

# Sobrevida a 10 años de pacientes egresados luego de cirugía por endocarditis infecciosa en un hospital público

LORENZO MERELLO<sup>1,2</sup>, RODRIGO SALAZAR M.<sup>a</sup>, FELIPE ELGUETA G.<sup>a</sup>, DIEGO GONZÁLEZ<sup>a</sup>, VICTORIA ELTON<sup>a</sup>, MANUEL QUIROZ<sup>b</sup>, ONEGLIO PEDEMONTE<sup>1,2</sup>, ERNESTO ARÁNGUIZ-SANTANDER<sup>1,2</sup>

## Hospital mortality and long-term survival of 103 patients with infective endocarditis requiring surgery

**Background:** Infective endocarditis (IE) is a serious disease with high mortality, especially among the most severe cases undergoing surgery. **Aim:** To analyze the clinical features, perioperative mortality and long-term survival of patients with infective endocarditis requiring surgery. **Material and Methods:** Review of medical records of patients who underwent heart valve surgery for active infective endocarditis in a public hospital between 1995 and 2008. Demographic characteristics and comorbidities were described. Perioperative and 10 year survival were analyzed retrieving death certificates from the Chilean Identification Service. **Results:** Data from 103 patients aged  $46 \pm 14$  years (74% males) was analyzed. Thirty five percent of patients had an underlying predisposing heart condition such as congenital heart disease in 18.5% and prosthetic valves in 10%. The most common location was the aortic valve and the most common surgical procedure was heart valve replacement with a mechanical prosthetic valve in 87% of the cases. Pathogen identification in blood cultures was achieved in 48% of the cases. The most common causative microorganisms were *S. aureus* in 12%, coagulase-negative *Staphylococcus* in 11%, *S. viridans* in 10% and *Enterococcus* in 7%. Hospital mortality was 20.4% and ten-year survival was 65%. **Conclusions:** Patients with severe IE requiring surgical treatment still have high perioperative and late mortality.

(Rev Med Chile 2019; 147: 1535-1542)

**Key words:** Endocarditis, Bacterial; Heart Value Prosthesis Implantation; Survival Analysis.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad poco frecuente que se define como la inflamación del endocardio producida por distintos agentes infecciosos y que conlleva una alta morbimortalidad. Estudios epidemiológicos estiman una incidencia anual de 3-10 casos por 100.000 personas, con una mortalidad de 15%-

30%. A pesar de los grandes avances en diagnóstico y tratamiento la mortalidad no ha disminuido significativamente, manteniéndose entre 11% y 26% a nivel intrahospitalario y hasta 30% al año en pacientes que requirieron cirugía valvular<sup>1,2</sup>.

El pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento oportunos<sup>3</sup>. El pilar del tratamiento de

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular Hospital Dr. Gustavo Fricke, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

<sup>2</sup>Fundación Cardiovascular Dr. Jorge Kaplan Meyer.

<sup>a</sup>Interno de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

<sup>b</sup>Becado de Cirugía Cardiovascular, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 10 de julio de 2019, aceptado el 13 de diciembre de 2019.

Correspondencia a:

Rodrigo Salazar

Los Benedictinos 1342 Villa Alemana, Chile.

rodrigo.salazarmartin@gmail.com

la EI es la terapia antibiótica, pero existe un grupo de pacientes que debe ser sometido a cirugía. Las indicaciones de cirugía son insuficiencia cardíaca aguda, infección no controlada, alto riesgo de embolismo, daño intracardiaco o vegetaciones de gran tamaño según recomiendan las guías internacionales<sup>4,5</sup>. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra la insuficiencia cardíaca presentándose en un tercio de los pacientes<sup>6</sup>.

En este contexto, el objetivo de este trabajo se centra en el perfil epidemiológico de los pacientes sometidos a cirugía por EI activa en un hospital público y evaluar la sobrevida a largo plazo de estos.

## Materiales y Métodos

Previa aprobación por el comité ético-científico, se realizó un análisis retrospectivo descriptivo de pacientes operados con diagnóstico de EI en el Servicio de Cardio-cirugía del hospital Dr. Gustavo Fricke entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de octubre del año 2008.

