

**TESI DOCTORAL**

Endocarditis infecciosa a principis del segle XXI: nous reptes.

**DOCTORANDA**

Nuria Fernández Hidalgo

**DIRECTORS**

Benito Almirante Gragera

Albert Pahissa Berga

Departament de Medicina, Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona, 2012



## **Agraïments**

Com queda palès al llarg del text, aquesta tesi no hauria estat possible sense el treball previ, de molts anys, de tots els professionals de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron implicats en l'atenció dels pacients and endocarditis infecciosa; els dissenyadors de l'actual base de dades d'endocarditis; els directores de la tesi; els integrants de la Unitat d'Endocarditis; així com de totes les persones d'aquest i d'altres hospitals que dia a dia contribueixen a millorar l'atenció i el pronòstic dels nostres malalts.



**SUMARI**



1. Introducció	9
2. Resultats	17
3. Discussió	29
4. Conclusions	39
5. Línies de futur	43
5.1. Treballs col·laboratius en fase de publicació o d'avaluació	
5.2. Projectes liderats pel nostre grup	
5.3. International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study	
6. Bibliografia	55
7. Treballs que formen part de la tesi doctoral	77
7.1 Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis.	
7.2. 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.	
7.3. Immediate and long-term prognosis outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital	
7.4. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos.	
8. Annex. Altres publicacions rellevants de la mateixa línia d'investigació	123
8.1. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin	

for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis.

8.2. Internal and external validation of a model to predict adverse outcomes in patients with left-sided infective endocarditis.

8.3. Non-HACEK gram-negative bacillus infective endocarditis.

8.4. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices.



## **1. INTRODUCCIÓ**



L'endocarditis infecciosa és una malaltia poc freqüent i greu, que requereix sovint d'un abordatge diagnòstic i terapèutic d'una gran complexitat. Per aquests motius els hospitals de referència, com ara l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, assumeixen la responsabilitat d'atendre a un nombre important de pacients afectes d'aquesta infecció, tant diagnosticats a la pròpia institució com provinents d'hospitals amb un nivell de desenvolupament tecnològic inferior.

Des de fa més de 30 anys, un equip multidisciplinar de professionals constituït per cardiólegs, cirurgians cardíacs, infectòlegs i microbiòlegs atén regularment aquests pacients d'una forma integral a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Però l'activitat d'aquest grup no s'ha limitat a pràctica clínica sinó que la seva àmplia producció científica ha contribuït a una millor comprensió de la malaltia i a optimitzar l'abordatge terapèutic dels pacients amb endocarditis infecciosa.

Les aportacions més rellevants de l'equip multidisciplinar es poden agrupar en diferents apartats:

1) Estudis observacionals i comparatius, tant unicèntrics com col·laboratius, sobre diversos microorganismes causants d'endocarditis infecciosa, com els bacils Gram negatius del grup HACEK (1), els enterococs (2, 3), *Staphylococcus aureus* (4), *Streptococcus agalactiae* (5), *Streptococcus pneumoniae* (6) i *Coxiella burnetii* (7).

2) Estudis longitudinals per establir el pronòstic a curt i llarg termini de diversos subgrups de malalts, com aquells amb endocarditis sobre vàlvula nativa (8) o endocarditis protèsica tardana (9, 10); pacients amb complicacions sèptiques perianulars sobre vàlvules aòrtiques natives (11) i protèsiques (12) o amb fístula aorto-cavitària (13); pacients amb infecció per *S. aureus* que reben anticoagulació en el moment del diagnòstic (14); i addictes a drogues per via parenteral (15). També s'ha estudiat el pronòstic de les pròtesis mecàniques inserides durant el tractament quirúrgic de pacients amb endocarditis infecciosa (16).

3) Estudis descriptius sobre complicacions a distància com els èmbols sèptics al sistema nerviós central (17) o les espondilodiscitis associades a l'endocarditis infecciosa (18).

4) Estudis experimentals en el model de conill d'endocarditis per tal de donar resposta a les dificultats de tractament de les infeccions causades per *Streptococcus* del grup *viridans* (19-20), *Enterococcus faecalis* (21-24) i *S. aureus* (25).

5) Articles de revisió (26-33), opinió (34-36), guies d'actuació (37, 38), documents de consens (39) i actualitzacions (40, 41).

6) Estudis a nivell europeu (42) i multinacional (International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study) sobre l'epidemiologia de l'endocarditis protèsica en general (43), les endocarditis natives (44) i protèsiques (45) per estafilococs negatius per a la coagulasa, les endocarditis causades per *Candida* spp. (46), així com el moment d'aparició de les complicacions al sistema nerviós central des

de la instauració del tractament antibiòtic (47).

7) Estudis de serologia a les endocarditis estreptocòciques (48).

8) El disseny d'un estudi per establir el moment òptim de la cirurgia cardíaca en l'endocarditis (49).

9) Estudis sobre la utilitat de l'ecocardiograma en el diagnòstic (50) i pronòstic (51) de la malaltia.

Així mateix, durant aquests anys el grup també s'ha preguntat si estava canviant l'epidemiologia dels pacients amb endocarditis infecciosa (52). Aquesta és una malaltia en constant evolució, oscil·lant des d'un quadre agut i fulminant amb semiologia florida de sèpsia en casos d'infeccions estafilocòciques, fins una autèntica síndrome constitucional que pot simular una etiologia neoplàsia en pacients amb endocarditis causades per estreptococs del grup *viridans*. A les darreres dècades la malaltia ha experimentat importants canvis epidemiològics, fonamentalment en relació a les poblacions de risc de patir la infecció, als mecanismes de la seva adquisició amb una elevada prevalença actual de casos relacionats clarament amb procediments o atenció sanitària, i al pronòstic relacionat amb l'adequació i optimització de les teràpies mèdiques i quirúrgiques i a la constitució de grups multidisciplinars destinats a homogeneïtzar i aplicar adequadament aquestes estratègies. En darrer terme, l'epidemiologia canviant ha contribuït a re dissenyar les pautes i actituds preventives i els estudis de recerca, tant en models animals com en humans.

L'any 2005, la doctoranda s'incorpora al grup d'especialistes responsables de l'atenció dels pacients amb endocarditis infecciosa. En aquest moment de canvi d'escenari és obligat preguntar-nos quina és l'epidemiologia actual de l'endocarditis infecciosa, a quins grups de població afecta, quins són els factors de risc d'adquisició de la malaltia avui en dia i quins els associats a la mortalitat. Però, el més important, quins d'aquests factors són modificables per tal de millorar el pronòstic dels malalts afectats.

La present tesi doctoral, "**Endocarditis infecciosa a principis del segle XXI: nous reptes**", pretén contribuir a donar resposta a aquestes preguntes. Descriu l'epidemiologia contemporània d'aquesta entitat (lluny de la descripció clàssica) i, molt especialment, analitza les mesures preventives i d'optimització del maneig que poden millorar el pronòstic dels pacients amb endocarditis infecciosa. Tot això, prenent consciència de la responsabilitat que tenim els professionals de la salut tant en la iatrogènia com en l'èxit final.

La tesi està formada per quatre manuscrits. Al primer, "**Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis**" (53) s'avalua la proporció de pacients amb endocarditis infecciosa que adquireixen la infecció com a conseqüència de la seva atenció al sistema sanitari (és a dir, infeccions teòricament evitables), així com el pronòstic a curt i mig termini d'aquest subgrup poblacional.

