

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIII - BOLI INFECȚIOASE

BUDEA MELANIA CAMELIA



TEZĂ DE DOCTORAT

**MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC
CORELAT CU CARACTERISTICILE CLINICE ALE
ENDOCARDITEI LA PACIENȚII VÂRSTNICI**

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. IOSIF MARINCU

Timisoara
2023

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	I
LISTĂ DE ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	I
LISTA DE FIGURI	I
LISTA TABLOURILOR	I
RECUNOAȘTERI	I
INTRODUCERE	I
PARTEA GENERALĂ	1
CAPITOLUL 1. EPIDEMIOLOGIA ENDOCARDITEI INFECȚIOASE	1
CAPITOLUL 2. FACTORII DE RISC ÎN ENDOCARDITĂ	10
CAPITOLUL 3. AGENȚI PATOGENI IMPLICAȚI ÎN ENDOCARDITĂ	16
CAPITOLUL 4. ASPECTE CLINICE ALE ENDOCARDITEI	22
CAPITOLUL 5. ASPECTE PARACLINICE ALE ENDOCARDITEI	29
CAPITOLUL 6. TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ÎN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ	34
PARTEA SPECIALĂ	37
I. CAPITOLUL 1. MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC ÎN RAPORT CU CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR VÂRSTNICI CU ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ	37
I.1 MOTIVAȚIA PENTRU REALIZAREA STUDIULUI	37
I.2 OBIECTIVELE STUDIULUI	39
I.3 MATERIALE ȘI METODE	41
I.3.1 DESIGNUL STUDIULUI	41
I.3.2 CRITERII DE INCLUDERE ȘI VARIABILELE STUDIULUI	41
I.3.3 ANALIZA STATISTICĂ	42
I.4 REZULTATE	42
I.4.1 CARACTERISTICI ALE EȘANTIONULUI	42
I.4.2 CARACTERISTICI ALE ENDOCARDITEI	43
I.4.3 IDENTIFICAREA MICROBIANĂ, MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC	45
I.4.4 ANALIZA FACTORILOR DE RISC	47
I.5 DISCUȚII	48
I.5.1 ANALIZA LITERATURII DE SPECIALITATE	48
I.5.2. LIMITĂRI ALE STUDIULUI ACTUAL	58
I.6 CONCLUZII	59
II. CAPITOLUL 2. EVALUAREA REZISTENȚEI ANTIMICROBIENE ÎN ENDOCARDITELE INFECȚIOASE GRAM-NEGATIVE ȘI GRAM-POZITIVE	62
II.1 MOTIVAȚIA PENTRU REALIZAREA STUDIULUI	62
II.2 OBIECTIVELE STUDIULUI	64
II.3 MATERIALE ȘI METODE	65
II.3.1 DESIGNUL STUDIULUI	65
II.3.2 CRITERII DE ELIGIBILITATE ȘI VARIABILELE STUDIAȚE	66
II.3.2 DETECȚIA MICROBIANĂ ȘI REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE	68
II.3.3.3 ANALIZA STATISTICĂ	69
II.4 REZULTATE	70
II.4.1 CARACTERISTICILE PACIENȚILOR	70
II.4.2. COMPARAREA CARACTERISTIICILOR INFECȚIEI	71
II.4.3 IDENTIFICAREA MICROBIANĂ ȘI GESTIONAREA BOLILOR	73
II.4.4.4 ANALIZA RISCURILOR	75
II.5 DISCUȚII	79
II.5.1 DISCUȚIA LITERATURII STUDIAȚE	79
II.5.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	86
II.6 CONCLUZII	87
III. CAPITOLUL 3. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI FACTORII DE RISC AI ENDOCARDITEI INFECȚIOASE LA VÂRSTNICI	90
III.1 MOTIVAȚIA PENTRU REALIZAREA STUDIULUI	90
III.2 OBIECTIVELE STUDIULUI	90
III.3 MATERIALE ȘI METODE	93
III.3.1 PROTOCOLUL STUDIULUI	93
III.3.2. COLECTAREA DATELOR	94
III.4 REZULTATE	96
III.4.1 CARACTERISTICI ALE STUDIILOR	96
III.4.2 CARACTERISTICI CLINICE ȘI FACTORI DE RISC	97
III.5 DISCUȚII	100
III.5.1 ANALIZA LITERATURII DE SPECIALITATE	100
III.5.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	103
III.6 CONCLUZII	104