Se incluyeron a todos aquellos pacientes mayores de 18 años que tuvieran el diagnóstico pre y postoperatorio de EI, dentro del período de tiempo observado, excluyéndose a los pacientes que no tuviesen una EI activa al momento de la cirugía y que se operaran sólo por secuelas de esta. En los pacientes que se operaron en más de una oportunidad en el período de tiempo evaluado, solo fue considerado el primer evento. Los pacientes con registros incompletos fueron excluidos del estudio.

Los datos fueron obtenidos a través de la base de datos del servicio y los registros clínicos del paciente. Las defunciones se constataron a través de datos proporcionados por el Registro Civil.

Se analizaron los datos con media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión para variables continuas. Las variables categóricas fueron descritas individualmente. Para el análisis de sobrevida se utilizó el estadístico Kaplan Meyer, excluyendo a los pacientes que fallecieron en el intrahospitalario. Se manejaron los datos con Stata 11.

## Resultados

Desde enero de 1995 hasta octubre de 2008,

124 pacientes fueron intervenidos con diagnóstico de EI, de los cuales 18 fueron excluidos al encontrarse sólo secuelas de endocarditis antigua ya tratada y 3 debido a datos incompletos.

La edad promedio fue de  $45,8 \pm 14$  años y 74% fueron hombres. El 35% de los pacientes tenía alguna cardiopatía subyacente, siendo lo más frecuente cardiopatías congénitas con 18,5%, prótesis valvular 9,7%, enfermedad reumática 4% y 3% EI previa. Se observó que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (13,5%), diabetes mellitus 2 (8%), abuso de alcohol (6%) y enfermedad renal crónica (4%) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características de la población**

Categorías	Hallazgos n	%
Total	103	100%
Edad	$45,8 \pm 14,5$	
Sexo masculino	74	70,8%
Localización		
Aórtica	65	62%
Mítral	14	13,4%
Mitro-aórtica	16	15,5%
Cavidades D	2	2%
Bicameral	3	3%
Cardiopatía subyacente	36	35%
Cardiopatía congénita	19	18,5%
Aorta bicúspide	13	12,5%
CIV	3	3%
CIA	1	1%
Prótesis valvular	10	9,7%
ER	6	6%
EI previa	3	3%
Comorbilidades	38	36,9%
HTA	14	13,5%
DM2	8	8%
ERC	4	4%
ERC en HD	3	3%
ACV previo	3	3%
OH crónico	6	6%
Artritis reumatoide	1	1%
Insuficiencia cardíaca	1	1%
DHC	2	2%

CIV = Comunicación interventricular; CIA = Comunicación Interauricular; ER = Enfermedad reumática; EI = Endocarditis infecciosa; HTA = Hipertensión arterial; DM2 = Diabetes mellitus 2; ERC = Enfermedad renal crónica; HD = Hemodiálisis; OH = Alcoholismo; DHC = Daño hepático crónico.

La indicación quirúrgica más frecuente fue insuficiencia cardiaca severa con 76% seguida por infección de válvula protésica 6% y endocarditis asociada a marcapasos definitivo (MPD) con 3%. En un menor número de casos fue por embolia recurrente, persistencia de la infección a pesar de tratamiento (determinado por cultivos positivos, y de forma indirecta por la presencia de Proteína C reactiva, procalcitonina y leucocitosis), o compromiso del anillo con presencia de fístula o absceso. La válvula más afectada fue la aórtica, seguida de mitro-aórtica y mitral. La cirugía más frecuentemente realizada fue el reemplazo valvular con prótesis mecánica en 87% de los casos (56% aórtica, 16% mitro-aórtica y 15% mitral) seguido por reemplazo de válvula por prótesis biológica y en un menor número de pacientes plastia valvular (Tabla 2).

Respecto a la microbiología 26% de los hemocultivos fueron negativos y en 26% no existía información. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron el *S. aureus* (11,6%), *S. coagulasa* negativos (10,7%), *S. viridans* (9,7%) y *Enterococo* (6,8%) (Tabla 3).