L'endocarditis és una malaltia poc freqüent, greu, sovint amb afectació sistèmica. A més, un percentatge no menyspreable dels pacients precisen tractament quirúrgic per a la seva curació. En aquest context és fàcil entendre que aquests malalts es beneficiïn

de ser atesos per professionals amb gran experiència en centres amb serveis de cirurgia cardíaca. En aquesta línia el segon treball, "**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**" (54) descriu l'impacte sobre la mortalitat hospitalària del maneig d'aquesta malaltia per professionals d'hospitals de nivell secundari o primari sense experiència acumulada en la presa de decisions de l'endocarditis infecciosa.

El tercer, "**Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital**" (55) actualitza el pronòstic actual a curt i llarg termini d'aquesta entitat, a partir de l'experiència de l'Hospital Vall d'Hebron, durant la primera dècada del segle XXI.

Finalment, el quart, "**La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos**" (56) fa una actualització de l'epidemiologia i la terapèutica d'aquesta malaltia als països industrialitzats.

Tots quatre articles són el resultat de l'anàlisi d'una cohort contemporània (des de l'any 2000) i prospectiva de pacients amb endocarditis infecciosa tractats a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, hospital de tercer nivell i centre de referència de cirurgia cardíaca.





## **2. RESULTATS**



**Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. Clin Infect Dis 2008;47(10):1287-97.**

En 83 dels 292 (28%) episodis d'endocarditis infecciosa tractats al nostre centre entre gener del 2000 i desembre del 2007 la infecció es va adquirir com a conseqüència d'una relació estreta amb el sistema sanitari. El 81% d'aquestes van ser classificades com a nosocomials i el 19% restant com a nosohusials.

Es va poder establir l'origen de la infecció en 63 dels 83 pacients (76%), essent les més freqüents la bacterièmia relacionada amb el catèter (33, 40%), la cirurgia cardíaca prèvia (10, 12%) i la fístula arteriovenosa per a hemodiàlisi (8, 9%).

Els microorganismes més freqüentment detectats van ser *S. aureus* (28 casos, 34%), espècies d'*Enterococcus* (19, 23%) i estafilococs negatius per a la coagulasa (18, 22%).

El 86% dels pacients van patir, al menys, una complicació durant la seva hospitalització essent les més freqüents la insuficiència cardíaca congestiva (47%), els embolismes sistèmics diferents de l'accident vascular cerebral (28%), la insuficiència renal (23%) i l'accident cerebral vascular (20%).

Dinou pacients (23%) van ser intervinguts durant la fase activa de la infecció. Tanmateix, va haver 29 pacients amb indicació de cirurgia en què no es va fer recanvi valvular: 4 van morir abans que la cirurgia pogués realitzar-se i als 25 restants es va rebutjar la intervenció per un alt risc quirúrgic (mediana d'EuroSCORE 13 punts, RIC 10-16). Trenta quatre pacients (46%) van morir durant l'hospitalització, el 84% per causes relacionades amb la infecció.

En comparació amb els pacients que van adquirir la infecció a la comunitat, els pacients amb endocarditis relacionada amb l'atenció sanitària eren més grans (mitjana d'edat 64,3 anys (DE 16,4) vs 57,8 (DE 17,0),  $P=0,001$ ), es trobaven en pitjor estat general abans de l'aparició dels símptomes (mitjana d'índex de Charlson 2,5 punts (DE 2,3) vs 1,7 (DE 2,1),  $P=0,006$ ), presentaven més infeccions estafilocòciques i enterocòciques (55% vs 28% i 23% vs 8%, respectivament,  $P<0,005$ ), van ser sotmesos a cirurgia amb menys freqüència (23% vs 46%,  $P<0,005$ ) i van presentar una més elevada mortalitat hospitalària (46% vs 22%,  $P<0,005$ ) i acumulada a l'any (60% vs 30%,  $P<0,005$ ).

A la cohort de pacients amb endocarditis relacionada amb l'atenció sanitària, els factors predictius de mortalitat hospitalària van ser l'accident vascular cerebral (OR 8,95, IC95% 2,04-39,31), la insuficiència cardíaca congestiva (OR 5,48, IC95% 1,77-17,03), la indicació de cirurgia no realitzada (OR 3,74, IC95% 1,22-11,45), i la infecció enterocòcica (OR 0,18, IC95% 0,04-0,78).

A la sèrie general, l'adquisició de la infecció en relació amb l'atenció sanitària va ser un factor de risc independent de mortalitat hospitalària (OR 2,83, IC95% 1,34-5,98) i acumulada a l'any (OR 2,59, IC95% 1,25-5,39).

En resum, l'adquisició de l'endocarditis en relació amb l'atenció sanitària és freqüent a la nostra cohort, problema que afecta persones d'edat avançada amb patologia de base. La infecció està causada bàsicament per estafilococs i enterococs i s'associa amb una considerable mortalitat hospitalària i acumulada a l'any.

**Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, Sambola A, Igual A, Pahissa A. 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(5):769-75.**

En aquesta cohort de 337 episodis d'endocarditis sobre vàlvules esquerres tractats a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron entre gener del 2000 i setembre de 2009, 114 (34%) van correspondre a pacients derivats des de 35 centres hospitalaris.

Cent pacients van ser traslladats amb el diagnòstic establert d'endocarditis i 14 amb la sospita diagnòstica. A més a més, 14 dels 223 pacients diagnosticats al nostre hospital havien estat traslladats amb símptomes i signes d'endocarditis però no s'havia sospitat aquesta infecció a l'hospital d'origen.

En comparació amb els pacients diagnosticats al nostre hospital, els pacients traslladats havien adquirit la infecció en relació amb el sistema sanitari amb menys freqüència (17% vs 38%,  $P < 0,001$ ), tenien un estat general basal millor mesurat a través de l'índex de Charlson (mediana 3 punts, RIC 1-4 vs 4, RIC 2-6,  $P < 0,001$ ), van presentar més complicacions (95% vs 79%,  $P < 0,001$ ), van ser sotmesos a cirurgia amb més freqüència (69% vs 22%,  $P < 0,001$ ), sense diferències en la mortalitat hospitalària (23% vs 31%,  $P = 0,10$ ).

Només 52 dels 114 (46%) pacients traslladats amb diagnòstic o sospita d'endocarditis infecciosa rebien, en el moment del trasllat, una combinació antibiòtica inclosa a les guies espanyola, europea o americana d'endocarditis infecciosa.

Cent cinc pacients dels 114 (92%) traslladats tenien un ecocardiograma realitzat en origen, però només en 59 casos l'ecocardiograma va ser transesofàgic. A 42 d'aquests 105 pacients (40%), un ecocardiograma realitzat al nostre hospital va demostrar una complicació que no havia estat diagnosticada originalment (17 abscessos paravalvulars, 16 insuficiències valvulars severes i 9 nou perforacions). Com a conseqüència, 8 de 25 pacients sense indicació quirúrgica inicial van ser intervinguts quan es va modificar la seva valoració.

A l'anàlisi multivariable, després d'ajustar el model per insuficiència cardíaca congestiva i infecció estafilocòcica, la no administració d'una combinació antibiòtica adequada a l'hospital d'origen va ser un factor de risc independent de mortalitat hospitalària (OR 3,3, IC95% 1,1-10,0).

En resum, més de la meitat dels pacients traslladats a l'Hospital Vall d'Hebron amb la sospita o el diagnòstic d'endocarditis infecciosa no rebien tractament antibiòtic adequat en el moment de la derivació. Aquest fet es va associar amb un risc més elevat de mortalitat hospitalària.

**Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. Clin Microbiol Infect 2012;18(12):E522-30.**

Entre gener de 2000 i desembre de 2011 es van atendre 438 pacients amb un primer episodi d'endocarditis esquerra, 337 sobre vàlvules natives i 101 sobre vàlvules protèsiques.