IV. CONCLUZII FINALE ȘI DIRECȚII VIITOARE	107
V. BIBLIOGRAFIE	111

CAPITOLUL 1. MANAGEMENTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC ÎN RAPORT CU CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR VÂRSTNICI CU ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ

CONTEXT

Cercetările indică faptul că creșterea proporțională a prevalenței IE a fost cea mai mare în rândul populației în vârstă de 65 de ani sau mai mult. S-a demonstrat că riscul de endocardită pentru persoanele în vârstă este de aproape cinci ori mai mare decât cel al populației generale. Frecvența ridicată a bolilor degenerative ale valvelor nedetectate și utilizarea din ce în ce mai frecventă a procedurilor invazive și a dispozitivelor medicale implantate pot fi exemple de astfel de motive, care pot afecta, de asemenea, prognosticul persoanelor în vârstă cu EI. Mai multe proceduri necesită profilaxie antibiotică pentru pacienții cu EI cu risc ridicat de endocardită infecțioasă, inclusiv procedurile maxilo-faciale și procedurile invazive non-dentare ale tractului gastrointestinal superior și inferior, procedurile genito-urinare și ginecologice, precum și cele ale tractului respirator superior și inferior, inclusiv procedurile ORL și bronhoscopia. Primul obiectiv al acestui studiu este de a observa caracteristicile pacienților cu vârsta de peste 65 de ani afectați de endocardită infecțioasă, concentrându-se în special pe tratamentele antibiotice și antifungice administrate acestei populații. Al doilea obiectiv al acestui studiu este de a determina frecvența rezistenței la tratament și a complicațiilor la pacienții mai în vârstă cu endocardită infecțioasă, în comparație cu omologii lor mai tineri. Al treilea obiectiv al acestui studiu este de a compara ratele de mortalitate ale pacienților cu vârsta de peste 65 de ani cu endocardită infecțioasă cu cele ale pacienților mai tineri de 65 de ani, cu accent pe impactul tratamentelor antibiotice și antifungice.

REZULTATE

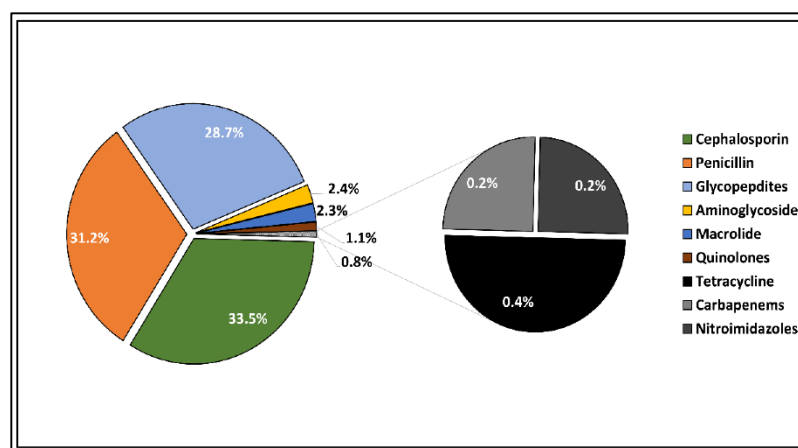
Un total de 78 de cazuri de endocardită infecțioasă au fost descoperite la adulții cu vârsta mai mică de 65 de ani și 131 la vârstnici, cu o vârstă medie de 59,6 ani în primul grup și de 67,5 ani în cel de-al doilea (p -valoare $< 0,001$). Majoritatea pacienților au fost de sex masculin - 55,1% în rândul celor mai tineri de 65 de ani și 51,8% în grupul vârstnicilor. S-a observat că 55,1% din întreaga cohortă de pacienți erau supraponderali ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$). Studiul privind tutunul și alcoolul a determinat că aproximativ 30% din toți pacienții erau fumători și 4% obișnuiau să consume alcool zilnic. Comorbiditățile au implicat sistemul cardiovascular la mai mult de 40% din cohortă, urmat de bolile digestive și metabolice, fără diferențe semnificative între grupuri.