Un 20,4% de los pacientes falleció prealta por causas asociadas al cuadro de EI, dentro de las cua-

les se encuentra *shock séptico*, *shock* cardiogénico, falla orgánica múltiple, accidente cerebrovascular (ACV) por aneurisma micótico (Tabla 4).

Excluyendo a los pacientes que fallecieron en

Tabla 3. Patógenos

Categorías	Hallazgos	
	n	(%)
<i>S. aureus</i>	12	11,6%
SAMR	3	3%
SAMS	9	8,7%
<i>S. coagulasa</i> negativo	11	10,7%
<i>Streptococo</i>	17	16,5%
<i>Viridans</i>	10	9,7%
<i>Streptococo</i> spp.	7	6,8%
<i>Enterococo</i>	7	6,8%
<i>Corinobacterium</i>	1	1%
<i>Pseudumona</i>	2	2%
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1%
Negativo	26	25%
Sin dato	26	25%

Tabla 2. Indicación quirúrgica e intervención realizada

Categoría	Hallazgo	
	n	(%)
Indicación quirúrgica		
IC severa	79	76%
Infección prótesis	6	6%
MPD	3	3%
Embolia persistente	2	2%
Infección persistente	1	1%
Sepsis	1	1%
Fístula	1	1%
Absceso	1	1%
Intervención		
RVA mecánico	58	56%
RVMA mecánico	15	15%
RVM mecánico	16	16%
RVA biológico	9	9%
Plastia	3	3%
Retiro MPD	1	1%

IC = Insuficiencia cardiaca; MPD = marcapasos definitivo; RVA = Recambio valvular aórtico; RVMA = Recambio valvular mitro-aórtico; RVM = Recambio valvular mitral.

Tabla 4. Mortalidad y causas de muerte

Categoría	Hallazgos	
	n	%
Mortalidad		
Prealta	21	20%
Postalta		
< 1 año	10	10%
Causa muerte		
Prealta	21	20,4%
Postalta	30	29%
Cardiovascular		
Disfunción prótesis	5	5%
ICC	7	7%
ACV	6	6%
Dissección aórtica	1	1%
IAM	2	2%
No cardiovascular		
EI precoz	3	3%
EI tardía	1	1%
Mediastinitis	1	1%
Otros	4	4%

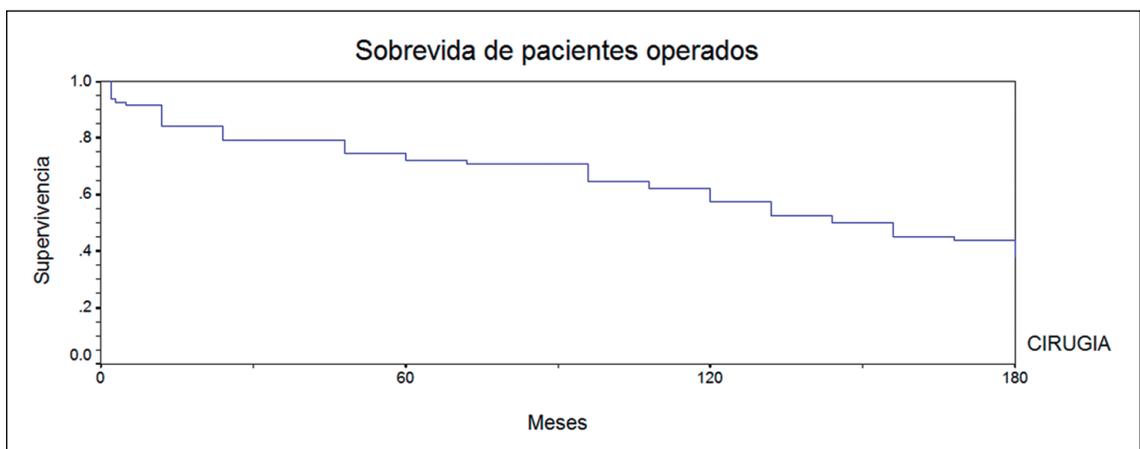
ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva; ACV = Accidente cerebrovascular; IAM = Infarto agudo al miocardio; EI = Endocarditis infecciosa.

el intrahospitalario, la supervivencia media fue de 11,6 años (Figura 1). En relación a la supervivencia según sexo, no existe diferencias significativas durante los primeros 5 años y desde los 10 años la supervivencia en mujeres es 10% menor a la de los hombres (Figura 2).

