluación de parámetros a pie de cama, como el APACHE II, y el *sequential organ failure assessment* (SOFA) no se han realizado de manera sistemática.



## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

1. Una de las complicaciones más graves de la endocarditis es el shock séptico. En nuestro estudio, fue predictor independiente de mortalidad, junto con la presencia de insuficiencia cardiaca, las complicaciones perianulares y los signos de infección persistente.
2. Del total de pacientes con shock séptico, un tercio ya presentan al ingreso esta complicación, mientras que los dos tercios restantes lo desarrollan durante la hospitalización. La mediana de aparición de esta complicación es de dos semanas.
3. En esta Tesis, los factores relacionados de forma independiente con el desarrollo de shock séptico durante la hospitalización fueron la diabetes mellitus, la insuficiencia renal aguda, la taquicardia supraventricular, *Staphylococcus aureus* como patógeno responsable de la infección, un tamaño de la vegetación superior a 15 mm y la aparición de signos de infección persistente.
4. La combinación de estos 6 factores permite predecir el riesgo de desarrollar shock séptico durante la hospitalización con elevada sensibilidad. Dicho riesgo alcanza el 85% de media en los pacientes que presentan los 6 factores pronósticos.
5. Los pacientes con shock séptico son operados menos frecuentemente que aquellos que no presentan esta complicación.

6. La mortalidad en los pacientes con shock séptico que fueron intervenidos quirúrgicamente fue menor que aquellos que sólo recibieron tratamiento médico. Por este motivo, consideramos que nuestros hallazgos invitan a operar precozmente a los pacientes con shock séptico o con elevado riesgo de desarrollarlo durante la hospitalización, o al menos a individualizar estos pacientes sin descartar de entrada la cirugía.

## SUMMARY



## **SUMMARY**

### **Introduction**

Despite the great advances in the last decades, mortality in infective endocarditis (IE) remains exceedingly high. One of the factors more tightly related to mortality in IE is the development of septic shock (SS). Regrettably, risk factors for development of SS among patients with IE have not previously been defined. In addition, it is well-known that the epidemiological profile of IE has changed over the last few years, with newer predisposing factors, increased use of invasive procedures at risk for bacteremia, increased patients' age, and a slightly different microbiological profile. All of them might influence in some way on the development of SS.

### **Hypothesis**

1. Septic shock development in patients with IE has prognostic implications regarding in-hospital mortality and need for surgery.
2. Quick identification of patients at highest risk of septic shock might offer the opportunity to change the course of the disease and improve patients' prognosis.

### **Objectives**

1. To describe the epidemiological, microbiologic, clinical and echocardiographic profile of episodes of IE complicated with SS.

2. To describe the epidemiological, clinical, microbiologic, and echocardiographic characteristics of the episodes of IE with “new-onset” SS during hospitalization, ie, not present at admission.
3. To design a temporal curve of the clinical profile, especially of the development of SS.
4. To estimate the effect of SS in patients’ outcome (in-hospital mortality and need for surgery).
5. . To identify prognostic factors associated with SS development during hospitalization.
6. To stratify the risk of “new-onset” SS development according to the number of risk factors present.

## **Methods**

### Patient population

This study was conducted at three tertiary care centers with surgical facilities, which have been working together on IE with the use of standardized protocols, uniform data collection, and identical diagnostic and therapeutic criteria since 1996. From 1996 to 2010, 894 consecutive episodes of IE were prospectively recruited on an on-going multipurpose database.

For purposes of analysis and comparison we distinguished three groups:

- Group I (n=156), episodes who had SS at anytime during the clinical course of the disease.
- Group II (n=104) patients who develop SS during hospitalization, ie, in this latter group, 52 episodes with SS that was already present at admission were excluded. This Group was made in order to identify predictors of “new-onset” SS, avoiding possible confounding factors

that could be present if only patients with SS at anytime had been analyzed.

- Group III (n=738) gathered all the episodes who did not had SS.

To ensure consecutive enrolment, all patients who underwent echocardiography to rule out IE were clinically followed until a diagnosis was established. Patients with a final diagnosis of IE were included in the study. Duke criteria were applied until 2002, and modified Duke criteria thereafter.

All patients underwent a detailed clinical history, standard physical examination, electrocardiography, blood analysis, urinalysis, a set of three blood cultures at admission, and three additional blood cultures 48 to 72 hours later, and transthoracic (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE). If blood cultures were negative after 72 hours, specific serological tests were done for Chlamydia, Brucella, Q fever, Legionella, and Mycoplasma. Empiric antibiotic therapy was started after blood cultures were taken, and specific antibiotic treatment was initiated once the results of blood cultures were available.

#### Definition of terms

Nosocomial and community-acquired IE were defined according to the literature. Early prosthetic valve IE was defined as occurring within the first year after surgery, and late prosthetic valve IE beyond one year. Acute onset IE was applied when the time between the appearance of symptoms and hospital admission was less than 15 days.

Chronic anemia was defined as an hemoglobin concentration below 9 g/dl; renal insufficiency was established when the serum creatinine concentration was higher than 2 mg/dl. Supraventricular tachycardia was registered as

universally defined. Those patients with sinus tachycardia or other type of arrhythmias were not included under this category.

Persistent signs of infection were defined as persistent bacteremia or fever after 7 days of appropriate antibiotic treatment, once other possible foci of infection had been ruled out. Septic shock was defined as the presence of an acute circulatory failure in sepsis, characterized by persistent arterial hypotension (systolic pressure < 90 mmHg) despite adequate volume resuscitation.

Empiric antibiotic regimens were chosen for culture-negative cases according to established guidelines or the reference literature on this matter (before 2005).

Surgery was defined as urgent if done before antibiotic regimen was completed, and was performed when any of the following occurred: heart failure refractory to medical treatment, recurrent embolism with persistent vegetations in the echocardiogram, persistent signs of infection, and fungal endocarditis. The initial presence of perivalvular complications in patients with a favourable clinical course was not an indication for urgent surgery, although enlargement of pseudoaneurysms and abscesses or progression to a fistula were considered indications. When a patient meeting surgical criteria did not undergo surgery, the reason was either because of patient rejection, unacceptably high surgical risk or when the patient was too frail.

#### Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean value and standard deviation. In dichotomic variables, the groups were compared by a 2-tailed Student's t-test or Mann-Whitney U-test when necessary. In case of multiple categories,

ANOVA or Kruskal-Wallis test were used. Categorical variables are expressed as a frequency and a percentage, and were compared with the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test when appropriate. Influence of different variables in the development of SS was first tested in a univariable analysis (Pearson  $\chi^2$  test or ANOVA). Two multivariable logistic regression analysis were performed by means of a backward logistic method, the first one considering the prevalence of SS as the dependent variable, and the second one considering development or not of SS as the dependent variable. No significant multicollinearity was detected in the models.

Factors that were found to bear prognostic importance in the multivariable analysis were combined to stratify the predicted risk of developing SS.

The adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for each variable have been calculated. All tests were two-sided and differences were considered statistically significant at P-values < 0,05. Statistical analysis was performed with PASW Statistics V 17.0 (SPSS Inc., Chicago,IL,USA).

## Results

Patients who had SS at anytime during the clinical course of IE.

Univariable analysis.

Mean age of our patient population (n=894) was  $61 \pm 16$  years, 580 (64.8%) were men, 26.28% of the episodes were nosocomial, and 324 patients (36.2% of the episodes) were referred from another hospital. 156 patients (17.4%) had SS at any time, and 104 patients (11.6%) had "new-onset" SS during hospitalization. The median time at which "new-onset" SS occurred was two weeks.

Age and gender distribution were similar in both groups. A trend towards greater incidence of nosocomial infection was detected in Group I.

Concerning comorbidity, diabetes mellitus, chronic renal failure, cancer, and COPD were more common in Group I. Intravenous drug users were also more frequent in this group.

As regards to symptomatology, acute onset of symptoms was more common in Group I. At admission, dyspnea, presence of pulmonary infiltrates, acute abdominal syndrome, acute renal failure, confusional syndrome, and coma appeared more frequently in patients with SS.

The presence of supraventricular tachycardia at admission was more common in episodes from Group I. Among radiological findings, it is worth to mention that pulmonary congestion signs and septic emboli were more frequently present in Group I.

Regarding the microbiologic profile, *Staphylococcus aureus* and gramnegative bacilli were more frequently isolated in Group I, whereas *viridans* group Streptococci and coagulase-negative staphylococci were more commonly found in Group III.

Vegetations, as well as periannular abscesses, were more frequently detected in Group I. Vegetations were also larger in this group. Severely depressed left ventricular function was more common among episodes from Group I. No differences were found in the infection location or the type of valve affected.

During hospitalization, development of heart failure, acute renal failure, and liver and limb emboli were more common in patients with SS. In addition, these patients underwent surgery less frequently. Overall, 114 of 156 (73.1%) patients with SS died. Death was much less common in Group III. Among patients with SS, those who underwent surgery (n=70) had lower mortality than those who received medical treatment alone (n=86): (64.3% vs 80.2%; p=0.026). The majority of patients (84.8%) with SS that underwent surgery

were operated on in shock conditions, only 15.2% underwent surgery after good hemodynamic recovery. The median time at which surgery was performed was 13 days (5-24 days from hospital admission).

#### Patients who had SS at anytime during the clinical course of IE.

##### Multivariable analysis.

A multivariable analysis was performed in order to determine the variables that were independently associated with the presence of SS at anytime during the clinical course of the disease. The variables that were considered clinically relevant and those that were significant in the univariable analysis were included in the model. Independent prognostic factors of SS were diabetes mellitus, acute renal insufficiency, vegetation size  $\geq 15$  mm, *S. aureus* infection, abscesses, and signs of persistent infection.

#### Patients with “new-onset” SS during hospitalization.

##### Univariable analysis.

In order to approach to this second part of the study, and as stated in methods, episodes with SS at admission were excluded, and those episodes who develop SS during hospitalization (Group II), were compared with the episodes from Group III.

The results of this analysis were similar to the findings of the univariable analysis comparing Group I and III.

#### Patients with “new-onset” SS during hospitalization.

##### Multivariable analysis.

To determine the variables that were independently associated with the development of SS during hospitalization a multivariable logistic regression analysis was performed. As in the case of SS at anytime, we included in the

model the variables that were considered clinically relevant and those that were significant in the univariable analysis. According to an incidence of “new-onset” SS of 11.6% in our patient population, the model has a sensitivity of 82% and a specificity of 71%. Independent predictive risk factors of “new-onset” SS were: diabetes mellitus, supraventricular tachycardia, *S. aureus* infection, acute renal insufficiency, vegetation size  $\geq 15$  mm, and signs of persistent infection.

Finally, the factors that were found to bear prognostic importance in the multivariable analysis were combined to stratify the predicted risk. If one of these factors was present, the model predicted risk of developing septic shock was 3.8 % (95% CI: 2-7%). When two of the factors were present, the risk increased to 6.3% (95% CI: 3.2-12.1%). Risk was 14.6% (95% CI: 6.8-27.6%) in patients with three factors, 29.1% (95% CI: 11.7-56.1%) with four factors, and it increased to 45.4% (95% CI: 17.5-76.6%) when five factors were present. When adding signs of persistent infection to the presence of the factors mentioned before, the predicted risk dramatically doubled independently of the number of variables present, reaching 85.7% (95% CI: 61.2-95.9%) when the five were present.

## **Discussion**

Despite major advances in the diagnosis, antibiotic therapy, and surgical treatment of IE, this disease continues to be associated with a high mortality rate. SS is one of the factors associated with worse prognosis. However, none study have investigated in depth the factors that may be related with the development of this severe complication. In the herein study we have analyzed the epidemiology, clinical characteristics, microbiological profile, echocardiographic findings, and in-hospital evolution of a large series of

patients with SS. These data were compared to those of patients who did not present SS. To the best of our knowledge, this study is the first trying to identify predictors of “new-onset” SS during hospitalization. Our work is also unique for the following reasons: it is a prospective, multicentre study, all patients underwent transesophageal echocardiography, includes a very high number of patients, and uniform data collection and diagnostic and therapeutic criteria have been used since the beginning of the study.

Regarding to comorbidity conditions, diabetes mellitus and cancer were more commonly present in patients with SS. Previous studies on septic patients have documented that the preexisting diagnosis of diabetes, and cancer are independent predictors of SS. Individuals with diabetes mellitus have a greater frequency and severity of infections. The reasons for this include abnormalities in cell-mediated immunity and phagocyte function, diminished vascularization, as well as increased rate of colonization of *S. aureus*. Increased susceptibility to nosocomial bacterial infections in patients who are experiencing a critical illness like cancer is also well known.