Timpul mediu de la debutul simptomelor până la tratament a fost de aproximativ trei zile la pacienții mai tineri și de două zile la pacienții mai în vârstă. La examenul ecografic, s-a observat că aproximativ 80% din toți pacienții prezentau vegetații și aproape 20% dintre ei aveau prezența unui abces cardiac. În total, 140 de pacienți au avut endocardită pe valve native și 69 de pacienți au avut endocardită pe valve protetice, cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de studiu (valoare $p = 0,040$). Cea mai frecventă valvă implicată a fost valva mitrală - a fost implicată la aproximativ 45% din totalul pacienților. Cele mai multe infecții au avut o cauză vasculară, urmată de procedurile dentare, maxilo-faciale și ORL. A treia cea mai frecventă cauză de infecție a fost o sursă gastrointestinală.

Etiologia, procedurile și intervențiile pacienților cu endocardită infecțioasă au arătat că un total de 57,3% dintre pacienții cu vârsta de peste 65 de ani au necesitat o intervenție chirurgicală a valvei implicate, comparativ cu 42,3% dintre pacienții mai tineri ($p = 0,036$), în timp ce pacienții mai tineri au fost semnificativ mai predispuși să fie trimiși pentru repararea valvei în locul înlocuirii valvei (36,4% vs. 24,0%, $p = 0,044$). Cea mai frecventă complicație a EI a fost sepsisul sistemic (48,1% dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani vs. 30,8% în grupul mai tânăr, $p = 0,014$). S-a observat o proporție semnificativ mai mare de pacienți vârstnici care prezentau semne de insuficiență cardiacă la internare (51,9% vs. 32,1%, $p = 0,005$).

Severitatea regurgitării valvulare a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în grupul vârstnicilor, unde 45,0% au prezentat o regurgitare moderată, comparativ cu 28,2% la pacienții mai tineri (valoare $p = 0,010$). Suplimentarea cu oxigen a fost necesară la o proporție semnificativ mai mare de pacienți vârstnici (65,6%), în timp ce 60,3% au fost internați în unitatea de terapie intensivă în timpul spitalizării. Durata spitalizării la terapie intensivă a fost semnificativ mai mare la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani (7,7 zile față de 5,9 zile de spitalizare la terapie intensivă, $p < 0,001$). În cele din urmă, rata mortalității a fost semnificativ mai mare la populația vârstnică (40,5% vs. 26,9%, $p = 0,047$).

Diagnosticul etiologic al endocarditei a fost pus prin cultură convențională în aproximativ 60% din cazuri, urmat de 25% care au implicat teste PCR, în timp ce restul de 15% dintre pacienți au fost testați atât prin cultură, cât și prin PCR. S-a observat că 85% din cazuri au avut o origine bacteriană, iar restul de 15% au fost cazuri de endocardită fungică. Cea mai frecventă bacterie implicată a fost *Staphylococcus aureus*, urmată de *Streptococcus* spp. într-un total de peste 50% din totalul pacienților. Alte bacterii implicate au fost CoNs și *Enterococcus faecalis*. Un total de 19 pacienți au avut endocardită candidoasă, iar *Aspergillus* a fost identificat la 9 dintre ei. A existat o diferență semnificativă în ceea ce privește complicațiile severe ale tratamentului: 17,6% dintre pacienții vârstnici au fost afectați, comparativ cu 7,7% dintre pacienții mai tineri (valoare $p = 0,046$). Cele mai frecvent utilizate antibiotice au fost cefalosporinele (în 33,5% din cazuri), urmate de penicilină (în 31,2%) și de glicopeptide (în 28,7%). Fluconazolul a fost opțiunea de tratament inițial pentru endocardita fungică în 24,9% din cazuri.