Durant la fase activa de la infecció, 174 pacients van ser sotmesos a cirurgia (40% globalment, 43% en endocarditis natives i 30% en endocarditis protèsiques) i 125 van morir (29% globalment, 26% en casos d'endocarditis natives i 39% a les endocarditis protèsiques). De les 125 morts, 100 (80%) van ser atribuïbles directament a la infecció.

Els factors associats a la mortalitat hospitalària a l'anàlisi multivariable van ser l'adquisició de la infecció en relació amb el sistema sanitari (OR 2,0, IC95% 1,1-3,6), la infecció sobre vàlvula protèsica (OR 1,9, IC95% 1,1-3,5), la comorbilitat basal mesurada mitjançant l'índex de Charlson (OR 1,3, IC95% 1,1-1,4), la infecció per *S. aureus* (OR 2,0, IC95% 1,2-3,5), la insuficiència renal de nova aparició o empitjorament d'una prèvia (OR 3,3, IC95% 1,9-5,6), l'aparició d'accident vascular cerebral (OR 3,8, IC95% 2,1-6,9), l'aparició d'insuficiència cardíaca (OR 3,8, IC95% 2,1-7,0) i la indicació de cirurgia (OR 3,2, IC95% 1,5-6,9). La realització de cirurgia de recanvi valvular quan estava indicada va ser un factor associat amb un millor pronòstic (OR 0,4, IC95% 0,2-0,7).

Tant la mortalitat hospitalària com l'acumulada a l'any van ser inferiors en aquells pacients sense indicació quirúrgica (13% i 27% respectivament) en relació a aquells

pacients en què existia la indicació quirúrgica però aquesta no es va poder realitzar (46% i 58% respectivament).

La mediana de seguiment als pacients supervivents va ser de 3,2 anys (RIC 1,0-6,0). Set pacients (2,2%, IC95% 1,1%-4,5%) van recidivar una mediana de 25 dies després de completar el tractament mèdic. Es va documentar reinfecció en 8 pacients (2,6%, IC95% 1,3%-5,0%), amb una densitat d'incidència de 0,0067 episodis per pacient i any (IC95% 0,0029-0,0133). Tots els pacients que van recidivar van sobreviure al segon episodi a diferència dels que van patir una reinfecció, situació clínica associada a una elevada mortalitat (6 morts a les 8 reinfeccions).

Només 4 dels 130 supervivents (3,1%, IC95% 1,2%-7,6%) que havien estat intervinguts durant la fase activa de la malaltia i 14 dels 183 (7.7%, IC95% 4,6%-12,4%) que no, van requerir cirurgia durant el seguiment.

Als 313 supervivents, la supervivència actuarial va ser del 86% a l'any (natives 87%, protèsiques 83%), del 79% a dos anys (81% natives, 72% protèsiques) i del 68% a 5 anys (71% natives, 57% protèsiques).

A un any, 115 de 397 pacients (29%, IC95% 25%-34%) eren vius, sense haver requerit cirurgia en cap moment, i sense presentar recidiva ni reinfeccions.

En resum, l'endocarditis sobre vàlvules esquerres ha patit canvis pronòstics importants durant els darrers 30 anys. Avui en dia, la mortalitat hospitalària i a llarg termini és elevada, especialment en pacients amb infecció sobre vàlvules protèsiques. Encara que un percentatge important dels pacients no van poder ser sotmesos a cirurgia durant la fase aguda, les recidives i les reinfeccions són pocs freqüents amb l'abordatge actual



de la malaltia al nostre hospital, així com la necessitat de cirurgia durant el seguiment. Encara que poc freqüents, les reinfeccions estan associades amb una elevada mortalitat hospitalària.

**Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Aug;30(7):394-406.**

L'endocarditis infecciosa és una malaltia poc freqüent. S'estima que la incidència crua d'aquesta entitat es manté estable entre 3,1 i 7,9 casos per 100.000 habitants i any. També és una malaltia greu, amb una mortalitat hospitalària entre el 18 i el 30%, malgrat els avenços en el diagnòstic i tractament mèdic i quirúrgic.

Actualment, a països industrialitzats, els pacients amb endocarditis infecciosa són d'edat avançada, usualment amb algun tipus de valvulopatia degenerativa i fins en un 30% dels casos la infecció és adquirida en relació amb l'atenció sanitària.

Els microorganismes responsables de la infecció amb més freqüència són diferents espècies d'estafilococ. El microorganisme més freqüentment aïllat a les sèries contemporànies a països industrialitzats és *S. aureus* (19%-32% de tots els episodis).

El tractament de l'endocarditis ha experimentat canvis substancials a les darreres dècades. En el cas de *S. aureus*, la resistència a la cloxacil·lina dificulta l'elecció d'un tractament antibiòtic òptim. D'altres microorganismes freqüents, com els enterococs i diverses espècies d'estreptococs, també mostren elevats percentatges de resistència a antibiòtics recomanats a les guies de pràctica clínica. En aquest context nous fàrmacs ràpidament bactericides, com la daptomicina en el cas de soques de *S. aureus* resistents a la cloxacil·lina amb CMI de vancomicina superior a 1 mg/L, o bé combinacions de fàrmacs com ampil·lina i ceftriaxona en el cas d'*E. faecalis*, són opcions a tenir en compte.

Encara que la darrera guia de la Societat Europea de Cardiologia especifica per primera vegada el moment òptim per a la pràctica de la cirurgia en funció de les diferents indicacions, és evident que l'aplicació adequada d'aquestes recomanacions requereix d'un equip experimentat de clínics i cirurgians que assumeixin en tot moment la responsabilitat de determinar la indicació quirúrgica i el moment òptim per a la seva realització.

Els importants canvis epidemiològics observats els darrers anys condicionen que la profilaxi antibiòtica pugui evitar pocs casos d'aquesta malaltia. La prevenció de les bacterièmies d'origen nosocomial, el diagnòstic precoç de la malaltia, la identificació ràpida dels pacients amb més risc, així com un abordatge multidisciplinar poden ser estratègies vàlides per millorar el pronòstic d'aquests malalts.

En resum, en un moment en què la profilaxi antibiòtica pot evitar pocs casos d'endocarditis infecciosa i en què un percentatge importants dels pacients adquireixen la infecció en relació amb l'atenció sanitària, hem de posar tots els nostres esforços en les mesures d'asèpsia davant de la realització de qualsevol procediment diagnòstic o terapèutic.



### **3. DISCUSSIÓ**



Malgrat que al llarg de la darrera dècada del segle passat i la primera del present s'han publicat diversos estudis sobre endocarditis nosocomial (57-59), aquest factor de risc ja va ser descrit per Osler el 1885 (60). A la seva revisió de 209 casos, 37 pacients havien estat diagnosticats durant el transcurs d'un ingrés hospitalari per traumatisme o durant el puerperi. Tanmateix, l'aportació més important als darrers anys ha estat la presa de consciència del fet que l'endocarditis pot ser adquirida tant com a conseqüència d'una estada hospitalària com de les manipulacions diagnòstiques o terapèutiques realitzades de forma ambulatoria (53, 61, 62).

Això ha portat a substituir el concepte d'endocarditis nosocomial pel concepte d'endocarditis relacionada amb l'atenció sanitària (53). Aquesta singularitat ha merescut una menció a la darrera guia de la Societat Europea de Cardiologia, remarcant la importància de l'asèpsia davant la manipulació de catèters venosos i la realització de qualsevol procediment invasor (38). Més, quan cada cop és menor l'evidència científica a favor de la profilaxi antibiòtica per a la prevenció de l'endocarditis infecciosa (63) i algunes societats, com el UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) han publicat la recomanació d'abandonar completament la profilaxi antibiòtica en pacients amb risc d'endocarditis (64).