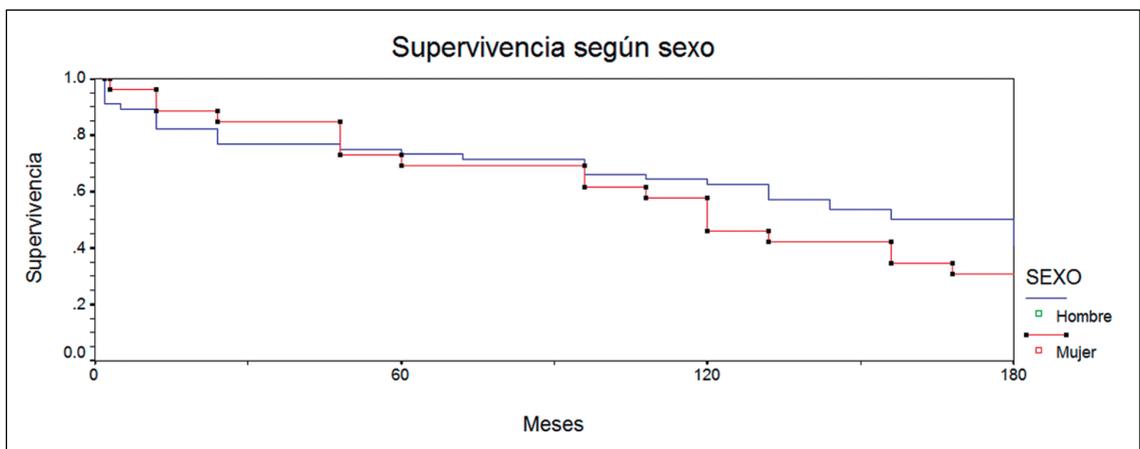
Respecto al tipo de válvula afectada, los pacientes con EI de válvula nativa presentan una mejor supervivencia a 10 años con una diferencia estadísticamente significativa en comparación a

pacientes con EI de válvula protésica (Figura 3). Analizando la válvula afectada, los pacientes con afectación de una sola válvula presentaron mejor supervivencia a 5 años (Figura 4).

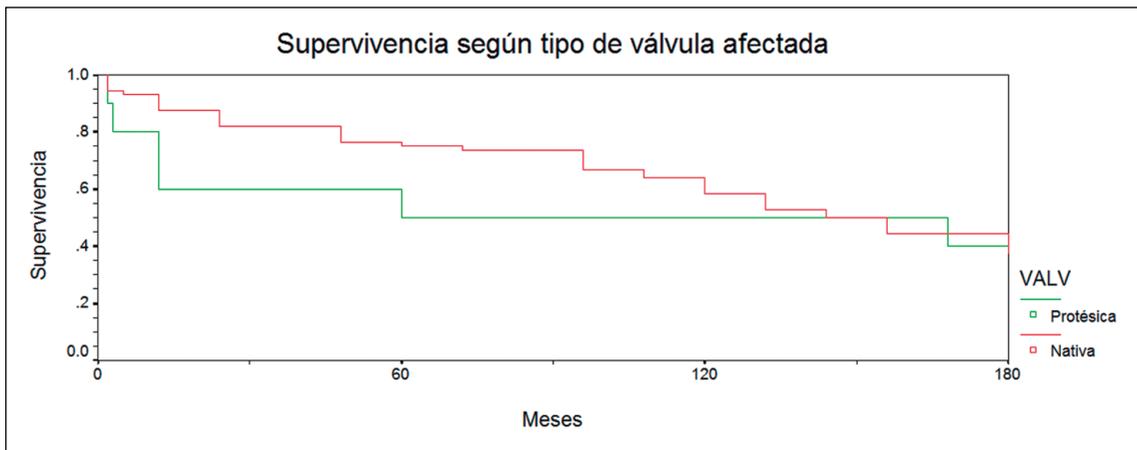
Dentro de las causas cardiovasculares de muerte, las más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca (7%), ACV hemorrágico (6%) y disfunción valvular (5%), mientras que de las causas no cardiovasculares resalta la EI precoz (3%) y la tardía (1%) (Tabla 4).