As expected, *S. aureus* infections were independently associated with SS. This virulent microorganism has been associated with poor prognosis and a high likelihood of SS of any origin. Besides, many investigations have demonstrated its association with an unfavorable clinical course, higher rates of persistent infection, and higher mortality in IE. In this series, patients with SS had more frequently an acute clinical onset and a more aggressive clinical course of the disease (confusional syndrome, acute abdominal syndrome, heart failure), most probably related to virulent causative microorganisms such as *S. aureus*, and gramnegative bacilli.

Acute renal failure is known to be a systemic manifestation of IE severity. In our series, acute renal failure at admission was associated with SS. In other studies, acute renal insufficiency was also related to the development of SS of any origin. Mechanisms involved in the development of renal failure in severe sepsis include hypovolemia, hypotension, and renal vasoconstriction. Other pathogenic causes of renal failure in IE are heart failure, drugs (in particular, aminoglycosides), renal embolisms, and immunocomplex formation. Several studies have pointed out the close relationship between renal deterioration and dismal prognosis in IE as well as in SS due to any kind of infection.

Presence of supraventricular tachycardia was more frequent in patients with SS. In severe sepsis, tachycardia increases cardiac output and blood flow to tissues as a host defense mechanism against infection. In IE, tachycardia may also occur as a result of severe valvular failure, sepsis-induced myocardial depression, myocarditis or severe anemia. Nonetheless, the onset of new supraventricular arrhythmias in patients with infection appears to be a manifestation of multiple system organ failure as it is closely associated with severe sepsis.

Prognostic implications of vegetation size at admission are still a matter of controversy. In this and other studies the size of vegetation at admission measured by TEE was independently associated to the development of SS. Valvular vegetation is a sign of local infection. How local infection leads to multi-organ dysfunction and hypotension is uncertain. Our hypothesis is that uncontrolled local infection eventuates in bacteremia. Thereafter, circulating bacteria or their products, stimulate inflammatory reactions within the vasculature and other tissues, leading to organ dysfunction and hypotension.

In our study, when analyzing patients' outcome, subjects with SS underwent surgery much less frequently and had a higher mortality than those without. In

addition, patients with SS who underwent surgery had a mortality rate lower than that of those who received medical therapy alone. These facts suggest that prognosis might depend largely on the amenability to treat the local process.

Nonetheless, it is not fully established if surgery improves prognosis in these patients, since surgery under these circumstances is associated with high mortality rates.

Three aims are the cornerstone of therapy in patients with IE and SS: rapid administration of intravenous high dose adequate antibiotics, generous use of fluid supply and vasopressors to reverse hypotension and tissue hypoperfusion (sepsis-induced renal insufficiency is usually reversible), and prompt removal of the infected tissue (valves, abscesses, infected devices, and other distant infectious metastatic lesions). Some authors have suggested that despite removal of infection foci is a key element to control SS, it entails a high risk in patients with IE, and so justifies a conservative management. If we consider SS as a manifestation of persistent infection, urgent surgery is advised in this setting, as this condition indicates failure of medical management and is associated with high mortality. Nevertheless, one may decide not to operate if severe comorbidity exists or the patient is in an extreme critical condition.

Findings of the present work might reinforce a strategy of early surgery in patients who have high risk for developing septic shock. A large, randomized study, might clarify whether cardiac surgery would improve the grim prognosis of patients with IE and SS.

## Limitations

This study has several limitations. It is part of a multiproposal prospective collection of data with a large number of cases, but it has potentially referral bias because all the participants are tertiary care centres.

Severe sepsis and SS may be confusing terms, and although the definition of SS was clearly stated in methods, a gradation of the severity of SS could have been useful for patients' stratification risk. Circulating biological markers such as plasma IL-6, IL-10, TNF, procalcitonin levels, and other parameters that might correlate with patients' outcome were not studied. Prognostic scores based on bedside evaluations, such as the APACHE II, and the sequential organ failure assessment (SOFA), were not systematically performed.

## Conclusions

1. Septic shock is one of the most serious complications in infective endocarditis.
2. Factors independently associated with the development of septic shock in our series were diabetes, acute renal insufficiency, *S. aureus* infection, supraventricular tachycardia, vegetation size  $\geq 15$  mm, and signs of persistent infection.
3. A third of the patients with septic shock presented this complication at admission, whereas two thirds of the patients developed septic shock during hospitalization. The median time at which "new-onset" septic shock occurred was two weeks.
4. The combination of these factors allow clinicians to predict the risk of septic shock development.

5. Patients with SS underwent surgery less frequently than those without this complication.
6. Mortality in patients with endocarditis and septic shock was much higher than in those without SS. Those patients with SS who did not undergo surgery had the poorest prognosis.

Our findings might encourage to operate on an emergency basis those patients with infective endocarditis and septic shock or with a high risk to develop this complication during hospitalization.



## ANEXOS



**Anexo I****GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA****A) IDENTIFICACIÓN**

APELLIDOS Y NOMBRE: \_\_\_\_\_

SEXO  VARÓN (1)  MUJER (2)

EDAD: \_\_\_\_\_ TELÉFONO 1 \_\_\_\_\_ TELÉFONO 2 \_\_\_\_\_

IMC (Kg/m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_HOSPITAL:  \_\_\_\_\_

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA: \_\_\_\_\_

FECHA INGRESO: \_\_\_\_\_ FECHA DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ FECHA ALTA: \_\_\_\_\_

**CRITERIOS DE ENDOCARDITIS**

LI

 DEFINITIVA (1)  POSIBLE (2)  RECHAZADA (9)**B) DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**REFERIDO  SÍ (1)  NO (2)  DESCONOCIDO (9)ORIGEN (α):  COMUNITARIO (1)  NOSOCOMIAL (2)  
 ASOCIADO A CUIDADO SANITARIO (3)  DESCONOCIDO (9)CARDIOPATÍA PREVIA CONOCIDA  SI (1)  NO (2)  DESCONOCIDO (9)CARDIOPATÍA DE BASE  REUMÁTICA (1) PRÓTESIS (2)

MES/ AÑO (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_\_

PRECOZ (1)  TARDÍA  (2) DEGENERATIVA (3) CONGÉNITA (4). TIPO: \_\_\_\_\_ MIXOIDE (PROLAPSO) (5) MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (6) OTRA (7) NINGUNA (8) ENDOCARDITIS PREVIA (9) RECAIDA  REINFECCIÓN PORTADOR DE MARCAPASO (10) PORTADOR DAI (11) CIRUGÍA CARDIACA PREVIA (12)

N° \_\_\_\_\_

ADVP  SI (1)  NO (2)HIV +  SI (1)  NO (2)

FACTOR DESENCADENANTE

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> NO CONOCIDO (1)                   | <input type="checkbox"/> CATÉTER INTRAVASCULAR (6)     |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACIÓN DENTAL (2)           | <input type="checkbox"/> OTROS CATÉTERES (7)           |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACIÓN RESPIRATORIA (3)     | <input type="checkbox"/> INFECCIÓN LOCAL (8)           |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACIÓN GASTROINTESTINAL (4) | <input type="checkbox"/> CIRUGÍA PREVIA (9) TIPO _____ |
| <input type="checkbox"/> MANIPULACIÓN GENITOURINARIA (5)   | <input type="checkbox"/> OTROS (10)                    |

ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA:

- SI (1)     NO (2)     DESCONOCIDO (9)

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LOS 15 DÍAS PREVIOS AL INGRESO:

- SI (1)     NO (2)     DESCONOCIDO (9)

ENFERMEDAD SUBYACENTE

ALCOHOLISMO

- SI (1)  NO (2)

DIABETES

- SI (1)  NO (2)

ANEMIA CRÓNICA

- SI (1)  NO (2)

I. RENAL CRÓNICA (β)

- SI (1)  NO (2)

INMUNODEPRESIÓN

- SI (1)  NO (2)

CÁNCER

- SI (1)  NO (2)

EPOC

- SI (1)  NO (2)

DERMATOPATÍA CRÓNICA

- SI (1)  NO (2)

COLAGENOPATÍAS

- SI (1)  NO (2)

DIALISIS

- SI (1)  NO (2)

**A) DATOS CLÍNICOS RECOGIDOS EN LA FECHA DEL INGRESO**

1.-INICIO

TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SINTOMAS HASTA EL INGRESO (DIAS): \_\_\_\_\_

- > 3 MESES (1)     2-3 MESES (2)     1-2 MESES (3)     15 D-1 MES (4)     < 15 D (5)

2.- FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

CARDÍACA

- SI (1)  NO (2)

RENAL

- SI (1)  NO (2)

NEUROLÓGICA

- SI (1)  NO (2)

CUTÁNEA

- SI (1)  NO (2)

PULMONAR

- SI (1)  NO (2)

SÍNDROME CONSTITUCIONAL

- SI (1)  NO (2)

REUMÁTICA

- SI (1)  NO (2)

ABDOMINAL

- SI (1)  NO (2)

FIEBRE Y MALESTAR GENERAL

- SI (1)  NO (2)

3.- SÍNTOMAS Y SIGNOS HASTA EL PRIMER DÍA DEL INGRESO

NUEVO SOPLO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	NODULOS OSLER	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
TIRITONA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	LESIONES JANEWAY	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
INSUF CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	LES HEMORRAGICAS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
CLASE FUNCIONAL NYHA	<input type="checkbox"/> I (1) <input type="checkbox"/> II (2) <input type="checkbox"/> III (3) <input type="checkbox"/> IV (4)		
FIEBRE AL INGRESO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	ESPLENOMEGALIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
FIEBRE PREVIA INGR	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	TOS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
DISNEA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	COMA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
EMB PULMONAR	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	NÁUSEA/VÓMITO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
INFILT PULMONAR	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	HEMATURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
D ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	MIALGIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
INSUF RENAL ( $\gamma$ )	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	ARTRALGIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
SHOCK SEPTICO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	CONFUSIÓN/DELIRIO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
DOLOR TORÁCICO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	PERICARDITIS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
DOLOR ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	MENINGITIS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
ABDOMEN AGUDO	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
CEFALEA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
HEMOPTISIS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
LUMBALGIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
MANIF CUTANEAS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
MANCHAS CAFÉ/LECHE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		
LES NECRÓTICAS	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)		

ACVA  HEMORRÁGICO (1)  ISQUÉMICO (2)  NO (3)

LOCALIZACIÓN:

- FRONTAL (1)
- PARIETAL (2)
- TEMPORAL (3)
- OCCIPITAL (4)
- TRONCO (5)

- VERMIX CEREBELOSO (6)
- HEMISFERIOS CEREBELOSOS (7)
- AIT (8)
- VARIOS TERRITORIOS (9)

ANEURISMA MICÓTICO:  SI (1)  NO (2)

LOCALIZACIÓN:

- FRONTAL (1)
- PARIETAL (2)
- TEMPORAL (3)
- OCCIPITAL (4)

- TRONCO (5)
- VERMIX CEREBELOSO (6)
- HEMISFERIOS CEREBELOSOS (7)
- VARIOS TERRITORIOS (8)

MANIFESTACIONES REUMÁTICAS:  SI (1)  NO (2)

- ARTRITIS (1)
- ESPONDILODISCITIS (2)

### A) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO

RX TÓRAX

- CARDIOMEGALIA  SI (1)  NO (2)
- INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA  SI (1)  NO (2)
- DERRAME PLEURAL  SI (1)  NO (2)
- EMBOLIA PULMONAR SÉPTICA  SI (1)  NO (2)

ECG (CAMBIOS RESPECTO A PREVIOS)

- BLOQUEO AV 1ER GRADO  SI (1)  NO (2)
- BLOQUEO AV 2° O 3° GRADO  SI (1)  NO (2)
- BRDHH  SI (1)  NO (2)
- BRIHH  SI (1)  NO (2)
- IAM  SI (1)  NO (2)
- TSV  SI (1)  NO (2)
- FIBRILACIÓN AURICULAR  SI (1)  NO (2)

<b>LABORATORIO</b>	<b>INGRESO</b>	<b>MÁXIMA ALTERACIÓN</b>
LEUCOCITOS (CIFRA COMPLETA)	_____	_____
NEUTRÓFILOS (%)	_____	_____
HEMATÍES	_____	_____
HEMOGLOBINA (GR/DL)	_____	_____
HEMATOCRITO (%)	_____	_____
VCM	_____	_____
PLAQUETAS (CIFRA COMPLETA)	_____	_____
LINFOCITOS T4 (SÓLO HIV)	_____	_____
VSG	_____	_____
UREA	_____	_____
CREATININA	_____	_____
GOT	_____	_____
GPT	_____	_____
LDH	_____	_____
ACTIVIDAD PROTROMBINA (%)	_____	_____
APTT (SEGUNDOS)	_____	_____
INR	_____	_____
NA+	_____	_____
K+	_____	_____
C3	_____	_____
C4	_____	_____
FACTOR REUMATOIDE	_____	_____
PROTEÍNA C REACTIVA	_____	_____
IG A	_____	_____
IG G	_____	_____
IG M	_____	_____
ANA	_____	_____
IL6	_____	_____
<b>SEDIMENTO DE ORINA</b>		
PROTEINURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
HEMATURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
LEUCOCITURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
BACTERIURIA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