A pesar de l'heterogeneïtat dels estudis sobre endocarditis relacionada amb l'atenció sanitària, amb divergències considerables en quant a la definició de cas (53, 61, 62) (fet que condiona un percentatge variable d'aquestes infeccions respecte del total entre el 16 i el 34%) així com dubtes raonables en la metodologia de la recollida dels factors de risc en un d'ells (62), tots coincideixen en una sèrie de característiques. En

comparació amb els pacients que adquireixen la infecció a la comunitat, aquells amb endocarditis relacionada amb l'atenció sanitària tenen una edat mitjana entre 5 i 8 anys superior, presenten més malalties de base associades, mesurades tant per l'índex de Charlson (65) com pel percentatge individual de determinades afeccions (diabetis mellitus, insuficiència renal crònica en tractament substitutiu amb hemodiàlisi, neoplàsies), presenten més infeccions estafilocòciques i enterocòciques, així com una mortalitat intrahospitalària clarament superior. Finalment, l'adquisició de la infecció en relació amb l'atenció sanitària és un factor de risc independent de la mortalitat hospitalària (53, 55) i acumulada a l'any de seguiment (53, 61, 62).

A tots els treballs sobre epidemiologia de les endocarditis relacionades amb l'atenció sanitària, l'origen més freqüent d'infecció va ser la manipulació vascular, responsable d'un 40% a 63% d'aquest tipus d'endocarditis (53, 61, 62), fet que explica l'alt percentatge d'infeccions estafilocòciques i enterocòciques. És possible actuar preventivament a aquest nivell. Diverses experiències, locals i a d'altres hospitals, han demostrat la utilitat de programes multimodals per a la prevenció de la bacterièmia de catèter (66, 67), motiu pel qual hem de seguir insistint en la higiene de mans i en extreure les mesures d'asèpsia davant de qualsevol procediment invasor.

L'endocarditis infecciosa és una malaltia molt poc freqüent i greu que sovint requereix d'un tractament combinat mèdic i quirúrgic. En conseqüència, els pacients tenen tendència a acumular-se a hospitals de referència amb cirurgia cardíaca, que són les institucions amb experiència i que generen la major part de les publicacions. De forma lògica, existeix un biaix de selecció dels pacients amb endocarditis que són traslladats des d'hospitals de segon nivell a hospitals de referència (54, 68, 69).



L'hospital Universitari Vall d'Hebron és un centre de referència de cirurgia cardíaca i per aquest motiu el 34% dels pacients amb endocarditis infecciosa provenen d'altres hospitals. En general, els pacients traslladats es troben en millor estat de salut basal, presenten més insuficiència cardíaca congestiva i són intervinguts més freqüentment amb un risc menor. Els pacients són derivats principalment per a cirurgia, fet que explica el biaix de referència descrit a publicacions prèvies (68, 69). Pocs grups inclouen a les seves sèries tots els casos tant dels hospitals de segon nivell com dels hospitals de referència i, en aquest sentit, l'experiència publicada de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (70) n'és un bon exemple.

Un altre aspecte és la qualitat de l'atenció en origen. Tot i ser difícil d'avaluar, el nostre estudi demostra que és deficient a partir de dos variables quantificables, com són la idoneïtat del tractament antibiòtic i els canvis en les troballes ecocardiogràfiques (54).

L'ecocardiografia és un dels pilars del diagnòstic i maneig de l'endocarditis infecciosa. És vital per establir un dels dos criteris diagnòstics majors (71) i algunes de les indicacions de cirurgia estan basades en les troballes d'aquesta prova (38). L'ecocardiografia és una tècnica molt dependent de l'expertesa del professional que la realitza. Així, les divergències entre els ecocardiogrames realitzats en origen i al nostre centre es poden explicar per l'àmplia experiència acumulada i pel fet d'utilitzar una tècnica estandarditzada. S'ha de fer una atenció especial a les endocarditis sobre vàlvules protèsiques, en què les complicacions diagnosticables per ecocardiografia més greus són els abscessos paravalvulars i les dehiscències, situacions en què un retard en el diagnòstic pot condicionar un pitjor pronòstic.

A diferència de l'ecocardiografia, iniciar un tractament antibiòtic adequat és un exercici relativament senzill un cop es coneix l'etiologia de la infecció. Les guies de diagnòstic i tractament de l'endocarditis infecciosa proporcionen descripcions precises del tractament antibiòtic de les infeccions més comuns (38) (72). Així, és sorprenent que al nostre estudi més de la meitat dels pacients traslladats des d'altres centres no rebessin tractament adequat en el moment de ser derivats (54).

Hi ha pocs estudis que hagin avaluat la qualitat de l'atenció dels pacients amb endocarditis. En aquesta línia, un estudi multicèntric francès dissenyat amb un objectiu lleugerament diferent va demostrar que un 20% dels pacients amb endocarditis rebien un tractament antibiòtic inadequat i que en un 28% dels casos no s'havien extret hemocultius abans d'iniciar el tractament antibiòtic. A més, en 5 de 19 pacients la cirurgia de recanvi valvular es va demorar de forma injustificada tot i presentar insuficiència cardíaca congestiva severa o febre persistent després de 2 setmanes de tractament antibiòtic dirigit i adequat (73).

Encara que el percentatge de pacients del nostre estudi que no van rebre un tractament adequat en origen (54%) dista del 20% descrit a l'estudi francès, les causes són similars (infradosificació de betalactàmics, antimicrobians no adaptats al microorganisme o a l'antibiograma). La importància d'aquest fet radica en què l'error en la prescripció del tractament antibiòtic inicial va ser un factor de risc de mortalitat hospitalària en aquests pacients (OR 3,3). A més, hi ha al menys dos conseqüències addicionals. En primer lloc, la mediana d'estada hospitalària va ser superior en els pacients amb tractament inadequat en origen. En segon lloc, l'ús inadequat de la gentamicina es va associar a un més alt percentatge d'insuficiència renal aguda, que a

la vegada és un factor de risc ben reconegut de mortalitat hospitalària, especialment en els pacients que han de ser sotmesos a procediments de cirurgia de recanvi valvular cardíac (74).

Tot això fa pensar que si l'elecció del tractament antibiòtic és errònia, probablement hi ha moltes d'altres decisions (segurament molt més complexes) que no s'estan prenent adequadament. L'endocarditis infecciosa és una malalta poc freqüent i, malgrat les contínues actualitzacions de les guies, el tractament de molts d'aquests pacients divergeix de les recomanacions generals. En aquest sentit, s'ha descrit la creació de diversos grups de maneig de l'endocarditis infecciosa (75, 76). Botelho-Nevers et al recentment han demostrat una reducció considerable de la mortalitat hospitalària dels pacients amb endocarditis infecciosa després de la implementació d'un protocol d'actuació (76). Malgrat el biaix de selecció present a aquest estudi i senyalat per Tattevin et al (77), els beneficis d'una actuació consensuada són destacables. D'igual forma, un estudi realitzat a un hospital universitari sense servei de cirurgia cardíaca va mostrar que la introducció d'un grup multidisciplinar de professionals responsables de l'atenció dels pacients amb endocarditis infecciosa, que incloïa un cirurgià cardíac com a consultor, es va associar amb un increment significatiu en el percentatge de pacients derivats per a cirurgia (del 15% al 35%) així com amb una disminució de la mortalitat hospitalària (21% vs 14%) (75).