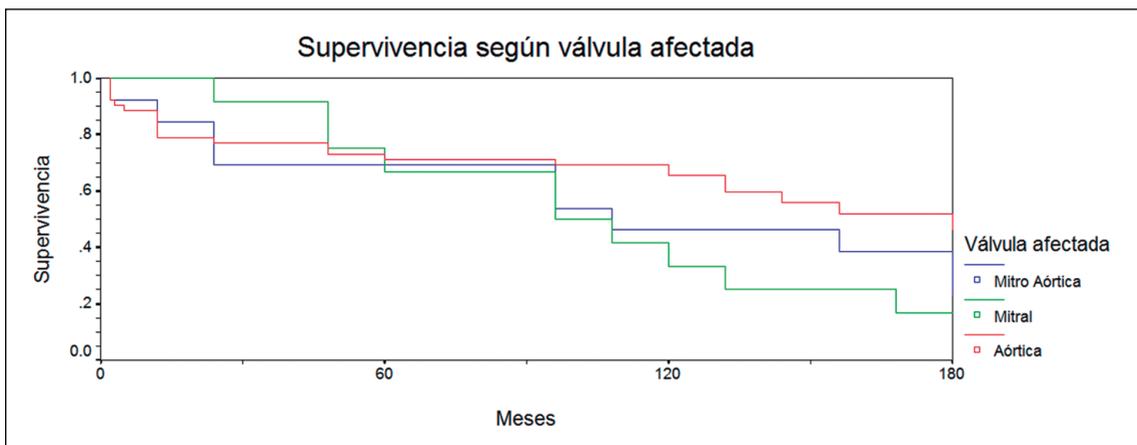
**Figura 1.** Supervivencia media de 140 meses (11,6 años). Error estándar 9,89 con intervalo de confianza de 95% (120-159 meses). La supervivencia a 5 años es cercana a 80%, a 10 años es cercana a 65% y a 15 años cercana a 50%. Se incluyó mortalidad por todas las causas.



**Figura 2.** Supervivencia según sexo, se evidencia una supervivencia similar entre hombres y mujeres evaluando mortalidad por todas las causas. A 5 años no hay diferencias significativas en la supervivencia entre hombres y mujeres, luego desde los 10 años en adelante presentan una leve menor supervivencia las mujeres.



**Figura 3.** Se observa una menor sobrevida en los pacientes con afectación de válvula protésica durante los primeros 10 años, con una sobrevida de 35% a 20% menor durante los primeros 5 años y los siguientes 5 años una sobrevida de 20% menor a los pacientes con afectación de válvula nativa. Esta diferencia disminuye a los 15 años de sobrevida. Sobrevida media para válvula nativa de 142 meses (11,8 años), error estándar de 10,17 e intervalo de 95% de confianza (122-162 meses) fue levemente mayor a la sobrevida general.



**Figura 4.** Se observa que durante los primeros 5 años la sobrevida de los pacientes operados por El mitral es superior a los demás, sin embargo, esto cambia con el paso de los años. Desde los 5 años en adelante la sobrevida de los pacientes con El aórtica es superior llegando a 60% a 15 años, mientras que los pacientes con afectación mitro aórtica alcanzan 45% y los pacientes con afectación mitral llegan a 20%.

## Discusión

En pacientes sometidos a cirugía precoz se ha visto una disminución de la mortalidad intra-hospitalaria y a largo plazo, ya que esta permite erradicar el proceso infeccioso, limitar el daño tisular, restablecer la hemodinamia y tratar las complicaciones. A pesar que la mayoría de los estudios son de tipo observacional<sup>7</sup>, las guías eu-

ropeas y americanas actualmente recomiendan la cirugía precoz.