CILINDROS HEMÁTICOS  SI (1)  NO (2)  SI (1)  NO (2)  
 CILINDROS GRANULOSOS  SI (1)  NO (2)  SI (1)  NO (2)

**A) MICROBIOLOGÍA**

HEMOCULTIVOS NÚMERO: \_\_\_\_\_ NÚMERO DE POSITIVOS: \_\_\_\_\_  
 AL INGRESO:  POSITIVOS (1)  NEGATIVOS (2)  
 A LAS 48 HORAS:  POSITIVOS (1)  NEGATIVOS (2)  NO REALIZADOS (3)  
 OTROS CULTIVOS:

NO REALIZADOS (9)  
 NEGATIVOS (2)  
 POSITIVOS (1)  
 MICROORGANISMO: \_\_\_\_\_  
 MUESTRA: \_\_\_\_\_  
 MICROORGANISMO: \_\_\_\_\_  
 MUESTRA: \_\_\_\_\_

MICROORGANISMO CAUSAL: \_\_\_\_\_  
 ESTREPTOCOCO BOVIS (1)  ESTREPTOCOCO VIRIDANS (2)  
 ENTEROCOCO (3)  OTROS ESTREPTOCOCOS (4)  
 ESTAFILOCOCO AUREUS (5)  ESTAFILOCOCO COAGULASA NEGATIVO (6)  
 BACIOS GRAMNEGATIVOS (7)  HONGOS (8)  
 GRUPO HACEK (9)  ANAEROBIOS (10)  
 POLIMICROBIANA (11)  CULTIVOS NEGATIVOS (13)  
 OTROS (12)

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD   

	CMI	SENSIBLE(1)	SENSIB INTERMEDIA(2)	RESISTENTE(3)
PENICILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VANCOMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OXACILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENTAMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFTRIAXONA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMPENEM	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SINERGIA P+G		<input type="checkbox"/> SI (1)	<input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> NO REALIZADA (9)

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD   

	CMI	SENSIBLE(1)	SENSIB INTERMEDIA(2)	RESISTENTE(3)
PENICILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VANCOMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OXACILINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENTAMICINA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFTRIAXONA	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMPENEM	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SINERGIA P+G		<input type="checkbox"/> SI (1)	<input type="checkbox"/> NO (2)	<input type="checkbox"/> NO REALIZADA (9)

SEROLOGÍA:  
 CLAMIDIA  POSITIVA (1)  NEGATIVA (2)  NO REALIZADA (9)

BRUCELLA       POSITIVA (1)     NEGATIVA (2)     NO REALIZADA (9)  
 FIEBRE Q       POSITIVA (1)     NEGATIVA (2)     NO REALIZADA (9)  
 LEGIONELLA     POSITIVA (1)     NEGATIVA (2)     NO REALIZADA (9)  
 MYCOPLASMA    POSITIVA (1)     NEGATIVA (2)     NO REALIZADA (9)

**A) ECOCARDIOGRAFÍA**

SONDA ETE:       MONOPLANO (1)       BIPLANO (2)       MULTIPLANO (3)

V AÓRTICA (1)       V MITRAL (2)     V TRICÚSPIDE (3)       V PULMONAR (4)  
 V EUSTAQUIO (5)     PRÓT AÓRTICA MECÁNICA (6)     PRÓT MITRAL MECÁNICA (7)  
 PRÓT TRIC MEC (8)     PRÓT PULM MECÁNICA (9)       PRÓT. AÓRTICA BIOLÓGICA (10)  
 PRÓT. MITRAL BIOL. (11)     PRÓT. TRIC. BIOL (12)       PRÓT. PULM BIOLÓGICA (13)  
 MARCAPASOS/D.A.I. (14)       SIN HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS DE E.I. (15)  
 DUCTUS (16)       C.I.V (17)     OTROS (18). ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_  
 CATÉTER INTRAVASCULAR (19)

**VÁLVULA 1** 

	(1T)	(1E)	(2E)	(3E)	(4E)	(5E)
	1º ETT	1º ETE	2º ETE	3º ETE	4º ETE	5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SÉSIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIÁM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3=AMBOS).

**VÁLVULA 2**

	(1T) 1º ETT	(1E) 1º ETE	(2E) 2º ETE	(3E) 3º ETE	(4E) 4º ETE	(5E) 5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SÉSIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIÁM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3=AMBOS.

**VÁLVULA 3**

	(1T) 1º ETT	(1E) 1º ETE	(2E) 2º ETE	(3E) 3º ETE	(4E) 4º ETE	(5E) 5º ETE
(1) FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) VEGET (0,1,2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) DIAM 1(MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) DIAM 2 (MM)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) ÁREA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) ECOGENICID (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) MOVILIDAD (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(8) PEDICUL(1) SÉSIL (2)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(9) ABSCESO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(10)PSEUDO (MM )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(11) FISTULA(1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(12) PERFOR (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(13) ROTURA (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(14) ESTENOS (1 SI, 2 NO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(15) INSUFIC (0-1-2-3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(16) VELO MITR (1,2,3)	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VEGET= VEGETACIÓN, DONDE 0= NO, 1= NUEVA DETECCIÓN, 2= PERSISTENCIA; DIÁM= DIÁMETROS; ECOGENIC= ECOGENICIDAD; PEDIC= MORFOLOGÍA PEDICULADA; SÉSIL= MORFOLOGÍA SÉSIL; PSEUDO= PSEUDOANEURISMA; PERFOR= PERFORACIÓN; ESTENOS= ESTENOSIS; INSUF= INSUFICIENCIA VALVULAR, DONDE 0= NO, 1= LEVE, 2= MODERADA, 3= SEVERA. VELO MITR= VELO MITRAL AFECTADO, DONDE 1= ANTERIOR, 2= POSTERIOR, 3= AMBOS.

DEHISCENCIA PROTÉSICA  SI (1)  NO (2)  NO PROCEDE (9)

DERRAME PERICÁRDICO  NO (1)  LEVE (2)  MODERADO (3)  SEVERO (4)  
 TAPONAMIENTO (5)

HIPERTENSIÓN PULMONAR  NO (0)  LEVE (35-45 mmHg) (1)  MODERADA (46-60) (2)  
 SEVERA (>60mmHg) (3)

DATOS DEL PRIMER ETT (EN mm):

DTDVI: \_\_\_\_\_ DTSVI: \_\_\_\_\_ FEVI: \_\_\_\_\_

SIV: \_\_\_\_\_ PP: \_\_\_\_\_ AI: \_\_\_\_\_

VI DILATADO  SI (1)  NO (2)  DESCONOCIDO (9)

GRADO FEVI  NORMAL (0)  LEVE (45%-55%) (1)  MOD (35%-45%) (2)  
 SEVERA (<35%) (3)

#### A) OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ECO ABDOMINAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

TAC ABDOMINAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

RM CRANEAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

TAC CRANEAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

ARTERIOGRAFÍA CEREBRAL  PATOLÓGICO (1)  NO PATOLÓGICO (2)  NO REALIZADO (9)  
SI (1), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

#### B) ANATOMÍA PATOLÓGICA

NECROPSIA  SI (1)  NO (2)  NO CORRESPONDE (9)

CIRUGÍA  CARDÍACA (1)  EXTRACARDÍACA (2)  NO CORRESPONDE (9)  
SI (2), ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_

HALLAZGOS AP:

VÁLVULA 1

VEGETACIONES  SI (1)  NO (2)  
ABSCESO  SI (1)  NO (2)  
PSEUDOANEURISMA  SI (1)  NO (2)  
FÍSTULA  SI (1)  NO (2)  
PERFORACIÓN  SI (1)  NO (2)

VÁLVULA 2

VEGETACIONES  SI (1)  NO (2)  
ABSCESO  SI (1)  NO (2)  
PSEUDOANEURISMA  SI (1)  NO (2)  
FÍSTULA  SI (1)  NO (2)  
PERFORACIÓN  SI (1)  NO (2)

CULTIVO VALVULA  POSITIVO (1)  NEGATIVO (2)  NO CORRESPONDE (9)

GRAM AP  POSITIVO (1)  NEGATIVO (2)  NORMAL (9)

**CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**

VÁLVULA 1

MAYORES:

VEGETACIÓN  SI (1)  NO (2)  
INFILTRADO POLIMORFONUCLEAR  SI (1)  NO (2)  
DEMOSTRACIÓN DEL MICROORGANISMO  SI (1)  NO (2)

MENORES:

INFILTRADO MONONUCLEAR  SI (1)  NO (2)  
NECROSIS  SI (1)  NO (2)  
NEOVASCULARIZACIÓN  SI (1)  NO (2)  
FIBROSIS  SI (1)  NO (2)  
CALCIFICACIÓN  SI (1)  NO (2)

DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS POR ANATOMÍA PATOLÓGICA:

DEFINITIVO (1)  POSIBLE (2)  RECHAZADO (3)

VÁLVULA 2

MAYORES:

VEGETACIÓN  SI (1)  NO (2)  
INFILTRADO POLIMORFONUCLEAR  SI (1)  NO (2)  
DEMOSTRACIÓN DEL MICROORGANISMO  SI (1)  NO (2)

MENORES:

INFILTRADO MONONUCLEAR  SI (1)  NO (2)  
NECROSIS  SI (1)  NO (2)  
NEOVASCULARIZACIÓN  SI (1)  NO (2)  
FIBROSIS  SI (1)  NO (2)  
CALCIFICACIÓN  SI (1)  NO (2)

DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS POR ANATOMÍA PATOLÓGICA:

DEFINITIVO (1)  POSIBLE (2)  RECHAZADO (3)

**I) EVOLUCIÓN CLÍNICA HASTA LA CIRUGÍA (1) NUEVA, (2) PERSISTE, (0) NO EXISTE**

	<u>Ingreso</u>	<u>1ª Sem</u>	<u>2ª Sem</u>	<u>3ª Sem</u>	<u>4ª Sem</u>	<u>6ª Sem</u>
	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)
EMBOLIA SISTÉMICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
LOCALIZACIÓN:						
(1) SNC (INCLUYE OJO)	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(2) EXTREM INFER	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(3) EXTREM SUPER	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(4) HÍGADO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(5) BAZO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(6) RIÑÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
(7) OTROS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
EMBOLIA PULMONAR	_____	_____	_____	_____	_____	_____
FIEBRE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
NUEVO SOPLO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INS CARDÍACA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALTER CONDUCCIÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
MANIF CUTÁNEAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INSUF RENAL ( $\chi$ )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SÉPTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PERICARDITIS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INFECC METASTÁTICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ANEURISMA MICÓTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ACV	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HEMORR CEREBRAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____

**J) EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTQ HASTA EL ALTA (1) NUEVA, (2) PERSISTE, (0) NO EXISTE**

	<u>Ingreso</u>	<u>1ª Sem</u>	<u>2ª Sem</u>	<u>3ª Sem</u>	<u>4ª Sem</u>	<u>6ª Sem</u>
	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)	(1), (2), (0)
FIEBRE	_____	_____	_____	_____	_____	_____
NUEVO SOPLO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INS CARDÍACA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ALTER CONDUCCIÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____
MANIF CUTÁNEAS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INSUF RENAL ( $\chi$ )	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SHOCK SÉPTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PERICARDITIS	_____	_____	_____	_____	_____	_____
INFECC METASTÁTICA	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ANEURISMA MICÓTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ACV	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HEMORR CEREBRAL	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IAM	_____	_____	_____	_____	_____	_____

SHOCK SÉPTICO EN CUALQUIER MOMENTO DEL EPISODIO  SI (1)  NO (2)SIGNOS DE INFECCIÓN PERSISTENTE  SI (1)  NO (2)