Imaginea 1 - Distribuția antibioticelor utilizate pentru pacienții cu endocardită.

S-a observat că pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani au fost mai predispuși să dezvolte efecte secundare ale medicamentelor antibiotice, cum ar fi nefrotoxicitatea: 13,7% dintre vârstnici au fost afectați, comparativ cu 5,1% dintre cei mai tineri de 65 de ani. În ceea ce privește efectul nefrotoxic la vârstnici, s-a observat că șase pacienți care au luat cefalosporine au avut ca efect secundar afectarea renală, urmați de cinci pacienți aflați sub tratament cu glicopeptide. Cea mai frecventă cauză de nefrotoxicitate în rândul pacienților antifungici vârstnici a fost amfotericina B la patru pacienți, urmată de patru cazuri de leziuni renale la pacienții care au luat azoli și de insuficiența renală indusă de caspofungină la trei pacienți. Alte reacții adverse semnificative în rândul vârstnicilor au fost enterocolita, afectarea ficatului, delirul și căderile, primul fiind cel mai frecvent efect secundar în ambele grupuri de studiu, deși într-o proporție semnificativ mai mare în grupul vârstnicilor (29,0% vs. 14,1%, valoare $p = 0,013$). Cele mai frecvente cauze de enterocolită la vârstnici au fost penicilina și cefalosporinele. În mod similar, antifungicele au cauzat o proporție semnificativ mai mare de căderi și delir în rândul vârstnicilor (20,6% vs. 0,0%, $p = 0,037$). Analiza factorilor de risc prezentată în tabelul 3 a identificat, cu ajutorul analizei de regresie logistică multiplă, că insuficiența cardiacă la internare, apariția șocului septic, nefrotoxicitatea tratamentului,

complicațiile severe ale tratamentului și rezistența la antibiotice au fost factori de risc independenți semnificativi pentru mortalitate atât la pacienții mai tineri, cât și la cei mai în vârstă, deși raportul de probabilitate (OR) a fost mai mare la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

Tabelul 3. Identificarea factorilor de risc semnificativi pentru mortalitate la pacienții cu endocardită.

Factori de risc	<65 ani	P	>65 ani	P
Insuficiență cardiacă	3.15 (2.87-5.21)	0.001	4.07 (3.44-6.90)	0.001
Șoc septic	3.08 (2.66-6.09)	0.001	6.19 (4.15-8.28)	0.001
Nefrotoxicitate după terapia cu antibiotice	1.66 (1.07-2.34)	0.001	3.14 (2.36-4.03)	0.001
Complicații severe în urma tratamentului	3.39 (2.25-5.11)	0.001	4.65 (3.82-6.21)	0.001
Rezistența la antibiotice	2.61 (1.71-4.06)	0.001	3.24 (2.09-5.52)	0.001

CONCLUZII

Studiul arată că endocardita afectează în mod disproporționat pacienții mai în vârstă în comparație cu cei mai tineri. Endocardita cu valvă artificială și endocardita asociată cu terapia medicală și intervențiile vasculare sunt în creștere, indiferent de vârsta pacientului. Acest lucru evidențiază necesitatea unei mai mari conștientizări a factorilor de risc și a detectării precoce atât la pacienții mai tineri, cât și la cei mai în vârstă. În plus, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să ia în considerare acești factori atunci când tratează pacienții cu endocardită și atunci când efectuează proceduri invazive, în special la populația vârstnică, care poate fi mai susceptibilă la complicații.

Chirurgia maxilo-facială și procedurile ORL au fost identificate ca surse semnificative de infecție, adesea asociate cu *Streptococcus* spp. și vegetații extinse la ecografie. Acești factori au fost legați de un risc crescut de evenimente cardioembolice. Este interesant faptul că, în ciuda prezenței infecției, au fost observate frecvent și hemoculturi negative. Acest lucru evidențiază importanța abordărilor diagnostice cuprinzătoare, inclusiv a studiilor imagistice, pentru a identifica cu precizie organismul cauzal și a adapta tratamentul în consecință.