En este estudio se presenta una descripción de 103 pacientes operados por endocarditis infecciosa en un centro de derivación nacional. La edad promedio de la muestra analizada fue de 48,5 años, siendo la mayoría hombres (70,8%), lo que se condice con cifras reportadas en estudios, tanto nacionales como internacionales, que muestran un

promedio de edad que oscila entre 42 y 62 años, con un predominio de hombres que va entre 60% y 75%<sup>3,8-18</sup>.

Al igual que en países en desarrollo y desarrollados, la ubicación más frecuente de la EI en nuestra población fue la válvula aórtica (62%)<sup>4,10,13,14,19</sup>, probablemente debido a la tendencia decreciente de la enfermedad reumática en el país que se evidencia en el ECNEI-2 y Stockins et al., la cual afecta característicamente la válvula mitral<sup>12,16</sup>.

Independiente de la ubicación geográfica los microorganismos aislados con mayor frecuencia son el *S. viridans*, *S. aureus* y *S. coagulans* negativo, seguidos por *Enterococcus sp.* Esto condice con lo expuesto en este trabajo, aunque la relación entre los microorganismos puede variar dependiendo del estudio revisado<sup>12,19</sup>. La alta tasa de cultivos negativos encontrados en esta región (26%) es similar a la reportada en otros países de América del Sur o África, donde puede llegar hasta 50%, contrastando con regiones de Europa donde se reporta cifras menores a 20%<sup>8,12,20,21</sup>. Esta tasa de negatividad en cultivos puede deberse al inicio precoz de antibióticos, mala técnica de cultivos, a una alta prevalencia de bacterias de difícil crecimiento del grupo HACEK, entre otras, planteando dificultades tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

En las distintas series, ya sea de pacientes quirúrgicos o del total de EI e independiente del tratamiento, la presencia de EI sobre prótesis valvular representa entre 25% hasta 41% de los casos<sup>10,19,20,22-24</sup>. Si bien lo encontrado en este estudio es significativamente menor, es comparable a 9% a 28% reportado en series nacionales<sup>12</sup>. Esto puede responder a múltiples factores como, por ejemplo, tener una población subdiagnosticada y, por lo tanto, subtratada, profilaxis antibiótica frente a distintos procedimientos entre otros.

Por otro lado, llama la atención el bajo número de pacientes con enfermedad reumática, a diferencia de otros estudios sudamericanos donde los valores son cercanos a 30%, lo que se asemeja a cifras de países desarrollados. Además, se encontró un mayor número de cardiopatía congénita, siendo el factor de riesgo más importante en la realidad local<sup>11,20,22,23</sup>.

Las indicaciones de cirugía en EI están bien definidas en guías clínicas, destacando la insuficiencia cardíaca aguda asociada a la lesión valvular, la infección severa persistente, alto

riesgo de embolización e infección sobre prótesis valvulares<sup>5,14,25,26</sup>. En la literatura nacional e internacional la insuficiencia cardíaca aguda es la indicación más frecuente, el resto de las indicaciones tienen una prevalencia menor, similar a lo encontrado en este estudio. En nuestro estudio la principal indicación fue la insuficiencia cardíaca aguda<sup>8,10,14,27</sup>.

Respecto a la prótesis utilizada, en nuestra experiencia la mayoría de los pacientes recibieron una prótesis mecánica, esto debido principalmente por la edad de los pacientes, en los cuales una prótesis biológica tendría una duración más limitada, sin embargo, esto se contrapone a la resistencia a la infección que provee una válvula biológica en el período inicial y, por lo tanto, consideramos que es un punto a discutir en cada caso.