DIAS DE FIEBRE DESDE INICIO DE ATB \_\_\_\_\_

**K) TRATAMIENTO** FECHA DE INICIO (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

FECHA FINALIZACIÓN (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

ANTIBIÓTICO 1 (Nº): \_\_\_\_\_ ANTIBIÓTICO 2 (Nº): \_\_\_\_\_

ANTIBIÓTICO 3 (Nº): \_\_\_\_\_ ANTIBIÓTICO 4 (Nº): \_\_\_\_\_

DURACIÓN 1 (SEM): \_\_\_\_\_ DURACIÓN 2 (SEM): \_\_\_\_\_ DURACIÓN 3 (SEM): \_\_\_\_\_ DURACIÓN 4 (SEM): \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CORRECTO:  SI (1)  NO (2)

NEGATIVIZACIÓN DE LOS HEMOCULTIVOS:  SI (1)  NO (2)  NO PROCEDE (9)

CIRUGIA INDICADA NO REALIZADA  SI (1)  NO (2)

MOTIVO:  RECHAZO POR EL PACIENTE (1)  ALTO RIESGO (2)  MUERTE (2)

TRATAMIENTO ATB AMBULATORIO  SI (1)  NO (2) DIAS \_\_\_\_\_

ACEPTADO PARA CIRUGÍA FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

CIRUGÍA  NO (1)  URGENTE (2)  ELECTIVA (3)

EUROSCORE LOGÍSTICO \_\_\_\_\_

TIPO DE CIRUGÍA 1 FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> PRÓTESIS MECÁNICA (1)	<u>INDICACIONES</u>	
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)	INSUF CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS STENTLESS (3)	EMBOLIA ÚNICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> HOMOINJERTO (4)	EMBOLIA RECURRENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> EXÉRESIS VALVULAR (5)	TAMAÑO VEGETACIÓN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)	ENDOC PROTÉSICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> OTRA (7)	INFECCIÓN PERSISTENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
REPARACIÓN (8)	ABSCESO/PSEUDOAN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
ESPECIFICAR _____	GERMEN CAUSAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
_____	DISFUNCIÓN VALVULAR	
_____	SEVERA SIN I CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
_____	INFECCIÓN SISTEMA MCP	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

TIPO DE CIRUGÍA 2 FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> PRÓTESIS MECÁNICA (1)	<u>INDICACIONES</u>	
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)	INSUF CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> PRÓTESIS STENTLESS (3)	EMBOLIA ÚNICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> HOMOINJERTO (4)	EMBOLIA RECURRENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> EXÉRESIS VALVULAR (5)	TAMAÑO VEGETACIÓN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)	ENDOC PROTÉSICA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
<input type="checkbox"/> OTRA (7)	INFECCIÓN PERSISTENTE	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
REPARACIÓN (8)	ABSCESO/PSEUDOAN	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
ESPECIFICAR _____	GERMEN CAUSAL	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
_____	DISFUNCIÓN VALVULAR	
_____	SEVERA SIN I CARDÍACA	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)
_____	INFECCIÓN SISTEMA MCP	<input type="checkbox"/> SI (1) <input type="checkbox"/> NO (2)

TIPO DE CIRUGÍA 3 FECHA (DD/MM/AA): \_\_\_\_\_

- PRÓTESIS MECÁNICA (1)
- PRÓTESIS BIOLÓGICA (2)
- PRÓTESIS STENTLESS (3)
- HOMOINJERTO (4)
- EXÉRESIS VALVULAR (5)
- TUBO PROTÉSICO AÓRTICO (6)
- OTRA (7)
- REPARACIÓN (8)
- ESPECIFICAR \_\_\_\_\_

**INDICACIONES**

- INSUF CARDÍACA  SI (1)  NO (2)
- EMBOLIA ÚNICA  SI (1)  NO (2)
- EMBOLIA RECURRENTE  SI (1)  NO (2)
- TAMAÑO VEGETACIÓN  SI (1)  NO (2)
- ENDOC PROTÉSICA  SI (1)  NO (2)
- INFECCIÓN PERSISTENTE  SI (1)  NO (2)
- ABSCESO/PSEUDOAN  SI (1)  NO (2)
- GERMEN CAUSAL  SI (1)  NO (2)
- DISFUNCIÓN VALVULAR SEVERA SIN I CARDÍACA  SI (1)  NO (2)
- INFECCIÓN SISTEMA MCP  SI (1)  NO (2)

**L) DIAGNÓSTICO FINAL:**

- V AÓRTICA (1)       V MITRAL (2)       V TRICÚSPIDE (3)       V PULMONAR (4)
- V EUSTAQUIO (5)       PRÓT AÓRTICA MECÁNICA (6)       PRÓT MITRAL MECÁNICA (7)
- PRÓT TRIC MEC (8)       PRÓT PULM MECÁNICA (9)       PRÓT. AÓRTICA BIOLÓGICA (10)
- PRÓT. MITRAL BIOL. (11)       PRÓT. TRIC. BIOL (12)       PRÓT. PULM BIOLÓGICA (13)
- MARCAPASOS/DAI (14)       DUCTUS (15)       C.I.V (16)
- OTROS (17). ESPECIFICAR: \_\_\_\_\_
- CATÉTER INTRAVASCULAR (18)

**M) EVOLUCIÓN POST- ALTA (1) SI, (2) NO**

	<u>ALTA</u>	<u>1M</u>	<u>3M</u>	<u>6M</u>	<u>1 A</u>	<u>2 A</u>	<u>3 A</u>	<u>4 A</u>	<u>5 A</u>	<u>10 A</u>
FECHA (DD/MM/AA)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ASINTOMÁTICO	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ABSCESO	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PSEUDOANEURISMA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
VEGETACIÓN	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
DEHISCENCIA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RECAÍDA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RECIDIVA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SUSTIT VALVULAR	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

MUERTE FECHA: \_\_\_\_\_

RELACIONADA CON LA ENDOCARDITIS:  SI (1)  NO (2)  DESCONOCIDO (9)  
CARDÍACA  SI (1)  NO (2)

CAUSA:

- SHOCK SÉPTICO (1)
- INSUFICIENCIA CARDÍACA (2)
- FRACASO DE BOMBA: INCAPACIDAD PARA SALIR DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (3)
- ACV (4)
- TAPONAMIENTO CARDÍACO (5)
- SHOCK HEMORRÁGICO-HIPOVOLÉMICO (6)
- FRACASO MULTIORGÁNICO (7)
- OTROS (8) ESPECIFICAR \_\_\_\_\_

#### NOTAS

( $\alpha$ ) Origen:

- Nosocomial: diagnosticada en  $>48h$  de ingreso o en  $\leq 7$  días tras el alta.
- Asociado a cuidado sanitario (“health-care associated”): diagnosticada en pacientes que reciben de forma ambulatoria tto iv en su domicilio, diálisis, quimioterapia iv...
- Comunitario: diagnosticada en  $\leq 48h$  de ingreso sin reunir criterios para “health-care associated”.

( $\beta$ ) CCr  $<60\text{mL}/\text{min}$  estimado mediante MDRD-4 o diagnóstico previo de IRC.

( $\chi$ ) Alteración de Cr por encima de límite superior de la normalidad o elevación con respecto a niveles basales.

## Anexo II

European Heart Journal Advance Access published October 11, 2012



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehs336

ARTICLE

## Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis<sup>†</sup>

Carmen Olmos<sup>1</sup>, Isidre Vilacosta<sup>1\*</sup>, Cristina Fernández<sup>1</sup>, Javier López<sup>2</sup>,  
Cristina Sarriá<sup>3</sup>, Carlos Ferrera<sup>1</sup>, Ana Revilla<sup>2</sup>, Jacobo Silva<sup>1</sup>, David Vivas<sup>1</sup>,  
Isabel González<sup>3</sup>, and José Alberto San Román<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico de San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain; <sup>2</sup>Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; and <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

Received 29 April 2012; revised 2 August 2012; accepted 13 September 2012

### Aims

The prognosis of patients with infective endocarditis (IE) remains poor despite the great advances in the last decades. One of the factors closely related to mortality is the development of septic shock (SS). The aim of our study was to describe the profile of patients with IE complicated with SS, and to identify prognostic factors of new-onset SS during hospitalization.

### Methods and results

We conducted a prospective study including 894 episodes of IE diagnosed at three tertiary centres. A backward logistic regression analysis was undertaken to determine prognostic factors associated with SS development. Multivariable analysis identified the following as predictive of SS development: diabetes mellitus [odds ratio (OR) 2.06; confidence interval (CI) 1.16–3.68], *Staphylococcus aureus* infection (OR: 2.97; CI: 1.72–5.15), acute renal insufficiency (OR: 3.22; CI: 1.28–8.07), supraventricular tachycardia (OR: 3.29; CI: 1.14–9.44), vegetation size  $\geq 15$  mm (OR: 1.21; CI: 0.65–2.25), and signs of persistent infection (OR: 9.8; CI: 5.48–17.52). Risk of SS development could be stratified when combining the first five variables: one variable present: 3.8% (CI: 2–7%); two variables present: 6.3% (CI: 3.2–12.1%); three variables present: 14.6% (CI: 6.8–27.6%); four variables present: 29.1% (CI: 11.7–56.1%); and five variables present: 45.4% (95% CI: 17.5–76.6%). When adding signs of persistent infection, the risk dramatically increased, reaching 85.7% (95% CI: 61.2–95.9%) of risk.

### Conclusions

In patients with IE, the presence of diabetes, acute renal insufficiency, *Staphylococcus aureus* infection, supraventricular tachycardia, vegetation size  $\geq 15$  mm, and signs of persistent infection are associated with the development of SS.

### Keywords

Infective endocarditis • Septic shock • Prognosis

## Introduction

Despite the great advances in the last decades, mortality in infective endocarditis (IE) remains exceedingly high.<sup>1–3</sup> Different investigations have pointed out risk factors associated with poor prognosis and higher mortality.<sup>1,2,4–16</sup> One of the factors more tightly related to mortality in IE is the development of septic shock (SS).<sup>8–14,17</sup> Regrettably, risk factors for the development of SS among patients with IE have not previously been defined. In addition, it is well known that the epidemiological profile of IE has changed over the last few years, with newer predisposing factors, increased use of invasive procedures at risk for

bacteraemia, increased patients' age, and a slightly different microbiological profile. All of them might influence in some way on the development of SS.

The aim of our study was to analyse the actual epidemiology, microbiologic profile, echocardiographic characteristics, and clinical outcome of the episodes of IE complicated with SS. Quick identification of patients at highest risk of SS might offer the opportunity to change the course of the disease and improve patients' prognosis. Therefore, we also wanted to identify prognostic factors associated with SS development during hospitalization, so we analysed separately the group of patients that did not have SS at admission.

<sup>†</sup> There is no relationship with industry.

\* Corresponding author. Tel: +34 913303394, Fax: +34 913303290, Email: [ivilac@medynet.com](mailto:ivilac@medynet.com)

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

## Methods

### Patient population

This study was conducted at three tertiary care centres with surgical facilities, which have been working together on IE with the use of standardized protocols, uniform data collection, and identical diagnostic and therapeutic criteria from the beginning of the study. From 1996 to 2010, 894 consecutive episodes of IE were prospectively recruited on an on-going multipurpose database. This registry has been approved by the local ethical committee. For purposes of analysis and comparison, we distinguished three groups: Group I ( $n = 156$ ), episodes who had SS at anytime during the clinical course of the disease, Group II ( $n = 738$ ) gathered all the episodes who did not, and Group III ( $n = 104$ ) included patients who develop SS during hospitalization, i.e. in this latter group, 52 episodes with SS that was already present at admission were excluded. This third group was made in order to identify predictors of new-onset SS, avoiding possible confounding factors that could be present if only patients with SS at anytime had been analysed.

To ensure consecutive enrolment, all patients who underwent echocardiography to rule out IE were clinically followed until a diagnosis was established. Patients with a final diagnosis of IE were included in the study. Only definite and possible cases of IE were included. Duke criteria were applied until 2002, and modified Duke criteria thereafter.<sup>18</sup>

All patients underwent a detailed clinical history, standard physical examination, electrocardiography, blood analysis, urinalysis, a set of three blood cultures at admission, and three additional blood cultures 48–72 h later, and transthoracic (TTE) and transoesophageal echocardiography (TOE). If blood cultures were negative after 72 h, specific serological tests were done for *Chlamydia*, *Brucella*, Q fever, *Legionella*, and *Mycoplasma*. Empiric antibiotic therapy was started after blood cultures were taken, and specific antibiotic treatment was initiated once the results of blood cultures were available.

### Definition of terms

Nosocomial and community-acquired IE were defined according to the literature.<sup>16</sup> Early prosthetic valve IE was defined as occurring within the first year after surgery, and late prosthetic valve IE beyond 1 year.<sup>19</sup> Acute onset IE was applied when the time between the appearance of symptoms and hospital admission was <15 days.<sup>20</sup>

Chronic anaemia was defined as a haemoglobin concentration <9 g/dL; renal insufficiency was established when the serum creatinine concentration was >2 mg/dL. Supraventricular tachycardia was registered as universally defined. Those patients with sinus tachycardia or other type of arrhythmias were not included under this category.