Studiul a arătat, de asemenea, că infecțiile cu *Staphylococcus aureus* au fost asociate cu vegetații mari și abcese intracardice, în special în cazul endocarditei inflamatorii cu valvă protetică. Infecțiile cauzate de *Staphylococcus aureus* au fost grave și au fost legate de rezultate slabe, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă și evenimentele embolice. În plus, s-a constatat că *Staphylococcus aureus* este legat de mortalitate. Pe de altă parte, infecțiile cu *Streptococcus* spp. au fost adesea exacerbate de vegetația densă și de accidentul vascular cerebral, în timp ce infecțiile cu *enterococcus* au fost mai frecvente la pacienții cu comorbidități multiple.

Analiza a constatat că o incidență mai mare a infecțiilor cu bacili gram-negativi a fost asociată cu o evoluție clinică severă la vârstnici, adesea exacerbată de șocul septic, în comparație cu pacienții mai tineri. Tratamentul antifungic a prezentat o toxicitate mai mare decât antibioticele utilizate în populația studiată, deși severitatea infecției și ratele de mortalitate au fost mai mari la pacienții cu infecții fungice. Aceste constatări evidențiază importanța luării în considerare a vârstei pacientului, a comorbidităților și a organismului cauzal atunci când se selectează strategiile de tratament pentru endocardită, precum și necesitatea unor cercetări suplimentare privind abordările optime de tratament pentru diferite populații de pacienți.

CAPITOLUL 2. EVALUAREA REZISTENȚEI ANTIMICROBIENE ÎN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ GRAM-NEGATIVĂ ȘI GRAM-POZITIVĂ

CONTEXT

Infecțiile cu streptococi Gram-pozitivi, stafilococi și enterococi reprezintă marea majoritate a cazurilor de EI, *Staphylococcus aureus* reprezentând singur aproximativ 30% din infecții. Alți colonizatori orofaringieni obișnuiți, cum ar fi organismele HACEK (specii de *Haemophilus*, specii de *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și specii de *Kingella*), care sunt, în cea mai mare parte, de clasificare Gram-negativă, reprezintă aproximativ 20% din toate infecțiile de endocardită. Etiologia care stă la baza IE poate fi considerată ca fiind endocardita valvulară protetică nosocomială sau comunitară precoce, dobândită în comunitate, în primele 60 de zile după o intervenție chirurgicală sau în urma unei angiografii recente, a unei hemodialize sau a unor proceduri chirurgicale extra-cardiace. *S. aureus* cauzează aproximativ 50% din toate EI nosocomiale, în timp ce stafilococii coagulazonegativi mai puțin patogeni provin în general din dispozitive intravasculare sau din valvele protetice recent implantate. Enterococii sunt implicați în aproximativ 15% din cazurile de EI nosocomiale și 20% din cazurile non-nosocomiale.

Infecțiile dobândite în comunitate au o probabilitate mai mare de apariție în prezența imunosupresiei, a consumului de droguri intravenoase, a unei danturi deficitare, a unei boli degenerative a valvelor și a unei boli reumatice a inimii. Utilizarea intravenoasă a medicamentelor, care reprezintă aproape 10% din cazurile de endocardită infecțioasă, implică inocularea frecventă cu flora cutanată, cum ar fi *S. aureus* și *S. epidermidis*, *S. aureus* manifestând o preferință pentru valvele tricuspide sănătoase, native. Aproximativ 20% din infecțiile dobândite în comunitate sunt cauzate de streptococi din grupul Viridans. Infecțiile cu organisme *Streptococcus gallolyticus* ar trebui să ridice în mod tradițional suspiciuni de cancer de colon. Având în vedere importanța înțelegerii modelelor de rezistență antimicrobiană în contextul IE, obiectivul principal al acestui studiu a fost de a observa și analiza aceste modele în rândul pacienților cu IE, stratificate în funcție de bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative. Cunoscând modelele de rezistență antimicrobiană, profesioniștii din domeniul sănătății pot lua decizii mai bine informate atunci când selectează strategii de tratament adecvate pentru pacienții cu EI.