Como ya se mencionó, la EI es una enfermedad de baja prevalencia, y a pesar del conocimiento de la patología y los avances en terapia antibiótica y cirugía, presenta una elevada mortalidad<sup>28</sup>. Los estudios concluyen que aproximadamente 70% de los pacientes con EI izquierda requiere cirugía, de los cuales 48% finalmente se opera, teniendo como principales complicaciones y causas de muerte postoperatoria osteomielitis del esternón, dehiscencia de la válvula protésica, insuficiencia valvular, taponamiento cardíaco, insuficiencia renal aguda (IRA), distrés respiratorio agudo, infecciones nosocomiales, entre otras<sup>3,24</sup>. A nivel internacional, la mortalidad intrahospitalaria de las EI activas operadas va entre 15% y el 26%<sup>6,10,24,29</sup>.

En Chile, Oyonarte y cols. reportaron 15%, con una mortalidad intrahospitalaria que va de 11,4% a 25,6% en pacientes operados dependiendo de la válvula afectada<sup>12</sup>. Cruz reporta una mortalidad intrahospitalaria de 19,4% en pacientes con EI operados y no operados<sup>18</sup>. Estos resultados son similares a los encontrados en este estudio, con una mortalidad intrahospitalaria de 21%.

En cuanto a sobrevida a largo plazo en nuestro estudio, solo incluimos pacientes operados y si se excluyen los pacientes que fallecieron en el intrahospitalario, resulta una sobrevida a 10 años de 60%. A nivel nacional, se encontró el reporte de Oyonarte y cols.<sup>12</sup>, el cual evaluó sobrevida a 10 años con un valor de 48,6%, pero este incluyó tanto a pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos.

Existen pocos reportes que evalúen sobrevida a 10 años y la mayoría de estos incluye al total de pacientes con EI, no solo pacientes operados. En

un estudio hecho en Francia por Aksoy y cols., y uno en Australia por Bannon y cols., se encontró una mortalidad cercana a 30% a 5 años de la cirugía<sup>30,31</sup>. En cuanto sobrevida a largo plazo, en el estudio de Frédérique Jault y cols.<sup>32</sup>, se reporta una sobrevida de 71% a 9 años (excluyendo a los pacientes que fallecieron en el período intrahospitalario). En otros reportes a largo plazo, pero que incluyen pacientes que recibieron tratamiento médico además de quirúrgico, se encontraron valores, de sobrevida a 10 años de 63, y 70%<sup>23,28</sup>.

Las causas de muerte encontradas son similares a lo reportado en la literatura<sup>32</sup>, sin embargo, llama la atención dentro de los resultados de este estudio la alta mortalidad por ACV hemorrágico. Descontando los 21 pacientes que fallecieron en el intrahospitalario y los 9 pacientes que se les hizo un recambio valvular biológico y, por lo tanto, no quedaron con terapia anticoagulante oral (TACO) a permanencia, resultando en 73 pacientes que debieron recibir TACO al alta, de los cuales 6 (8%) fallecieron antes de 10 años por esta causa, siendo que en otros estudios se han encontrado valores cercanos a 0,3% anual<sup>33</sup>. Si bien no era un objetivo de este estudio nos pareció importante destacar esta causa y considerar aspectos para mejorar la adherencia y control del TACO.

Este trabajo es una revisión retrospectiva de un grupo de pacientes, sin comparación con otros grupos, con el objetivo de describir una población, por lo que sus limitaciones se corresponden con las de un estudio observacional tipo descriptivo, dentro de esto destaca el alto número de cultivos sin resultados disponibles. Además, existió una pequeña pérdida de datos debido a registros incompletos.

Finalmente, podemos concluir que en nuestro medio la EI severa de tratamiento quirúrgico sigue teniendo una alta mortalidad. La evolución clínica y los microorganismos más frecuentemente identificados son similares a los reportados en la literatura.