Persistent signs of infection were defined as persistent bacteraemia or fever after 7 days of appropriate antibiotic treatment, once other possible foci of infection had been ruled out.<sup>16</sup> Septic shock was defined as the presence of an acute circulatory failure in sepsis, characterized by persistent arterial hypotension (systolic pressure <90 mmHg) despite adequate volume resuscitation.<sup>21</sup>

The diagnosis of systemic embolism was based on clinical signs and/or data derived from imaging procedures. Heart failure was diagnosed on the basis of guidelines criteria.<sup>22</sup>

Vegetations were measured in various planes and the greatest diameter was recorded for subsequent analysis. In the case of multiple vegetations, the largest was measured. Perivalvular complications have been defined in detail elsewhere.<sup>23,24</sup> Severely depressed left ventricular function was defined as an ejection fraction <30%.<sup>25</sup>

Empiric antibiotic regimens were chosen for culture-negative cases according to established guidelines<sup>16,26</sup> or the reference literature on this matter (before 2005).

Surgery was defined as early if done before the antibiotic regimen was completed, and was performed when any of the following occurred: heart failure refractory to medical treatment, recurrent embolism with persistent vegetations in the echocardiogram, persistent signs of infection, and fungal endocarditis. The initial presence of perivalvular complications in patients with a favourable clinical course was not an indication for early surgery, although the enlargement of pseudoaneurysms and abscesses or the progression to a fistula were considered indications. When a patient meeting surgical criteria did not undergo surgery, the reason was either because of patient rejection, unacceptably high-surgical risk or when the patient was too frail.

### Statistical analysis

Continuous variables are reported as a mean value and standard deviation. In dichotomic variables, the groups were compared by a two-tailed Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test when necessary. In the case of multiple categories, the ANOVA or Kruskal–Wallis test were used. Categorical variables are expressed as a frequency and a percentage, and were compared with the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test when appropriate. Influence of different variables in the development of SS was first tested in a univariable analysis (Pearson  $\chi^2$  test or ANOVA). Two multivariable logistic regression analysis were performed by means of a backward logistic method, the first one considering the prevalence of SS as the dependent variable, and the second one considering development or not of SS as the dependent variable. No significant multicollinearity (assessed using variance inflation factors) was detected in the models. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was also performed.

To create Figure 1, factors that were found to bear prognostic importance in the multivariate analysis were combined to stratify the predicted risk of developing SS. This risk was obtained by the calculation of the probability of each patient from adjusted model coefficients. The weighted averages of the probabilities, and their confidence intervals (CI) (calculated by bootstrapping), adjusted by the model for the number of factors present were represented in the figure.

The adjusted odds ratios (ORs) with 95% CIs for each variable have been calculated. All tests were two-sided and differences were considered statistically significant at *P*-values <0.05. Statistical analysis was performed with PASW Statistics V 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

### Univariable analysis in patients who had septic shock at anytime during the clinical course of the infection

#### Epidemiological and clinical characteristics

The mean age of our patient population ( $n = 894$ ) was  $61 \pm 16$  years. 580 (64.8%) were men, 26.28% of the episodes were nosocomial, and 324 patients (36.2% of the episodes) were referred from another hospital; 156 patients (17.4%) had SS at any time, and 104 patients (11.6%) had new-onset SS during hospitalization. The median time at which new-onset SS occurred was 2 weeks.

Demographic characteristics, previous cardiopathy, comorbidities, possible portal of entry, and clinical presentation comparisons between patients who had SS and those who did not are summarized in Table 1.

Age and gender distribution were similar in both groups. A trend towards greater incidence of nosocomial infection was detected in Group I. Concerning comorbidity, diabetes mellitus, chronic renal failure, cancer, and chronic obstructive pulmonary disease were more common in Group I. Intravenous drug users were also more frequent in this group. With respect to possible portals of entry, previous use of intravascular catheters was detected more commonly among episodes from Group I, whereas dental procedures were more frequent in Group II.

As regard to symptomatology, an acute onset of symptoms was more common in Group I. At admission, dyspnoea, presence of pulmonary infiltrates, acute abdominal syndrome, acute renal failure, confusional syndrome, and coma appeared more frequently in patients with present SS (Table 1).

The presence of supraventricular tachycardia at admission was more common in episodes from Group I. Among radiological findings, it is worth to mention that pulmonary congestion signs and septic emboli were more frequently present in Group I (Table 1).

#### Microbiological profile

*Staphylococcus aureus* and Gram-negative bacilli were more frequently isolated in Group I, whereas *Streptococcus viridans* and coagulase-negative staphylococci were more commonly found in Group II (Table 2).

#### Echocardiographic findings

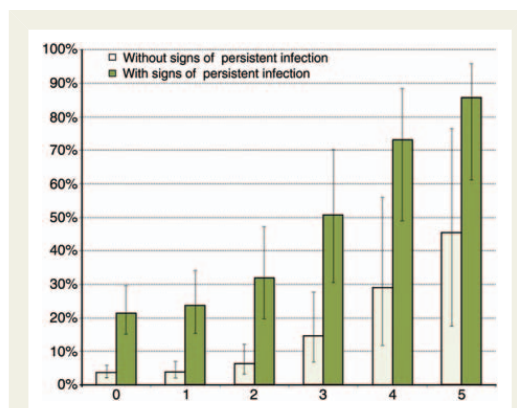
Echocardiographic data are shown in Table 3. Vegetations, as well as periannular abscesses, were more frequently detected in Group I. Vegetations were also larger in this group. Severely depressed left ventricular function was more common among episodes from Group I. No differences were found in the infection location or the type of valve affected (native vs. prosthetic).

#### In-hospital evolution

During hospitalization, development of heart failure, acute renal failure, and liver and limb emboli were more common in patients with SS. In addition, these patients underwent surgery less frequently. Overall, 114 of 156 (73.1%) patients with SS died. Death was much less common in Group II (Table 4). Among patients with SS, those who underwent surgery ( $n = 70$ ) had lower mortality than those who received medical treatment alone ( $n = 86$ ): (64.3 vs. 80.2%;  $P = 0.026$ ); 84.8% of patients with SS were operated on during the SS, whereas 15.2% underwent surgery after good haemodynamic recovery. The median time at which surgery was performed was 13 days (5–24 days).

#### Multivariable analysis in patients who had septic shock at anytime during the clinical course of the infection

We performed a multivariable analysis in order to determine the variables that were independently associated with the presence of SS at anytime during the clinical course of the disease. We included in the model the variables that were considered clinically relevant and those that were significant in the univariable analysis (age, diabetes, chronic renal failure, cancer, acute onset of symptoms, nosocomial acquisition, supraventricular tachycardia, *S. aureus*, vegetation detection, vegetation size, periannular



**Figure 1** Probability of new-onset septic shock. Weighted average of the probability of septic shock development predicted by the logistic model, according to the number of prognostic factors, with and without signs of persistent infection. The rates are expressed as percentages and 95% CI. Variables included: diabetes mellitus, supraventricular tachycardia, acute renal insufficiency, vegetation size > 15 mm, *Staphylococcus aureus*.

complications, heart failure, acute renal failure, stroke, hepato-splenic embolism, signs of persistent infection). Independent prognostic factors of SS are shown in Table 5.

A multivariable analysis of in-hospital mortality was also performed (Table 6), including SS and variables that we had found to influence it in the univariable analysis.

#### Univariable analysis in patients with new-onset septic shock during hospitalization

To approach to this second part of the study, and as stated in methods, episodes with SS at admission were excluded, and those who develop SS during hospitalization (Group III), were compared with the episodes from Group II. Data comparing these groups are available in Supplementary material online, Tables S1–S4.

#### Multivariable analysis in patients with new-onset septic shock during hospitalization

To determine the variables that were independently associated with the development of SS during hospitalization a multivariable logistic regression analysis was performed. As in the case of SS at anytime, we included in the model the variables that were considered clinically relevant and were significant in the univariable analysis. Significance of the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test of the model was  $P = 0.903$ . No multicollinearity was detected. According to an incidence of new-onset SS of 11.6% in our patient population, the model has a sensitivity of 82% and a specificity of 71%.

**Table 1** Demographic and clinical characteristics, electrocardiographic, and radiological findings at admission in 894 episodes of infective endocarditis

	SS at anytime Group I (n = 156)	Without SS Group II (n = 738)	P-value
Age (years)	61 ( $\pm$ 16)	61 ( $\pm$ 16)	0.768
Male gender	97 (62.2)	483 (65.4)	0.437
Referred	61 (39.6)	263 (35.8)	0.376
Nosocomial acquisition	50 (32.3)	185 (25.3)	0.055
Previous cardiopathy	83 (53.9)	506 (68.9)	<0.001
Rheumatic	13 (9.6)	46 (7)	0.285
Prosthesis	43 (31.9)	250 (37.9)	0.182
Degenerative	15 (11.1)	68 (10.3)	0.784
Previous endocarditis	0 (0)	17 (2.6)	0.093
Possible portal of entry			
Dental procedures	1 (0.6)	59 (8)	<b>0.001</b>
Intravascular catheter	24 (15.4)	68 (9.2)	<b>0.021</b>
Genitourinary procedures	3 (1.9)	23 (3.1)	0.601
Gastrointestinal procedures	4 (2.6)	19 (2.6)	>0.999
Comorbidity			
Intravenous drug users	19 (12.2)	44 (6)	<b>0.006</b>
HIV	9 (5.8)	37 (5)	0.685
Diabetes	46 (29.5)	130 (17.6)	<b>0.001</b>
Chronic anaemia	32 (20.5)	131 (17.8)	0.430
Chronic renal failure	24 (15.4)	68 (9.3)	<b>0.023</b>
Immunodepression	18 (11.5)	67 (9.1)	0.352
Malignant neoplasia	24 (15.4)	61 (8.3)	<b>0.006</b>
Chronic obstructive pulmonary disease	19 (12.2)	52 (7.1)	<b>0.033</b>
Dermopathy	1 (0.6)	17 (2.3)	0.341
Clinical manifestations			
Acute onset (<15 days)	98 (63.2)	327 (44.8)	<b>0.001</b>
Heart failure	64 (41.6)	260 (35.3)	0.144
Fever	119 (76.3)	528 (71.8)	0.258
Dyspnoea	83 (53.2)	298 (40.6)	<b>0.004</b>
Pulmonary emboli	12 (7.7)	32 (4.3)	0.076
Pulmonary infiltrates	34 (21.8)	86 (11.7)	<b>0.001</b>
Acute renal failure	52 (33.3)	81 (11)	< <b>0.001</b>
Abdominal pain	26 (16.7)	74 (10)	<b>0.017</b>
Acute abdomen	5 (3.2)	4 (0.5)	<b>0.011</b>
Skin findings	15 (9.6)	74 (10)	0.876
Splenomegaly	14 (9)	65 (8.9)	0.948
Coma	12 (7.7)	11 (1.5)	< <b>0.001</b>
Confusional syndrome	38 (24.4)	67 (9.1)	< <b>0.001</b>
Stroke	18 (11.6)	98 (13.3)	0.679
Arthritis/spondylodiscitis	21 (13.5)	114 (15.5)	0.532
Electrocardiographic findings			
First degree AV block	6 (4)	43 (5.9)	0.394
Second and third degree AV block	2 (1.3)	21 (2.9)	0.560
Right bundle-branch block	5 (3.3)	13 (1.8)	0.522
Left bundle-branch block	7 (4.6)	17 (2.3)	0.086
Acute myocardial infarction	2 (1.3)	4 (0.5)	0.263

Continued

**Table 1** Continued

	SS at anytime Group I (n = 156)	Without SS Group II (n = 738)	P-value
Supraventricular tachycardia	9 (6)	20 (2.7)	<b>0.037</b>
Atrial fibrillation	14 (9.3)	57 (7.8)	0.429
Radiological findings			
Cardiomegaly	82 (53.6)	384 (52.5)	0.825
Pulmonary congestion	64 (42.4)	210 (28.7)	<b>0.003</b>
Pleural effusion	45 (29.4)	169 (23.1)	0.157
Septic emboli	14 (9.2)	28 (3.8)	<b>0.009</b>

AV block, atrioventricular block.  
Values are n (%) or mean  $\pm$  SD.  
Bold values are significant.