En comparació amb els estudis publicats pel nostre grup fa 20 anys (8), hem observat que l'epidemiologia dels pacients amb endocarditis infecciosa ha canviat. Ha hagut un increment de tres vegades el número de casos atesos mentre que durant aquest període de temps només ha hagut un increment del 30% de la població de l'àrea

d'influència de l'hospital. En l'actualitat diagnostiquem i tractem més casos (donat que ens hem consolidat com a centre de referència), els pacients són d'edat més avançada, adquireixen la infecció en relació amb l'atenció sanitària amb més freqüència i, per tant, hi ha una més elevada mortalitat durant l'estada hospitalària. Tanmateix, ha disminuït de forma significativa el percentatge de pacients que s'operen de forma diferida, ja que un estudi realitzat al nostre centre va demostrar que els pacients amb insuficiència aòrtica severa asimptomàtica entraven en insuficiència cardíaca de forma precoç (8), la qual cosa va significar un canvi en els protocols d'actuació.

La mortalitat actual de la nostra sèrie és elevada, del 29% durant l'estada hospitalària, però similar a la d'una sèrie espanyola amb les mateixes característiques (70). Val a dir que es van incloure tots els casos tractats al nostre centre, independentment del servei on havien estat diagnosticats i del centre d'origen. Aquest elevat risc de mortalitat hospitalària es pot explicar, al menys, per dos factors. En primer lloc, l'endocarditis ha patit canvis epidemiològics importants, com ha estat ben descrit (78-80) i els nostres estudis corroboren. Com hem vist, avui en dia el 30% de les endocarditis es produeixen en pacients d'edat avançada, que adquireixen la infecció en relació amb l'atenció sanitària, en els quals el risc de mort és inherentment alt, independentment del tipus d'endocarditis infecciosa, i als quals les decisions relacionades amb la cirurgia són especialment difícils. En segon lloc, més del 30% dels pacients tractats per endocarditis infecciosa a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron provenen d'altres centres, fet que, com ja s'ha discutit, pot determinar negativament el pronòstic d'alguns pacients (bé per complicacions associades a la malaltia, bé per maneig deficient en el centre hospitalari d'origen).

Cal remarcar que un 20% dels pacients que van morir durant l'estància hospitalària ho van fer per causes no directament relacionades amb l'endocarditis, fet que és consistent amb l'alt percentatge d'infeccions relacionades amb l'atenció sanitària en pacients amb considerable patologia de base (81).

Encara que existeixen pocs estudis clínics aleatoritzats sobre la influència de la cirurgia valvular en el pronòstic de l'endocarditis infecciosa (un d'ells és encara en fase d'inclusió de pacients (49) i l'altre s'ha centrat en població jove amb infecció estreptocòcica (82) hi ha una evidència creixent que la cirurgia precoç de recanvi valvular és beneficiosa (83), especialment a aquells pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (84). Més encara, dos estudis han demostrat que la no realització de cirurgia en pacients amb indicació és un factor de risc associat a mortalitat (73, 85).

Al nostre treball (55), un 33% dels pacients presentaven indicació de cirurgia però aquesta no es va dur a terme, en la major part dels casos per un risc quirúrgic extremadament alt, considerat com una contraindicació. Aquest fet explica la major mortalitat en el grup de pacients amb indicació de cirurgia però en qui no es va realitzar, i la menor en el grup de pacients amb malaltia menys severa en què la cirurgia no era necessària.

La mortalitat a llarg termini va ser elevada, però tal i com ha estat descrit prèviament, aquesta no depèn del tractament mèdic o quirúrgic rebut durant l'episodi agut de la malaltia (86, 87) sinó més aviat de l'estat basal del malalt, és a dir, de l'edat i la comorbiditat (88, 89).

Les recidives i les reinfeccions romanen com a complicacions tardanes infreqüents. Inclús quan en el moment actual hi ha un percentatge creixent de pacients amb infeccions per microorganismes multi resistents i difícils de tractar i en els quals no es pot realitzar cirurgia de recanvi valvular per un risc quirúrgic elevat, el risc de recidiva no ha canviat a la nostra institució and quant ocorre el nou episodi pot ser tractat amb èxit amb o sense cirurgia. Les reinfeccions són més preocupants, ja que el risc s'ha doblat respecte l'estudi previ en el cas de les endocarditis sobre vàlvules natives (8), i la seva presència s'associa a una elevada mortalitat.

Els microorganismes causants de l'endocarditis infecciosa amb més freqüència són les diferents espècies d'estafilococs. En el cas de *S. aureus*, l'agent causal més comú en el moment actual, la resistència ala cloxacil·lina dificulta l'elecció d'un tractament òptim. Altres microorganismes com els enterococs i diverses espècies d'estreptococs també mostren percentatges elevats de resistència als antibiòtics recomanats a les guies de pràctica clínica. En aquest sentit, un estudi multicèntric acceptat per a publicació (veure l'annex) demostra l'equivalència de les combinacions d'ampicil·lina més ceftriaxona i ampicil·lina més gentamicina per al tractament de l'endocarditis infecciosa per *E. faecalis*, amb l'avantatge que ampicil·lina més ceftriaxona pot ser administrada sense risc de nefrotoxicitat i independentment del nivell de resistència a aminoglicòsids.

#### **4. CONCLUSIONS**





1. Un 28% dels pacients amb endocarditis de la nostra sèrie van adquirir la infecció com a conseqüència de la relació amb el sistema sanitari.
2. L'endocarditis relacionada amb l'atenció sanitària està causada fonamentalment per estafilococs i enterococs i té una mortalitat superior a la de l'endocarditis adquirida a la comunitat.
3. El 34% dels pacients amb endocarditis sobre vàlvules esquerres de la nostra sèrie provenen d'altres hospitals.
4. Més del 50% dels pacients derivats des d'altres centres per sospita o diagnòstic d'endocarditis no reben un tractament antibiòtic adequat en el moment de la derivació, fet associat amb una més elevada mortalitat hospitalària.
5. Dels 25 pacients traslladats sense indicació de cirurgia en origen, 8 van ser finalment intervinguts per una modificació de classificació com a conseqüència d'una nova valoració ecocardiogràfica al nostre centre.
6. La mortalitat hospitalària i a llarg termini és elevada en el moment actual, especialment en els pacients amb infecció sobre vàlvules protèsiques.
7. Aquesta mortalitat és mínima als pacients sense indicació quirúrgica i màxima als pacients amb indicació en què no es pot realitzar el tractament quirúrgic.
8. En el moment actual, les recidives i les reinfeccions són poc freqüents però aquestes darreres tenen un alt risc de mortalitat hospitalària.



## 5. LÍNIES DE FUTUR



Aquesta línia de recerca en endocarditis infecciosa no finalitza amb la realització de la present tesi. Ans al contrari, durant el període de temps en què s'han elaborat els treballs s'han fixat d'altres objectius i s'han establert sistemes de comunicació i col·laboració amb d'altres hospitals i societats. Com a conseqüència, hi ha un nombre important de projectes en diverses fases d'execució (des de disseny fins a articles en premsa). Cal destacar que la major part d'ells no només són multicèntrics sinó que s'han dissenyat amb professionals d'altres especialitats, amb el convenciment que només una visió global del problema ens permetrà avançar en el coneixement i la resolució de problemes d'aquesta malaltia. A continuació es fa un resum dels treballs o projectes més destacables.