## Referencias

1. Krajcinovic V IS, Gezman P, Barsic B. Association Between Cardiac Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Sepsis and Septic Shock. *Schok* 2018; 49 (5): 536-42.
2. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22 (3): 336-45.
3. Fernández-Hidalgo N, Ferrería-González I, Marsal JR, Ribera A, Aznar ML, de Alarcón A, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (10): 1102 e7-e15.
4. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 35-44.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, 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 (19): 2369-413.
6. Kiefer TPL, Tribouilloy C, Cortés C, Casillo R, Chu V, Delahaye F, et al. Association Between Valvular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA* 2011; 23; 306 (20): 2239-47.
7. Chatterjee S, Sardar P. Early surgery reduces mortality in patients with infective endocarditis: insight from a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3): 3094-7.
8. Saito MPC, Valle A, Castañeda E. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa en un hospital general: Indicaciones y morbimortalidad. *Rev Med Hered* 2014; 25: 135-41.
9. Eusse MA, Vélez L, Bucheli V, Dallos C, Flores G, Herrera AM, Franco S. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa. *Rev Colomb Cardiol* 2014; 21 (1): 52-7.
10. Varela Barca L, López-Menéndez J, Navas Elorza E, Moya Mur JL, Centella Hernández T, Redondo Palacios A, et al. Long-term prognosis after surgery for infective endocarditis: Distinction between predictors of early and late survival. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018.
11. Jordal S, Kittang BR, Salminen PR, Eide GE, Kommedal O, Wendelbo O, et al. Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50 (10): 757-63.
12. Oyonarte MRM, Braun S, Rojo P, Jara JL, Cereceda M, et al. Endocarditis infecciosa: características clínicas, complicaciones y mortalidad en 506 pacientes y factores pronósticos de sobrevida a 10 años (1998-2008). Estudio cooperativo nacional en endocarditis infecciosa en Chile

- (ECNEI-2). *Rev Med Chile* [Internet] 2012; 140 (12): 1517-28.
13. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandao TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection* 2016; 44 (4): 459-66.
  14. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. The Association Between Surgical Indications, Operative Risk and Clinical Outcome in Infective Endocarditis A Prospective Study From the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2014.
  15. Hermida Ameijeiras A, López Rodríguez R, Rodríguez Framil M, Lado Lado F. Estudio retrospectivo de la endocarditis infecciosa en diferentes grupos de riesgo. *Rev Med Chile* 2007; 135: 11-16.
  16. Stockins VNB, Paredes A, Castillo C, Troncoso A. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con endocarditis infecciosa, período 2003-2010 en el hospital de Temuco, Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1304-11.
  17. Braun S, Escalona A, Chamorro G, Corbalán R, Pérez C, Labarca J, et al. Endocarditis infecciosa: análisis de 261 casos y resultados del tratamiento con un enfoque multidisciplinario. *Rev Med Chile* 2000; 128 (7): 708-20.
  18. Cruz PMJ, Migueles D. Endocarditis Infecciosa en Hospital de Talca, período 1998-2015. *Rev Chil Cardiol* 2018;37: 26-31.
  19. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007; 115 (13): 1721-8.
  20. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89 (3): 258-62.
  21. Koegelenberg CF, Doubell AF, Orth H, Reuter H. Infective endocarditis in the Western Cape Province of South Africa: a three-year prospective study. *QJM* 2003; 96 (3): 217-25.
  22. Mirabel M, Andre R, Barsoum Mikhail P, Colboc H, Lacassin F, Noel B, et al. Infective endocarditis in the Pacific: clinical characteristics, treatment and long-term outcomes. *Open Heart* 2015; 2 (1): e000183.
  23. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000; 83 (5): 525-30.
  24. Patrat-Delon S, Rouxel A, Gacouin A, Revest M, Flecher E, Fouquet O, et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49 (3): 944-51.
  25. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (3): 267-76.
  26. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, 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 (23): e394-434.
  27. Flores P, González N, Betancourt P, Berho J, Astudillo C, García C, et al. Endocarditis Infecciosa: caracterización clínica de la enfermedad. Revisión de casos de los últimos 5 años. *Rev Chil Cardiol* 2017; 36: 34-40.
  28. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121 (9): 1141-52.
  29. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016; 102 (12): 950-7.
  30. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (3): 364-72.
  31. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, Brown C, Kritharides L. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2 (5): 469-74.
  32. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 (6): 1737-41.
  33. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. [Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (12): 1226-32.