Obiectivul secundar al studiului a fost de a descrie caracteristicile clinice ale pacienților cu EI, ținând cont de incidența scăzută a bolii. O înțelegere cuprinzătoare a caracteristicilor clinice ale pacienților cu EI este crucială pentru depistarea precoce, diagnosticarea și gestionarea eficientă a afecțiunii. Prin examinarea caracteristicilor clinice ale pacienților cu EI, studiul a urmărit să ofere profesioniștilor din domeniul sănătății informații valoroase care pot contribui la identificarea factorilor de risc și la informarea îngrijirii pacienților, îmbunătățind în cele din urmă rezultatele pacienților.

REZULTATE

Căutarea în bazele de date efectuată în perioada de studiu a identificat un total de 29 de pacienți diagnosticați cu monoinfecție de endocardită infecțioasă cauzată de o bacterie Gram-negativă și 142 de cazuri de monoinfecție de endocardită cu o bacterie Gram-pozitivă. Prin compararea celor două grupuri, cercetătorii au urmărit să identifice orice diferențe semnificative în ceea ce privește caracteristicile de fond și datele demografice ale pacienților care ar putea avea un impact asupra prezentării și gestionării bolii. În acest fel, studiul a urmărit să ofere o înțelegere mai cuprinzătoare a endocarditei infecțioase și a relației sale cu bacteria cauzală.

În urma analizei datelor, nu au fost observate diferențe semnificative între vârsta medie a participanților și sexul pacienților din ambele grupuri. Pacienții din grupul Gram-negativ au avut o vârstă medie de 62,6 ani, în timp ce cei din grupul Gram-pozitiv au avut o vârstă medie

de 60,9 ani. Cu toate acestea, a existat o diferență notabilă între cele două grupuri în ceea ce privește indicii de masă corporală (IMC) al participanților. În grupul Gram-negativ, 17,2% dintre pacienți erau subponderali, spre deosebire de doar 8,5% în grupul Gram-pozitiv.

Este important de remarcat faptul că această diferență în ceea ce privește IMC poate fi corelată cu alte caracteristici ale pacienților. De exemplu, un procent mai mare de pacienți cu endocardită infecțioasă Gram-negativă (37,9%) trăiau sub îngrijire instituțională, comparativ cu 11,3% dintre pacienții din grupul Gram-pozitiv. Această diferență semnificativă din punct de vedere statistic (valoare $p < 0,001$) sugerează că condițiile de viață și starea generală de sănătate a pacienților pot fi factori care contribuie la diferențele observate în ceea ce privește IMC între cele două grupuri. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora impactul potențial al acestor caracteristici ale pacienților asupra prezentării, gestionării și rezultatului endocarditei infecțioase.

Alte caracteristici au inclus comportamentul pacienților în ceea ce privește consumul de substanțe, o proporție semnificativ mai mare de pacienți din grupul Gram-pozitiv fiind fumători (36,6% vs. 17,2%, valoare $p = 0,043$). Comorbiditățile pacienților cu diferențe semnificative între grupuri au fost bolile cerebrovasculare, bolile renale cronice și igiena orală deficitară, toate acestea fiind mai frecvente în rândul celor cu EI Gram-negativă ($p < 0,05$). Studiul a constatat că nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește întârzierile de diagnosticare, debutul tratamentului empiric, prezența vegetațiilor și a absceselor cardiace între grupurile cu infecții Gram-negative și Gram-pozitive. Vegetațiile au fost documentate în dosarele pacienților pentru 65,5% dintre infecțiile Gram-negative și 73,2% dintre infecțiile Gram-pozitive (valoare $p = 0,399$). Această similitudine între cele două grupuri indică faptul că anumite caracteristici clinice ale endocarditei infecțioase pot să nu fie influențate în mod semnificativ de tipul de bacterie cauzală.