**Table 2** Microbiological profile in 894 episodes of infective endocarditis

	SS at anytime Group I (n = 156)	Without SS Group II (n = 738)	P-value
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (1.5)	29 (4.4)	0.112
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (2.2)	93 (14.2)	<b>&lt;0.001</b>
Enterococci	10 (7.5)	50 (7.6)	0.949
Streptococci (others)	12 (9)	38 (5.8)	0.171
<i>Staphylococcus aureus</i>	57 (42.5)	110 (16.8)	<b>&lt;0.001</b>
Coagulase-negative staphylococci	14 (10.4)	121 (18.4)	<b>0.025</b>
Gram-negative bacilli	10 (7.5)	24 (3.7)	<b>0.048</b>
Fungi	3 (2.2)	11 (1.7)	0.717
HACEK	1 (0.7)	3 (0.5)	0.525
Anaerobes	0 (0)	14 (2.1)	0.144
Polymicrobial	11 (8.2)	49 (7.5)	0.768
Others	0 (0)	20 (3)	<b>0.035</b>
Negative cultures	11 (8.2)	94 (14.3)	0.057

HACEK, Haemophilus spp, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, and Kingella spp.  
Values are n (%).  
Bold values are significant.

Independent prognostic factors of new-onset SS are shown in Table 7.

Finally, the factors that were found to bear prognostic importance in the multivariable analysis were combined to stratify the predicted risk. The weighted average of the probabilities and the bootstrapped CIs are presented.

First, the number of factors present at admission was analysed (diabetes mellitus, *S. aureus*, acute renal insufficiency, supraventricular tachycardia, and vegetation size  $\geq 15$  mm). If one of these factors was present, the model predicted risk of developing SS was 3.8% (95% CI: 2–7%). When two of the factors were present, the risk increased to 6.3% (95% CI: 3.2–12.1%).

Risk was 14.6% (95% CI: 6.8–27.6%) in patients with three factors, 29.1% (95% CI: 11.7–56.1%) with four factors, and it increased to 45.4% (95% CI: 17.5–76.6%) when five factors were present.

When adding signs of persistent infection to the presence of the factors mentioned before, the predicted risk dramatically doubled independently of the number of variables present, reaching 85.7% (95% CI: 61.2–95.9%) when the five were present (Figure 1).

## Discussion

Despite major advances in the diagnosis, antibiotic therapy, and surgical treatment of IE, this disease continues to be associated with a high mortality rate.<sup>16,26</sup> Septic shock is one of the factors associated with worse prognosis. However, none study has investigated in-depth the factors that may be related with the development of this severe complication. In the herein study, we have analysed the epidemiology, clinical characteristics, microbiological profile, echocardiographic findings, and in-hospital evolution of a large series of patients with SS. These data were compared with those of patients who did not present SS. To the best of our knowledge, this study is the first trying to identify predictors of new-onset SS during hospitalization. Our work is also unique for the following reasons: it is a prospective, multi-centre study, all patients underwent TOE, and uniform data collection, includes a very high number of patients, and diagnostic and therapeutic criteria have been used since the beginning of the study.

The results obtained with both analysis (SS at anytime, and new-onset SS during hospitalization), are similar, and therefore most points may be discussed interchangeably.

Regarding to comorbidity conditions, diabetes mellitus and cancer were more commonly present in patients with SS. Previous studies on septic patients have documented that the pre-existing diagnosis of diabetes,<sup>27</sup> and cancer,<sup>27–30</sup> are independent predictors of SS. Likewise, Chirillo *et al.*,<sup>31</sup> recently found that the cause of death among diabetic patients with IE was mostly related to infection. Individuals with diabetes mellitus have a greater frequency and severity of infections<sup>32–34</sup>. In fact, in addition

**Table 3** Echocardiographic findings

	SS at anytime Group I (n = 156)	Without SS Group II (n = 738)	P-value
Prosthetic involvement	46 (29.5)	262 (35.5)	0.151
Right-sided endocarditis	26 (16.7)	117 (15.9)	0.891
Location of the infection			
Aortic native valve	31 (23)	171 (26.1)	0.440
Mitral native valve	44 (32.6)	152 (23.2)	0.022
Tricuspid native valve	12 (8.9)	32 (4.9)	0.065
Aortic mechanical prosthesis	8 (5.9)	71 (10.9)	0.082
Mitral mechanical prosthesis	18 (13.3)	106 (16.2)	0.439
Tricuspid mechanical prosthesis	1 (0.7)	1 (0.2)	0.313
Aortic bioprosthesis	11 (8.1)	33 (5)	0.153
Mitral bioprosthesis	1 (0.7)	7 (1.1)	>0.999
Tricuspid bioprosthesis	2 (1.5)	2 (0.3)	0.138
Implantable electronic devices	6 (4.4)	45 (6.9)	0.295
Vegetations			
Detection by echocardiography	141 (90.4)	588 (79.7)	<b>0.002</b>
Size ≥ 10 mm	66 (57.4)	280 (44.7)	<b>0.012</b>
Size ≥ 15 mm	46 (29.5)	170 (23)	0.005
Moderate-severe valve failure	98 (62.8)	469 (63.6)	0.864
Periannular complications			
Abscess	39 (25)	126 (17.1)	<b>0.020</b>
Pseudoaneurysm	21 (13.5)	111 (15)	0.613
Fistula	6 (3.8)	26 (3.5)	0.844
Severe systolic dysfunction	8 (6.6)	9 (1.7)	<b>0.011</b>

Values are n (%).  
Bold values are significant.

**Table 4** Clinical events during in-hospital evolution in 894 episodes of infective endocarditis

	SS at anytime Group I (n = 156)	Without SS Group II (n = 738)	P-value
Heart failure	109 (69.9)	367 (49.7)	< <b>0.001</b>
CNS embolism	31 (19.9)	127 (17.2)	0.428
Spleen embolism	18 (11.5)	52 (7)	0.058
Liver embolism	3 (1.9)	2 (0.3)	<b>0.040</b>
Kidney embolism	5 (3.2)	11 (1.5)	0.175
Limb embolism	19 (12.2)	54 (7.3)	<b>0.044</b>
Other embolisms	35 (22.4)	133 (18)	0.200
Acute renal insufficiency	47 (30.1)	125 (16.9)	< <b>0.001</b>
AV block	8 (5.1)	57 (7.7)	0.275
Persistent infection	118 (75.6)	201 (27.8)	< <b>0.001</b>
Cardiac surgery	70 (44.9)	427 (57.9)	<b>0.003</b>
Death	114 (73.1)	132 (17.9)	< <b>0.001</b>

CNS, central nervous system; AV block, atrioventricular block.  
Values are n (%).  
Bold values are significant.

**Table 5** Independent predictors of septic shock development at anytime

	OR	95% CI	P-value
Diabetes mellitus	1.63	0.95–2.81	0.073
<i>S. aureus</i>	3.50	2.13–5.77	<0.001
Acute renal insufficiency	3.67	1.67–8.08	0.001
Vegetation size $\geq$ 15 mm	2.43	1.35–4.38	0.003
Abscesses	1.79	1.04–3.08	0.034
Signs of persistent infection	10.98	6.51–18.51	<0.001

**Table 6** Independent predictors of in-hospital mortality

	OR	95% CI	P-value
Septic shock at anytime	7.07	4.05–12.35	<0.001
Heart failure	2.36	1.54–3.62	<0.001
Periannular complications	2.41	1.53–3.81	<0.001
Signs of persistent infection	1.87	1.19–2.94	0.006

**Table 7** Independent predictors of new-onset septic shock during hospitalization

	OR	95% CI	P-value
Diabetes mellitus	2.06	1.16–3.68	0.016
<i>S. aureus</i>	2.97	1.72–5.15	<0.001
Acute renal insufficiency	3.22	1.28–8.07	0.016
Supraventricular tachycardia	3.29	1.14–9.44	0.033
Vegetation size $\geq$ 15 mm	1.21	0.65–2.25	0.080
Signs of persistent infection	9.80	5.48–17.52	<0.001

to cardiovascular disease, infection is one of the leading causes of death in hospitalized patients with diabetes. The reasons for this include abnormalities in cell-mediated immunity and phagocyte function, diminished vascularization, as well as an increased rate of colonization of *S. aureus*.<sup>32,33</sup> Increased susceptibility to nosocomial bacterial infections in patients who are experiencing a critical illness like cancer is also well known.<sup>35</sup>

As expected, *S. aureus* infections were independently associated with SS. This virulent microorganism has been associated with poor prognosis and a high likelihood of SS of any origin<sup>36</sup>. Besides, many investigations have demonstrated the association of *S. aureus* infection with an unfavourable clinical course, higher rates of persistent infection, and higher mortality in IE.<sup>1,4–6,11–13,37–39</sup> In this series, patients with SS had more frequently an acute clinical onset and a more aggressive clinical course of the disease

(confusional syndrome, acute abdominal syndrome, heart failure), most probably related to virulent causative microorganisms such as *S. aureus*, and Gram-negative bacilli.

Acute renal failure is known to be a systemic manifestation of IE severity.<sup>20</sup> In our series, acute renal failure at admission was associated with SS. In other studies, acute renal insufficiency was also related to the development of SS of any origin.<sup>40</sup> Mechanisms involved in the development of renal failure in severe sepsis include hypovolaemia, hypotension, and renal vasoconstriction. Other pathogenic causes of renal failure in IE are heart failure, drugs (in particular, aminoglycosides), renal embolisms, and immunocomplex formation<sup>41</sup>. Several studies have pointed out the close relationship between renal deterioration and dismal prognosis in IE as well as in SS due to any kind of infection.<sup>2,11,12,20,28,39,42–44</sup>

The presence of supraventricular tachycardia was more frequent in patients with SS. In severe sepsis, tachycardia increases the cardiac output and the blood flow to tissues as a host defence mechanism against infection. In IE, tachycardia may also occur as a result of severe valvular failure, sepsis-induced myocardial depression, myocarditis, or severe anaemia. Nonetheless, the onset of new supraventricular arrhythmias in patients with infection appears to be a manifestation of multiple system organ failure as it is closely associated with severe sepsis.<sup>45–47</sup>

Prognostic implications of the vegetation size at admission are still a matter of controversy. In this and other studies,<sup>48</sup> the size of vegetation at admission measured by TOE was independently associated to the development of SS. Valvular vegetation is a sign of local infection. How local infection leads to multi-organ dysfunction and hypotension is uncertain. Our hypothesis is that uncontrolled local infection eventuates in bacteraemia. Thereafter, circulating bacteria or their products, stimulate inflammatory reactions within the vasculature and other tissues, leading to organ dysfunction and hypotension. Contrary to this hypothesis, other authors suggest that circulating bacteria do not directly trigger SS.<sup>49</sup> In fact, the risk for developing severe sepsis and SS has not correlated directly with the density of isolated bacteria in the patients' blood<sup>35</sup>. In our series the fraction of patients who had positive culture was not greater among those with SS. Bacterial toxins or other systemic or local inflammatory mediators might trigger SS.

In our study, when analysing patients' outcome, subjects with SS underwent surgery much less frequently and had a higher mortality than those without. In addition, patients with SS who underwent surgery had a mortality rate lower than that of those who received medical therapy alone. These facts suggest that prognosis might depend largely on the amenability to treat the local process. Nonetheless, it is not fully established if surgery improves prognosis in these patients, since surgery under these circumstances is associated with high mortality rates.

Three aims are the cornerstone of therapy in patients with IE and SS: rapid administration of iv high-dose adequate antibiotics, generous use of fluid supply and vasopressors to reverse hypotension and tissue hypoperfusion (sepsis-induced renal insufficiency is usually reversible), and prompt removal of the infected tissue (valves, abscesses, infected devices, and other distant infectious metastatic lesions). Some authors have suggested that despite

removal of infection foci is a key element to control SS, it entails a high risk in patients with IE, and so justifies a conservative management<sup>50</sup>. If we consider SS as a manifestation of persistent infection, urgent surgery is advised in this setting<sup>16,24</sup> as this condition indicates failure of medical management<sup>51</sup> and is associated with high mortality<sup>52,53</sup>. Nevertheless, one may decide not to operate if severe comorbidity exists or the patient is in an extreme critical condition<sup>16</sup>.

Findings of the present work might reinforce a strategy of early surgery in patients who have high risk for developing SS.

A large, randomized study, might clarify whether cardiac surgery would improve the grim prognosis of patients with IE and SS.

## Limitations

This study has several limitations. It is part of a multiproposal prospective collection of data with a large number of cases, but it has potentially referral bias because all the participants are tertiary care centres.

Severe sepsis and SS may be confusing terms, and although the definition of SS was clearly stated in methods, a gradation of the severity of SS could have been useful for patients' stratification risk. Circulating biological markers, such as plasma IL-6, IL-10, TNF, pro-calcitonin levels, and other parameters that might correlate with patients' outcome, were not studied. Prognostic scores based on bedside evaluations, such as the APACHE II, and the sequential organ failure assessment, were not systematically performed.