## 5.1. Treballs col·laboratius en fase de publicació o d'avaluació

1) Nuria Fernández-Hidalgo, Benito Almirante, Joan Gavaldà, Mercè Gurgui, Carmen Peña, Arístides de Alarcón, Josefa Ruiz, Isidre Vilacosta, Miguel Montejo, Nuria Vallejo, Francisco López-Medrano, Antonio Plata, Javier López, Carmen Hidalgo, Juan Gálvez, Carmen Sáez, José Manuel Lomas, Marco Falcone, Javier de la Torre, Xavier Martínez-Lacasa, Albert Pahissa. **Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis.** (En premsa. Acceptat per a publicació a la revista *Clinical Infectious Diseases*)

L'objectiu primari d'aquest estudi multicèntric realitzat a 17 hospitals espanyols i 1 italià va ser comparar l'efectivitat i la seguretat de dos combinacions terapèutiques (ampicil·lina més ceftriaxona i ampicil·lina més gentamicina) per al tractament de l'endocarditis infecciosa per *E. faecalis*.

No va haver diferències entre els dos grups en termes de mortalitat hospitalària i als tres mesos ni en quant a recidives durant el seguiment. Tanmateix, en un 25% dels casos la gentamicina es va haver de retirar per efectes adversos.

2) Emilio García-Cabrera, Nuria Fernández-Hidalgo, Benito Almirante, Radka Ivanova-Georgieva, Mariam Noureddine, Antonio Plata, Jose M Lomas, Juan Gálvez-Acebal, Carmen Hidalgo-Tenorio, Josefa Ruíz-Morales, Francisco J Martínez-Marcos, Jose M Reguera, Javier de la Torre-Lima, Arístides de Alarcón. On behalf of the Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases (SAEI) and the Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI).

**Neurologic complications of infective endocarditis: Risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery. A multicenter observational study.** (En premsa)

L'objectiu d'aquest estudi multicèntric va ser determinar la incidència de les complicacions neurològiques a l'endocarditis infecciosa sobre vàlvules esquerres, els factors de risc per al seu desenvolupament i la seva influència en el pronòstic final de la malaltia.

Un 25% dels 1345 pacients consecutius amb endocarditis infecciosa van presentar complicacions sèptiques al sistema nerviós central (SNC). Els factors de risc per a la seva aparició van ser la mida de la vegetació (OR 3,43; IC95% 1,49-7,88), la infecció per *S. aureus* (OR 3,06; IC95% 2,25-4,16), l'afectació de la vàlvula mitral (OR 1,41; IC95% 1,06-1,89) i el tractament anticoagulant (OR 1,47; IC95% 1,06-2,04), que es va associar a una més alta incidència d'hemorràgies intracranials (OR 3,61; IC95% 2,00-6,53). La mortalitat va ser més elevada en els pacients amb èmbols sèptics a SNC respecte els que no presentaven aquesta complicació (45% vs 24%,  $P < 0,01$ ).

## 5.2. Treballs liderats pel nostre grup

### 1) "Desenvolupament d'una classificació de risc de cirurgia d'endocarditis: Projecte SIES-score (Spanish Infective Endocarditis Surgery Score)".

La doctoranda, juntament amb d'altres membres del Servei de Malalties Infeccioses i de Cardiologia del nostre hospital, així com especialistes en Malalties Infeccioses de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, ha rebut finançament de les societats espanyola i catalana de cardiologia per a la realització d'aquest projecte. L'entrega de les beques es va fer durant l'acte inaugural del Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares (Sevilla, 18-20 d'octubre de 2012) i al XXIV Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia el dia 8 de juny de 2012 (Barcelona).

L'objectiu principal d'aquest estudi és desenvolupar i validar una nova classificació de risc de mortalitat per a la cirurgia d'endocarditis infecciosa, a partir de la fusió de les bases de dades de 9 hospitals, i comparar la seva capacitat de discriminació i calibratge respecte els sistemes de classificació clàssics (EuroSCORE i STS score).



2) "**Impacto del genotipo y el fenotipo de *Staphylococcus aureus* en las características clínicas y la evolución de la endocarditis infecciosa**", liderat per l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i l'Hospital 12 de Octubre. Ha rebut finançament a la convocatòria del Fondo de Investigación Sanitaria de l'any 2012.

Els objectius concrets d'aquest estudi són: 1) analitzar les característiques genotípiques (presència de determinats factors de patogenicitat i virulència) i fenotípiques (perfil de sensibilitat a antimicrobians d'ús en terapèutica) de *S. aureus* a una cohort prospectiva de pacients amb endocarditis infecciosa; 2) realitzar una anàlisi de les característiques clíniques més rellevants relacionades amb els genotips i fenotips de més prevalença; i 3) determinar l'impacte sobre la mortalitat hospitalària de l'existència de determinats genotips o d'un perfil específic de resistència als antimicrobians. L'estudi començarà a principis de l'any 2013 i la seva durada prevista es de 3 anys.

### 3) "**Beta-haemolytic Streptococcal infective endocarditis**"

L' objectiu d'aquest estudi és descriure les característiques clíniques, ecocardiogràfiques i pronòstiques de l'endocarditis per *Streptococcus* beta-hemolítics i comparar-les amb les de les endocarditis causades per estreptococos orals del grup *viridans* d'una cohort multinacional de pacients amb endocarditis infecciosa (International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study). L'estudi està en fase d'elaboració del manuscrit.

### 5.3. International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study

1) Stephen Chambers, David Murdoch, Authur Morris, David Holland, Paul Pappas, Manel Almela, Nuria Fernández-Hidalgo, Benito Almirante, Emilio Bouza, Davide Forno, Ana del Rio, Margaret Hannan, John Harkness, Zeina Kanafani, Tahaniyat Lalani, Selwyn Lang, Nigel Raymond, Kerry Read, Tatiana Vinogradova, Christopher Woods, Dannah Wray, Ralph Corey, Vivian Chu. **HACEK infective endocarditis: Characteristics and outcomes from a large, multi-national study.** (En premsa)

L'objectiu d'aquest estudi multinacional va ser descriure les característiques clíniques i pronòstiques dels pacients amb endocarditis per bacils Gram negatius del grup HACEK en una àmplia cohort contemporània de pacients amb endocarditis infecciosa.

Dels 5591 pacients inclosos a l'estudi, 77 (1,4%) tenien endocarditis per HACEK (EH). En comparació amb l'endocarditis causada per altres microorganismes, els pacients amb EH eren més joves (37 vs 61 anys,  $P < 0,001$ ), presentaven més manifestacions immunes (32% vs 20%,  $P < 0,01$ ) i èmbols sèptics a SNC (25% vs 17%,  $P = 0,05$ ), però una menor mortalitat hospitalària (4% vs 18%,  $P = 0,001$ ) i acumulada a l'any (6% vs 20%,  $P = 0,01$ ).

2) Alagna L, Park L, Nicholson B, Keiger A, Strahilevitz J, Morris A, Wray D, Gordon D, Delahaye F, Edathodu J, Miro JM, Fernandez-Hidalgo N, Nacinovich F, Baloch K, Woods CW, Joyce M, Sexton DJ, Chu VH. **Repeat endocarditis - a consequence of medical progress? Analysis of risk factors based on International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study ( ICE-PCS).** (En premsa)

El primer objectiu d'aquest estudi va ser descriure les característiques clíniques i els factors de risc per presentar un segon episodi d'endocarditis infecciosa. El segon va ser analitzar la correlació entre els mètodes clínics o moleculars per distingir entre recidiva i reinfecció.