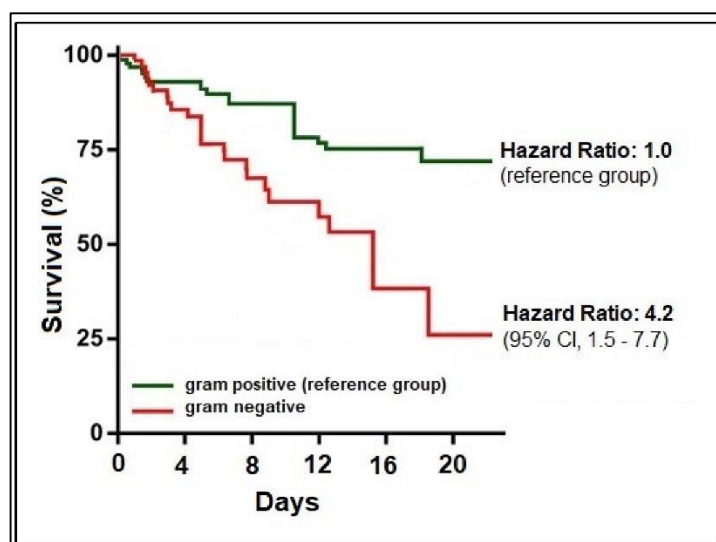
Cu toate acestea, a existat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește proporțiile de valvulopatii predispozante. În grupul Gram-negativ, 80,0% dintre pacienții cu endocardită infecțioasă au prezentat valvulopatie aortică, comparativ cu 64,7% dintre pacienții din grupul Gram-pozitiv cu valvulopatie mitrală (valoare $p = 0,034$). Este important de remarcat faptul că această diferență ar putea fi atribuită dimensiunii mici a eșantionului din grupul Gram-negativ. Cercetările ulterioare cu un eșantion mai mare ar putea oferi mai multe informații despre relația dintre valvulopatii și tipul de endocardită infecțioasă. O altă variabilă cheie examinată în cadrul studiului a fost etiologia infecțiilor. Cercetătorii au observat că un număr semnificativ mai mare de infecții Gram-negative au fost asociate cu utilizarea cateterelor venoase periferice și centrale (31,0% vs. 12,7%, valoare $p = 0,013$). În timp ce celelalte surse de infecție documentate în dosarele pacienților nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri, mulți pacienți cu endocardită infecțioasă cauzată de un agent patogen Gram-negativ au fost diagnosticați după ce au fost supuși unei intervenții chirurgicale maxilo-faciale sau unor proceduri dentare și ORL (17,2% și, respectiv, 15,5%).

Un număr semnificativ mai mic de pacienți cu endocardită Gram-negativă au prezentat febră (79,3% vs. 93,0%, valoare $p = 0,021$) și simptome constituționale de EI (62,1% vs. 80,3%, valoare $p = 0,033$). Cu toate acestea, afectarea neurologică a fost semnificativ mai frecventă în rândul celor cu EI Gram-negativă (44,8% vs. 26,1%, p -valoare = 0,042), deși nu putem exclude factorul de confuzie al unei prevalențe semnificativ mai mari a comorbidităților cerebrovasculare în rândul acestorași pacienți. Semnele cardiace de murmur nou-înființat nu au fost semnificativ diferite și nu a existat nicio diferență în ceea ce privește anomaliile EKG. Cu toate acestea, regurgitarea valvulară a fost mai severă în rândul celor cu EI Gram-negativ, corelată cu prezența semnelor de insuficiență cardiacă (48,3% vs. 31,7%, valoare $p = 0,044$). În urma severității regurgitării, ratele de admitere la terapie intensivă, de spitalizare la terapie intensivă și de mortalitate au fost semnificativ mai mari în rândul pacienților cu EI Gram-negativă.