## Conclusions

We conclude that in patients with IE, the presence of diabetes, acute renal insufficiency, *S. aureus* infection, supraventricular tachycardia, vegetation size ( $\geq 15$  mm), and signs of persistent infection are associated with the development of SS. Mortality in patients with IE and SS is much higher than in those without SS. Those patients with SS who did not undergo surgery had the poorest prognosis.

## Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

**Conflict of interest:** none declared.

## References

- Erbel R, Liu F, Rohmann J, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;**16**: 588–602.
- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;**88**: 53–60.
- Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, García Fernández MA. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine* 2001;**80**:298–307.
- San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gómez I, Fernández-Avilés F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;**120**: 369e1–369e7.
- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler V, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital deaths in infective endocarditis. *Circulation* 2004;**109**:1745–1749.
- Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults. Risk classification for mortality. *JAMA* 2003;**289**:1933–1940.
- Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;**41**: 507–514.
- Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B; AEPPI Group. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:849–857.
- Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG Jr, Levine DP, Vigliani GA, Campion M, Katz DE, Corey GR, Boucher HW. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:1477–1482.
- Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, Hoen B, Habib G, Fowler VG Jr, Sexton DJ, Olaison L, Cabell CH. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis* 2006;**38**:613–619.
- Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Bañol J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian Multicenter Cohort. *BMC Infect Dis* 2010;**10**:17.
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabró R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study. *Circulation* 2005;**112**:69–75.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utlili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Arch Intern Med* 2009;**169**:463–473.
- Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Regnier B, Gibert C, Wolff M. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;**30**: 2046–2052.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunem T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finish teaching hospital during 1980–2004. *BMC Infect Diseases* 2007;**7**:78.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;**30**: 2369–2413.
- Gelsomino S, Maessen JG, van der Veer F, Livi U, Renzulli A, Lucà F, Carella R, Crudeli E, Rubino A, Rostagno C, Russo C, Borghetti V, Beghi C, De Bonis M, Gensini GF, Lorusso R. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:1469–1476.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler WG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–638.
- Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiologic spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;**28**:760–765.
- Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodríguez E, Fiz L, San Román JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;**28**:65–71.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;**31**:1250–1256.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for

- the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**:2388–2442.
23. San Román JA, Vilacosta I, Sarria C, de la Fuente L, Sanz O, Vega JL, Ronderos R, Gonzalez Pinto A, Jesus Rollan M, Graupner C, Battle E, Lahulla F, Stoermann W, Portis M, Fernández-Aviles F. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 1999;**83**:1075–1079.
  24. Graupner C, Vilacosta I, San Román J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1204–1211.
  25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2006;**7**:79–108.
  26. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;**111**:e394–434.
  27. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Son JS, Lee SS, Kim YS, Jung SI, Kim SW, Chang HH, Ryu SY, Kwon KT, Lee H, Moon C; Korean Network for Study of Infectious Diseases (KONSID). Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect* 2011;**62**:26–33.
  28. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:165–172.
  29. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993;**19**:265–272.
  30. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004;**8**:R291–R298.
  31. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocchi A, Scotton P, De Leo A, Rocco F, Valfrè C, Olivari Z. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis* 2010;**19**:312–320.
  32. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;**341**:1906–1912.
  33. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;**15**:407–421.
  34. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004;**32**:992–997.
  35. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p987–1010.
  36. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Harrari S, Ashkenazi S, Pitlik SD. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:71–75.
  37. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**44**:2–10.
  38. Woo KS, Lam YM, Kwok HT, Tse LK, Vallance-Owen J. Prognosis index in prediction of mortality from infective endocarditis. *Int J Cardiol* 1989;**24**:47–54.
  39. Hill EE, Herjigers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;**28**:196–203.
  40. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;**23**:904–909.
  41. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**:1782–1787.
  42. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;**49**:96–101.
  43. Erbay AR, Erbay A, Canga A, Keskin G, Sen N, Atak R, Demir AD, Balbay Y, Duru E. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years' experience at a tertiary care hospital in Turkey. *J Heart Valve Dis* 2010;**19**:216–224.
  44. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, Honninger R, Heinz G, Siostrzonek P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 2002;**6**:149–154.
  45. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg* 2007;**104**:880–886.
  46. Goodman S, Weiss Y, Weissman C. Update on cardiac arrhythmias in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2008;**14**:549–554.
  47. Bender JS. Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. *Am Surg* 1996;**62**:73–75.
  48. Luaces M, Vilacosta I, Fernández C, Sarriá C, San Román JA, Graupner C, Núñez-Gil JJ. Vegetation size at diagnosis in infective endocarditis: influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol* 2009;**137**:76–78.
  49. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Ann Rev Pathol* 2006;**1**:467–496.
  50. Jiménez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;**27**:S49–S62.
  51. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri M, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;**34**:344–353.
  52. Hogeik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;**74**:324–339.
  53. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long term complications of native valve infective endocarditis in non addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;**117**:567–572.



## BIBLIOGRAFÍA



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Fye W. Jean François Fernel. *Clin Cardiol.* 1997;20:1037-8.
2. Major R. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist. Med.* 1945;17:351-9.
3. Werner A. The death of Mozart. *J R Soc Med.* 1996;89:59.
4. Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *BMJ.* 1885;1:467-70; 522-6; 577-9.
5. Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1926;22:1-26.
6. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:199-206.
7. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288:75-81.
8. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J.* 2010;31:1890-7.
9. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:422-6.
10. Berlin J, Abrutyn E, Strom B, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol.* 1995 ;76:933-6.
11. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One.* 2013;8:e60033.
12. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 2005;91:571-5.

13. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J*. 1995;16:394-401.
14. Thuny F, Avierinos JF, Habib G. Changing patterns in epidemiologic profiles and prevention strategies in infective endocarditis: from teeth to healthcare-related infection. *Eur Heart J*. 2010;31:1826-7.
15. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-73.
16. Fernández Guerrero M. Epidemiología y microbiología de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 3-14.
17. Finkelstein R, Sobel JD, Nagler A, Merzbach D. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: comparison of nosocomial and community-acquired infection. *J Med*. 1984;15:193-211.
18. Friedland, G, von Reyn CF, Levy B, Arbeit R, Dasse P, Crumpacker C. Nosocomial endocarditis. *Infect Control*. 1984;5:284-8.
19. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009;150:586-94.
20. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1683-90.
21. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287-97.
22. Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS, et al. Infective endocarditis in dialysis patients: new challenges and old. *Kidney Int*. 2003;64:720-7.
23. Shinebourne EA, Cripps CM, Hayward GW, Shooter RA. Bacterial endocarditis 1956-1965: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Br Heart J*. 1969;31:536-42.

24. Malquarti V, Saradarian W, Etienne J, Milon H, Delahaye JP. Prognosis of native valve infective endocarditis: a review of 253 cases. *Eur Heart J*. 1984;5 Suppl C:11-20.
25. Lowes JA, Hamer J, Williams G, et al. 10 Years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Lancet*. 1980;1:133-6.
26. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012-21.
27. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002;162:90-4.
28. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Infective endocarditis in the XXI century: epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:394-406.
29. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:274-81.
30. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407-16.
31. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
32. Vilacosta I, Sarriá C, Pozo E. Endocarditis protésica e infecciones asociadas con los electroestimuladores intracardiacos. En: Tornos P, Almirante B, editores. *Actualización en la endocarditis infecciosa*. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. p. 121-48.

33. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiograph*. 2010; 11:202-19.
34. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005;91:954-9.
35. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1388-92.
36. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760-5.
37. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
38. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
39. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
40. Puls M, Eiffert H, Hünlich M, et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: the incidence in a single-centre cohort and reflections on clinical, echocardiographic and prognostic features. *EuroIntervention*. 2013;8:1407-18.
41. Carnero-Alcázar M, Maroto Castellanos LC, Carnicer JC, Rodríguez Hernández JE. Transapical aortic valve prosthetic endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:252-3.
42. Castiglioni A, Pozzoli A, Maisano F, Alfieri O. Endocarditis after transfemoral aortic valve implantation in a patient with Osler-Weber-Rendu syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:553-4.

43. Wilbring M, Tugtekin SM, Matschke K, Kappert U. Surgery for fulminant prosthetic valve endocarditis after transapical transcatheter aortic valve-in-valve implantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jan 23. [Epub ahead of print].
44. Head SJ, Dewey TM, Mack MJ. Fungal endocarditis after transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:1017-9.
45. Loh PH, Bundgaard H, S Ndergaard L. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: diagnostic and management challenges. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:623-7.
46. García-Pardo H, Revilla A, Sevilla T, López J, Ortiz C, San Román JA. *Staphylococcus aureus* endocarditis on transcatheter aortic valves. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:771-3.
47. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39:68-74.
48. Arber N, Prass E, Copperman Y, et al. Pacemaker endocarditis. *Medicine.* 1994; 73:299-305.
49. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. *Circulation.* 2010; 121:458-77.
50. Uslan DZ, Sohail MR, Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167:669-75.
51. Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation.* 2007;116:1349-55.
52. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-9.

53. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation*. 2010;121:892-7.
54. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095-103.
55. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, et al. Infective endocarditis in octogenarian patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:329-33.
56. Sambola A, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Sex differences in native-valve infective endocarditis in a single tertiary-care hospital. *Am J Cardiol*. 2010;106:92-8.
57. Sevilla T, Revilla A, López J, et al. Influence of sex on left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1497-500.
58. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345:1318-30.
59. Sanabria T, Alpert J, Goldberg R, Pape L, Cheeseman S. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med*. 1990;150:1305-9.
60. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Evangelista A, Soler-Soler J. Is the clinical spectrum and prognosis of native valve infective endocarditis in non-addicts changing? *Eur Heart J*. 1995;16:1686-91.
61. Chu VH, Woods CW, Miro JM, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:232-42.
62. Anguera I, Del Río A, Miró JM, et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart*. 2005;91:e10.

63. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, Cochi SL, Hightower A, Broome CV. Invasive group B streptococcal disease in adults: A population-based study in metropolitan Atlanta. *JAMA*. 1991;266:1112-4.
64. Lazarovitch T, Shango M, Levine M, et al. The relationship between the new taxonomy of *Streptococcus bovis* and its clonality to colon cancer, endocarditis, and biliary disease. *Infection*. 2012;41:329-37.
65. Ballet M, Gevigney G, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*. A report of 53 cases. *Eur Heart J*. 1995;16:1975-80.
66. Rollán M, San Román J, Vilacosta I, et al. Clinical profile of *Streptococcus agalactiae* native valve endocarditis. *Am Heart J*. 2003;146:1095-8.
67. Lefort A, Mainardi JL, Selton-Suty C, Casassus P, Guillevin L, Lortholary O. *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in adults: a multicenter study in France in the era of penicillin resistance (1991-1998). *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:327-37.
68. Lindberg J, Schonheyder HC, Moller JK, Prag J. Incidence of pneumococcal endocarditis: a regional health register-based study in Denmark 1981-1996. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:417-21.
69. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147:829-35.
70. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*. 2002;122:302-10.
71. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:177-207.
72. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:891-900.
73. Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik K. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:263-73.
74. Siddiqui BK, Tariq M, Jadoon A, et al. Impact of prior antibiotic use in culture-negative endocarditis: review of 86 cases from southern Pakistan. *Int J Infect Dis*. 2009;13:606-12.

75. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis*. 1995;20:501-6.
76. Loza E, Morosini MI, Cantón R. Microbiología de la endocarditis infecciosa. En: Tornos P, Almirante B, editores. *Actualización en la endocarditis infecciosa*. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. p. 52-4.
77. Sarriá C, Vilacosta I, San Román J. Fisiopatología de la Endocarditis. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 15-24.
78. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation*. 1963;27:18-28.
79. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 1067-112.
80. Costerton J, Stewart P, Greenberg E. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284 :1318-22.
81. Khardori N, Yassien M. Biofilms in device-related infections. *J Ind Microbiol*. 1995;15:141-7.
82. Greub G, Lepidi H, Rovey C, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med*. 2005;118:230-8.
83. Morris A, Drinkovic D, Pottumarthy S, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:697-704.
84. Arnett E, Roberts W. Pathology of active infective endocarditis: a necropsy analysis of 192 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;30:327-35.
85. Castonguay MC, Burner KD, Edwards WD, Baddour LM, Maleszewski JJ. Surgical pathology of native valve endocarditis in 310 specimens from 287 patients (1985-2004). *Cardiovasc Pathol*. 2013;22:19-27.

86. Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy. A review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:152-64.
87. Schoen F, Hobson C. Anatomic analysis of removed prosthetic heart valves: causes of failure of 33 mechanical valves and 58 bioprostheses, 1980 to 1983. *Hum Pathol*. 1985;16:549-59.
88. Sohail MR, Gray AL, Baddour LM, Tleyjeh IM, Virk A. Infective endocarditis due to *Propionibacterium* species. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:387-94.
89. Guío L, Sarriá C, de las Cuevas C, Gamallo C, Duarte J. Chronic prosthetic valve endocarditis due to *Propionibacterium acnes*: an unexpected cause of prosthetic valve dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:167-77.
90. Sarriá C, Vilacosta I, San Román J. Manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 55-77.
91. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1974;291:832-7.
92. Mills J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest*. 1974;66:151-7.
93. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. *Ann Intern Med*. 1999;131:47-59.
94. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:S66-74.
95. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394-434.

96. Revilla A, López J, Vilacosta I, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*. 2007;28:65-71.
97. Thuny F, Hubert S, Tribouilloy C, et al. Sudden death in patients with infective endocarditis: findings from a large cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;162:129-32.
98. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, et al. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:24-31.
99. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114:635-40.
100. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69-75.
101. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-95.
102. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurologic complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127:2272-84.
103. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003;1;1341-6.
104. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1069-76.
105. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2781-7.

106. Luaces M, Vilacosta I, Fernández C, et al. Vegetation size at diagnosis in infective endocarditis: influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol.* 2009;137:76-8.
107. Hart RG, Kagan-Haller K, Joerns SE. Mechanism of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke.* 1987;18:1048-56.
108. Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *Australas J Dermatol.* 2007;48:251-5.
109. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA.* 1995; 273:117-23.
110. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20:864-74.
111. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 987-1010.
112. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
113. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
114. Bates DW, Pruess KE, Lee TH. How bad are bacteremia and sepsis? Outcomes in a cohort with suspected bacteremia. *Arch Intern Med.* 1995;155:593-8.
115. Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63-78.
116. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009;25:677-702.

117. Parker MM, Parrillo JE: Septic shock. Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA*. 1983;250:3324-7.
118. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhamer JH, Parrillo JE. Responses of left ventricular function in survivors and nonsurvivors of septic shock. *J Crit Care*. 1989; 4: 19-25.
119. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8: 376-88.
120. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:364-76.
121. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*. 1990;113:227-42.
122. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med*. 2008;14:327-36.
123. Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology*. 2013;80:70-86.
124. Young LS. Sepsis Syndrome. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:806-19.
125. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
126. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis*. 1983;5:54-70.
127. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. *BMJ*. 1998;316:961-4.

128. Choi PT-L, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med.* 1999;27:200-10.
129. Solomon SB, Minneci PC, Denas KJ, et al. Effects of intra-aortic balloon counterpulsation in a model of septic shock. *Crit Care Med.* 2009;37:7-18.
130. Pribble CG, Shaddy RE. Intra-aortic balloon counterpulsation in newborn lambs infected with group B *Streptococcus*. *ASAIO Trans.* 1991;37:33-7.
131. Werdan K, Russ M, Buerke M. Intraaortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. En: Vincent JL, editores. *Yearbook of intensive care medicine.* Heidelberg: Springer-Verlag; 2010:107-18.
132. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care.* 2011;15:205.
133. Wenzel RP, Edmond MB. Septic Shock. Evaluating another failed treatment. *N Engl J Med.* 2012;366:2122-4.
134. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28:3171-6.
135. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990;66:493-6.
136. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 1997;25:607-13.
137. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1469-76.
138. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1564-70.

139. Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, Friedland G, Crumpacker C. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 1981;94:505-18.
140. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-9.
141. Heiro M, Nikoskelainen J, Hartiala JJ, Saraste MK, Kotilainen PM. Diagnosis of infective endocarditis. Sensitivity of the Duke vs von Reyn criteria. *Arch Intern Med.* 1998;158:18-24.
142. Pérez-Vázquez A, Fariñas M, García-Palomo J, Bernal J, Revuelta J, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med.* 2000;160:1185-91.
143. Dodds G, Sexton D, Durack D, Bashore T, Corey G, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1996;77:403-7.
144. Li J, Sexton D, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
145. Breitkopf C, Hammel D, Scheld H, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation.* 2005;111:1415-21.
146. Lamas C, Eykyn S. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart.* 2003;89:258-62.
147. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta J, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis.* 2006;193:1711-7.
148. Dillon J, Feigenbaum H, Konecke L, Davis R, Chang S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J.* 1973;86:698-704.

149. Roy P, Tajik A, Giuliani E, Schattenberg T, Gau G, Frye R. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation*. 1976;53:474-82.
150. Lee C, Ganguly S, Magnisalis K, Robin E. Detection of tricuspid valve vegetations by echocardiography. *Chest*. 1974;66:432-3.
151. Martinez E, Burch G, Giles T. Echocardiographic diagnosis of vegetative aortic bacterial endocarditis. *Am J Cardiol*. 1974;34:845-9.
152. Shapiro S, Bayer A. Transesophageal and Doppler echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Chest*. 1991;100:1125-30.
153. Vilacosta I, San Román J, Sarriá C. Ecocardiografía y endocarditis izquierda. En: Vilacosta SR, Sarriá, editores. *Endocarditis infecciosa*. Barcelona: Prous Science; 2002. p. 131-61.
154. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J*. 1994;128:1200-9.
155. González MT, Evangelista A. Diagnóstico de la endocarditis infecciosa. En: Tornos P, Almirante B, editores. *Actualización en la endocarditis infecciosa*. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. p. 31-50.
156. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*. 2007;154:923-8.
157. Evangelista A, Gonzalez-Alujas M. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:614-7.
158. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J*. 1988;9:43-53.
159. Paterick TE, Paterick TJ, Nishimura RA, Steckelberg JM. Complexity and subtlety of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:615-21.

160. San Román J, Vilacosta I, Zamorano J, Almería C, Sánchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1226-30.
161. Reynolds H, Jagen M, Tunick P, Kronzon I. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:67-70.
162. Harris K, Ang E, Lesser J, Sonnesyn S. Cardiac magnetic resonance imaging for detection of an abscess associated with prosthetic valve endocarditis: a case report. *Heart Surg Forum.* 2007;10:E186-7.
163. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:436-44.
164. Reynier C, Garcier J, Legault B, et al. Cross-sectional imaging of post endocarditis paravalvular myocardial abscesses of native mitral valves: 4 cases. *J Radiol.* 2001;82:665-9.
165. Christiaens L, Mergy J, Franco S, Serrano L, Ardilouze P. Aortic valvular endocarditis with mobile vegetations and intracoronary embolism: demonstration by cardiac multislice computed tomography. *Eur Heart J.* 2008;29:1888.
166. Yedidya I, Stein GY, Vaturi M, et al. Positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of endocarditis in patients with pulmonic stented valve/pulmonic stent. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:287-9.
167. Millar BC, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. Positron emission tomography (PET): a new tool in the diagnosis of endocarditis. *Heart.* 2009;95:332-3.
168. Cautela J, Alessandrini S, Cammilleri S, et al. Diagnostic yield of FDG positron-emission tomography/computed tomography in patients with CEID infection: a pilot study. *Europace.* 2013;15:252-7.

169. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2374-82.
170. Wilson W, Giuliani E, Danielson G, Geraci J. General considerations in the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:81-5.
171. Alestig K, Hogevik H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:343-56.
172. Besnier J, Choutet P. Medical treatment of infective endocarditis: general principles. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl B:72-4.
173. Byrne JG, Rezai K, Sánchez JA, et al. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:2012-9.
174. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:269-89.
175. San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007;120:369 e1-7.
176. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297:1354-61.
177. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation.* 2010;121:1005-13.
178. Vickram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 2003;290:3207-14.

179. Akowuah E, Davies W, Oliver S, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 2003;89:269-72.
180. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:364-72.
181. San Román JA, López J, Revilla A, et al. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J*. 2008;156:431-6.
182. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21:235-51.
183. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007;154:1086-94.
184. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-73.
185. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425-33.
186. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2001;10:703-11.
187. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1125-9.
188. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1745-55.

189. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003;24:1576-83.
190. Terpenning M, Buggy B, Kauffman C. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med*. 1987;83:626-34.
191. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart*. 1997;77:260-3.
192. Gagliardi J, Nettles R, McCarty D, Sanders L, Corey G, Sexton D. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1165-8.
193. Werner G, Schulz R, Fuchs J, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med*. 1996;100:90-7.
194. Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, Karchmer A. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:1906-12.
195. Calvet H, Yoshikawa T. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:407-21.
196. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2007;28:59-64.
197. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:613-9.
198. Melgar G, Nasser R, Gordon S, Lytle B, Keys T, Longworth D. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:94-103.

199. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003;289:1933-40.
200. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28:1155-61.
201. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al. Neurologic complications and out- comes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011;39:1474-81.
202. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, et al. Inhospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:849-57.
203. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Bañol J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010;10:17.
204. Chu VH, Cabell ChH, Benjamin DK, et al. Early predictors of in-hospital deaths in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109:1745-9.
205. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2005;41:507-14.
206. Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG Jr, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1477-82.
207. Mourviller B, Trouillet JL, Timsit JF, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:2046-52.
208. Heiro M, Helenius H, Hurme S, et al. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finish teaching hospital during 1980-2004. *BMC Infect Dis*. 2007;7:78.

209. Erbel R, Liu F, Rohmann J, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J.* 1995;16:588-602.
210. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart.* 2002;88:53-60.
211. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, García Fernández MA. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine.* 2001;80:298-307.
212. Standards of medical care in diabetes-2012. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
213. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
214. San Román JA, Vilacosta I, Sarria C, et al. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.* 1999;83:1075-9.
215. Graupner C, Vilacosta I, San Román J, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1204-11.
216. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79-108.
217. Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado.* 1999;298:43088-99.

218. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. [Consultado 31 May 2013]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
219. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013;34:1999-2006.
220. Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005;330:895-7.
221. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital-prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:769-75.
222. Steckelberg JM, Melton III LJ, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med*. 1990;88:582-8.
223. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, et al. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1203-10.
224. Kang CI, Song JH, Chung DR, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect*. 2011;62:26-33.
225. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:165-72.
226. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1993;19:265-72.
227. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: Analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004; 8:R291-8.

228. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med.* 2004;32:992-7.
229. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocco A, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis.* 2010;19: 312-20.
230. Bishara J, Peled N, Samra Z, Sagie A, Leibovici L, Pitlik S. Infective endocarditis in diabetic and non-diabetic patients. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:795-8.
231. Sinha B, Francois P, Que YA, et al. Heterologously expressed *S. aureus* fibronectin-binding proteins are sufficient for invasion of host cells. *Infect Immun.* 2000;68:6871-8.
232. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, et al. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis.* 1997;29:71-5.
233. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44:2-10.
234. Woo KS, Lam YM, Kwok HT, Tse LK, Vallance-Owen J. Prognosis index in prediction of mortality from infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 1989;24:47-54.
235. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007;28:196-203.
236. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829-35.
237. Raza SS, Sultan OW, Sohail MR. Gram-negative bacterial endocarditis in adults: state-of-the-heart. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:879-85.
238. Kang CI, Song JH, Chung DR, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2011;62:26-33.

239. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Ann Rev Pathol.* 2006;1:467-96.
240. Jeresaty RM. Left ventricular function in acute non-ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 1991;12 Suppl B:19-21.
241. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:904-9.
242. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Trasplant.* 2000;15:1782-7.
243. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol.* 1998;49:96-101.
244. Erbay AR, Erbay A, Canga A, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years' experience at a tertiary care hospital in Turkey. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:216-24.
245. Karth G, Koreny M, Binder T, et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care.* 2002;6:149-54.
246. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2549-58.
247. Metnitz GH, Fischer M, Bartens C, Steltzer H, Lang T, Druml W. Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:236-40.
248. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg.* 2007;104:880-6.
249. Goodman S, Weiss Y, Weissman C. Update on cardiac arrhythmias in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:549-54.
250. Bender JS. Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. *Am Surg.* 1996;62:73-5.

251. McLean AS. Down but not out: myocardial depression in sepsis. *Crit Care*. 2012;16:132.
252. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:620-8.
253. Fernandes CJ Jr, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis. *Shock*. 2008;30: Suppl 1:14-7.
254. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2002;6:500-8.
255. Jiménez MF, Marshall, JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27: S49-62.
256. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006, 34:344-53.
257. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:324-39.
258. 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;117:567-72.
259. Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002;88:61-6.