Dels 1874 pacients amb seguiment a un any, 91 (4,8%) van presentar un segon episodi. Els factors associats amb aquest fet van ser l'hemodiàlisi ( $P=0,0002$ ), la infecció pel VIH ( $P=0,009$ ), l'ús de drogues per via parenteral ( $P<0,001$ ), la infecció per *S. aureus* ( $P=0,003$ ), l'adquisició nosohusial ( $P=0,006$ ) i tenir història prèvia d'endocarditis ( $P=0,001$ ). Un segon episodi d'endocarditis es va associar amb una major mortalitat a l'any en comparació amb els pacients que només presentaven un únic episodi ( $P=0,003$ ). La correlació entre la classificació clínica i molecular realitzada per electroforesi de camp polsat de recidiva o reinfecció va ser del 83%.

3) Steven Y.C. Tong, Lawrence P. Park, Paul A. Pappas, T. K. Lauridsen, Vladimir Krajinovic, Marta Rodríguez-Crèixems, Tony Korman, José M. Miró, Nuria Fernández-Hidalgo, Liana Signorini, Francois Delahaye, David R. Murdoch, Thomas H. Rude, G. Ralph Corey, Christopher W. Woods, Vivian H. Chu, Vance G. Fowler Jr, International Collaboration on Endocarditis Investigators. ***Staphylococcus aureus* infective endocarditis survival differs by geography.** (En premsa)

Els objectius d'aquest treball van ser avaluar la presència de diferències regionals entre els pacients amb endocarditis infecciosa per *S. aureus*, avaluar l'impacte d'aquestes diferències en la supervivència a llarg termini dels pacients infectats i determinar associacions amb la mortalitat a l'any comunes a totes les regions.

Es van analitzar 1258 casos d'endocarditis definitiva: 597 d'Europa, 320 d'Estats Units, 268 d'Austràlia i Àsia i 73 d'Amèrica del Sud. Els pacients dels Estats Units amb més freqüència es trobaven en programa d'hemodiàlisi, tenien diabetis, estaven causats per soques amb resistència a la meticil·lina (SARM), presentaven bacterièmia persistent però van ser sotmesos a cirurgia en menys ocasions. Es va objectivar diferències en mortalitat a l'any a través de les regions (35% Europa, 38% Estats Units, 28% Austràlia i Àsia i 34% Amèrica del Sud) inclús després d'ajustar per factors relacionats amb l'estat basal dels pacients, la severitat de la infecció i la probabilitat de ser intervinguts. L'anàlisi, que va excloure Amèrica del Sud, va demostrar que l'edat i l'aparició d'un èmbol sèptic a sistema nerviós central van ser factors associats a una major mortalitat (HR 1,66-2,83), mentre que la cirurgia va ser un factor associat a menor mortalitat (HR 0,28-0,77).

#### 4) "***Candida* infective endocarditis**"

Els objectius d'aquest estudi són: 1) Comparar les endocarditis per *C. albicans* amb aquelles causades per altres espècies de *Candida* en relació amb característiques epidemiològiques, presentació clínica, tractament i pronòstic; 2) determinar les característiques clíniques de les endocarditis per *Candida* spp. que s'associen amb mortalitat; i 3) descriure l'ús d'antifúngics per a l'endocarditis per *Candida* spp., amb una especial atenció a l'ús inicial d'equinocandines, ús de combinacions d'antifúngics i teràpia seqüencial. Aquest estudi es troba en fase de recollida de dades.



## **6. BIBLIOGRAFIA**





1. Tornos MP, Almirante B, Pahissa A, Planes AM, Martinez-Vásquez JM. Prosthetic valve endocarditis caused by gram-negative bacilli of the HACEK group. *Am J Med.* 1990 Jan;88(1N):64N.
2. Almirante B, Tornos MP, Gurgui M, Pujol M, Miró JM. Prognosis of enterococcal endocarditis. *Rev Infect Dis.* 1991 Nov-Dec;13(6):1248-9.
3. Gavaldà J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, de la Torre-Cisneros J, Peña C, Martínez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falcó V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007 Apr 17;146(8):574-9.
4. Ribera E, Gómez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocaña I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Dec 15;125(12):969-74.
5. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torraco A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 15;34(12):1576-84.

6. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Drona F, Moreno-Torríco A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM; Spanish Pneumococcal Endocarditis Study Group. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 15;35(2):130-9.
  
7. Mogollón MV, Anguita MP, Aguado JM, Tornos P, Miró JM, Gálvez-Acebal J, Muñoz-Sanz A, Fariñas MC, Fernández-Guerrero M, Vilacosta I, Muñoz P, Montejo-Baranda JM, Hidalgo-Tenorio C, Falcó V, del Río A, Arnaíz AM, San-Feliú I, de Alarcón A; Spanish Q Fever Endocarditis Group. Q fever endocarditis in Spain. Clinical characteristics and outcome. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Feb;29(2):109-16.
  
8. 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 Oct 1;117(7):567-72.
  
9. Tornos P, Sanz E, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Planes AM, Soler-Soler J. Late prosthetic valve endocarditis. Immediate and long-term prognosis. *Chest*. 1992 Jan;101(1):37-41.
  
10. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, González T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*. 1997 Mar;24(3):381-6.

11. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Fariñas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Muñoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR; Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol.* 2006 Nov 1;98(9):1254-60.

12. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Muñoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, del Río A, Corey GR; Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol.* 2006 Nov 1;98(9):1261-8.

13. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR; Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):288-97.

14. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 1999 Mar 8;159(5):473-5.
15. Ribera E, Martínez-Costa X, Tornos P, Gómez-Jiménez J, Planes A, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. [Infectious endocarditis in drug addicts: a study of 71 cases]. Med Clin (Barc). 1990 Jun 2;95(1):5-9.
16. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. Heart. 2001 Jul;86(1):63-8.
17. Almirante B, Tornos MP, Pigrau C, Gavaldà J, Pahissa A, Soler-Soler J. [Neurologic complications of infective endocarditis]. Med Clin (Barc). 1994 May 7;102(17):652-6.
18. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1287.
19. Gavaldà J, Pahissa A, Almirante B. [Treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus viridans*]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994 Mar;12(3):174-6.

20. Gavaldà J, Pahissa A, Almirante B, Laguarda M, Crespo E, Pou L, Fernández F. Effect of gentamicin dosing interval on therapy of *viridans* streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Sep;39(9):2098-103.

21. Gavaldà J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L, Crespo E, Pigrau C, Pahissa A. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Jan;40(1):173-8.

22. Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, Almirante B, Ruiz F, Borrell N, Gomis X, Pigrau C, Baquero F, Pahissa A. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Mar;43(3):639-46.

23. López P, Gavaldà J, Martín MT, Almirante B, Gomis X, Azuaje C, Borrell N, Pou L, Falcó V, Pigrau C, Pahissa A. Efficacy of teicoplanin-gentamicin given once a day on the basis of pharmacokinetics in humans for treatment of enterococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 May;45(5):1387-93.

24. Gavaldà J, Onrubia PL, Gómez MT, Gomis X, Ramírez JL, Len O, Rodríguez D, Crespo M, Ruíz I, Pahissa A. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in

the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. J Antimicrob Chemother. 2003 Sep;52(3):514-7.

25. Gavaldà J, López P, Martín T, Gomis X, Ramírez JL, Azuaje C, Almirante B, Pahissa A. Efficacy of ceftriaxone and gentamicin given once a day by using human-like pharmacokinetics in treatment of experimental staphylococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Feb;46(2):378-84.

26. Tornos MP, Almirante B, Soler Soler J. [Natural history and prognosis in infective endocarditis]. Rev Esp Cardiol. 1998;51 Suppl 2:40-3.

27. Almirante B. [Prophylaxis of infectious endocarditis: when, how and why?]. Med Clin (Barc). 1999 Mar 6;112(8):296-8.

28. Tornos MP. [Infective endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci]. Med Clin (Barc). 1989 Dec 9;93(19):735-6.

29. Tornos MP. [The treatment of infectious endocarditis]. An Med Interna. 1992 Feb;9 Spec No:119-21.

30. Tornos P. Management of prosthetic valve endocarditis: a clinical challenge. Heart. 2003 Mar;89(3):245-6.

31. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010 Mar 9;121(9):1141-52.
32. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011 May;36(5):175-222.
33. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004 Jun;90(6):614-7.
34. Almirante B, Pahissa A. [Questions and answers regarding infectious endocarditis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999 Apr;17(4):202-5.
35. Tornos P. [Infective endocarditis: Are we managing our patients well?]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Aug;55(8):789-90.
36. Tornos P. [Infective endocarditis: a serious and rare condition that needs to be handled in experienced hospitals]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Oct;58(10):1145-7.
37. Vallés F, Anguita M, Escribano MP, Pérez Casar F, Pousibet H, Tornos P, Vilacosta M. [Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on endocarditis]. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Oct;53(10):1384-96.
38. 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; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis(new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2369-413.

39. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, Cercenado E, Domínguez Mde L, Soriano A, Rodríguez-Baño J, Vallés J, Palomar M, Tornos P, Bouza E; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Feb;27(2):105-15.

40. Fariñas MC, Llinares P, Almirante B, Barberán J, de Dios Colmenero J, Garau J, Gudiol F, Hernández Quero J, Mensa J, Montejo M, Pachón J, Rodríguez-Baño J, Sánchez-García M. New trends in infective endocarditis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Mar;29 Suppl 4:22-35.

41. Almirante B, Miró JM. [Challenges in the antimicrobial treatment of infective endocarditis. Role of daptomycin]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Feb;30 Suppl 1:26-32.



42. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005 May;91(5):571-5.

43. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C, Almirante B, Muñoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabé J, Morris A, Corey GR, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1354-61.

44. Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):232-42.

45. Chu VH, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Jones P, Stryjewski ME, Anguera I, Braun S, Muñoz P, Commerford P, Tornos P, Francis J, Oyonarte M, Selton-Suty C, Morris AJ, Habib G, Almirante B, Sexton DJ, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis--a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart*. 2009 Apr;95(7):570-6.

46. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakis S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG Jr, Chu VH, Cabell C; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group (ICE-PCS). Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jul;27(7):519-29.

47. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH; ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1086-94.

48. Planes AM, Bermejo B, Tornos MP, Fernández F, Arcalís L. [Serologic study in patients with streptococcal infective endocarditis]. *Med Clin (Barc)*. 1996 Nov 23;107(18):693-7.

49. San Román JA, López J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, Mota P, Villacorta E, Sevilla T, Gómez I, Del Carmen Manzano M, Fulquet E, Rodríguez E, Igual A. 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 Sep;156(3):431-6.

50. González-Alujas MT, García del Castillo H, Evangelista A, Soler-Soler J. [The usefulness of transesophageal echocardiography in the diagnosis of infectiousendocarditis and its complications]. *Rev Esp Cardiol*. 1994 Oct;47(10):672-7.
51. García del Castillo H, Tornos MP, Galve E, Martínez-Useros C, Candell J, Soler Soler J. [The role of M-mode echocardiography in the prediction of hemodynamic complications in infectious endocarditis]. *Rev Esp Cardiol*. 1988 Feb;41(2):83-6.
52. 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 Nov;16(11):1686-91.
53. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 15;47(10):1287-97.
54. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, Sambola A, Igual A, Pahissa A. 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 May;17(5):769-75.

55. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, Pahissa A. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18(12):E522-30.
56. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Aug;30(7):394-406.
57. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, Moreno S. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest.* 2005 Aug;128(2):772-9.
58. Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, Giamarellou H; Hellenic Endocarditis Study Group. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Aug;13(8):763-9.
59. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Górgolas M. *Clin Infect Dis.* 1995 Jan;20(1):16-23.

60. Osler W. The Gulstonian Lectures on Malignan Endocarditis. Br Med J. 1885 Mar 21;1:577-9.

61. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr; ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):586-94.

62. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, Reguera JM, Nouredine M, de la Torre J, de Alarcón A; Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. Clin Microbiol Infect. 2010 Nov;16(11):1683-90.

63. Delahaye F, Harbaoui B, Cart-Regal V, de Gevigney G. Recommendations on prophylaxis for infective endocarditis: dramatic changes over the past seven years. Arch Cardiovasc Dis. 2009 Mar;102(3):233-45.

64. NICE. Prophylaxis against infective endocarditis (CG64). Consultat el 17 de novembre de 2012. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/CG064>

65. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51.
66. Marra AR, Cal RG, Durão MS, Correa L, Guastelli LR, Moura DF Jr, Edmond MB, Dos Santos OF. Impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infection in the zero tolerance era. *Am J Infect Control*. 2010 Aug;38(6):434-9.
67. Palomar MM, Alvarez LF, Riera Badia MA, Leon GC, Lopez Pueyo MJ, Diaz TC et al. [Prevention of bacteraemia related with ICU catheters by multifactorial intervention: a report of the pilot study]. *Med Intensiva*. 2010 Dec;34:581-9.
68. Steckelberg JM, Melton LJ 3rd, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med*. 1990 Jun;88(6):582-8.
69. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, Cecchi E, de Oliveira Ramos A, Lejko-Zupanc T, Pappas PA, Giamerellou H, Gordon D, Michelet C, Muñoz P, Pachirat O, Peterson G, Tan RS, Tattévin P, Thomas V, Wang A, Wiesbauer F, Sexton DJ. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Oct;29(10):1203-10.
70. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, Marquez M, Lomas JM, de la Torre-Lima J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón A; Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de

Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010 Jan 22;10:17.

71. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30(4):633-8.

72. 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; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):e394-434.

73. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Mar;33(3):788-93.

74. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jun;15(6):816-22.

75. López-Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercé J, Lorenzo A, Tapiol J, Gómez F, Santamaría J, García R, Auguet T, Richart C, Castells E, Bardají A, Vidal F. [Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases]. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Nov;59(11):1131-9.

76. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009 Jul 27;169(14):1290-8.

77. Tattevin P, Donal E, Revest M. Can we really achieve a 1-year mortality rate lower than 10% in patients with infective endocarditis? *Arch Intern Med.* 2010 Jan 25;170(2):211.

78. Selton-Suty C, Célarde M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B; AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012 May;54(9):1230-9.



79. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS; ICE Investigators. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005 Jun 22;293(24):3012-21.

80. Thuny F, Avierinos JF, Habib G. Changing patterns in epidemiological profiles and prevention strategies in infective endocarditis: from teeth to healthcare-related infection. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1826-7.

81. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):965-75.

82. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2466-73.

83. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. 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 Mar 2;121(8):1005-13.

84. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, Durante-Mangoni E, Edathodu J, Falces C, Logar M, Miró JM, Naber C, Tripodi MF, Murdoch DR, Moreillon P, Utili R, Wang A. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011 Nov 23;306(20):2239-47.

85. Muhlestein JB. Infective endocarditis: how well are we managing our patients? *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar;33(3):794-5.

86. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Créixems M, Moreno M, Bouza E; GAME Study Group. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc*. 2008 Nov;83(11):1213-7.

87. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Muñoz I, Concha M, Vallés F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000 May;83(5):525-30.

88. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsärinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients

surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. BMC Infect Dis. 2008 Apr 17;8:49.

89. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. Heart. 2002 Jul;88(1):61-6.



## **7. Treballs que formen part de la tesi doctoral**



## **8. ANNEX.**

**Altres publicacions rellevants de la mateixa línia d'investigació**