În acest studiu, majoritatea infecțiilor au fost confirmate prin metode convenționale de cultură bacteriană, cu trei culturi obținute pentru fiecare pacient. Pentru cazurile cu rezultate negative ale culturilor, s-a utilizat testul PCR, în funcție de disponibilitatea acestuia. Nu au fost

observate diferențe între cele două grupuri de studiu în ceea ce privește metodele de identificare bacteriană sau rezultatele fals-negative ale testelor. Această consecvență a metodelor de diagnosticare a contribuit la asigurarea faptului că comparațiile între grupurile Gram-negativ și Gram-pozitiv au fost cât se poate de precise și fiabile. În plus, nu s-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri de studiu în ceea ce privește proporția de efecte secundare ale antibioticelor și complicații severe ale tratamentului. Rezistența la cel puțin un antibiotic a fost identificată la 82,7% dintre pacienții cu endocardită infecțioasă din grupul Gram-negativ și la 71,1% dintre pacienții din grupul Gram-pozitiv. Distribuția rezistenței antimicrobiene în infecțiile Gram-negative și Gram-pozitive nu a prezentat, de asemenea, nicio diferență semnificativă. În rândul pacienților cu endocardită infecțioasă, 37,9% în grupul Gram-negativ și 28,2% în grupul Gram-pozitiv au prezentat rezistență la trei sau mai multe antimicrobiene.

Agentul patogen Gram-pozitiv cel mai frecvent implicat în cazurile de endocardită infecțioasă a fost *Staphylococcus aureus*, reprezentând 39% din toate cazurile. Acesta a fost urmat de *Enterococcus* spp. în 23% dintre pacienți și de stafilococi coagulazo-negativi în 13% dintre pacienți. Aceste constatări evidențiază importanța înțelegerii distribuției agenților patogeni cauzali pentru a adapta tratamentele adecvate pentru pacienții cu endocardită infecțioasă. În rândul cazurilor de endocardită infecțioasă Gram-negativă, *Pseudomonas aeruginosa* a fost cel mai frecvent implicat agent patogen, reprezentând 31% din cazuri. Acesta a fost urmat de *Haemophilus influenzae* în 20% dintre pacienți și *Escherichia coli* în 15% dintre pacienți.

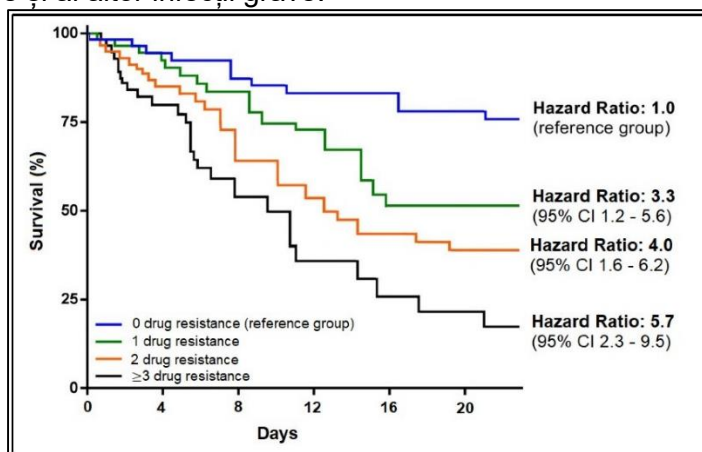


Imaginea 2 - Curba de probabilitate Kaplan-Meier pentru mortalitate în funcție de tipul de infecție.

Curba mortalității ilustrează diferențele dintre ratele de supraviețuire între grupurile de pacienți cu endocardită infecțioasă cauzată de agenți patogeni Gram-negativi și Gram-pozitivi. S-a constatat că raportul de risc pentru mortalitate a fost de 4,2 ori mai mare la pacienții cu endocardită infecțioasă cauzată de un agent patogen Gram-negativ în comparație cu grupul de referință al pacienților cu infecții Gram-pozitive (IC 95% = 1,5-7,7). Această constatare sugerează că agenții patogeni Gram-negativi pot reprezenta un risc mai mare pentru pacienții cu endocardită infecțioasă. Atunci când supraviețuirea a fost analizată în funcție de modelul de rezistență antimicrobiană, s-a observat că pacienții cu endocardită infecțioasă cu un agent patogen rezistent la un antibiotic specific au avut o probabilitate de 3,3 ori mai mare de deces. Acest lucru evidențiază importanța înțelegerii și abordării rezistenței antimicrobiene în tratamentul endocarditei infecțioase, deoarece aceasta poate avea un impact semnificativ asupra rezultatelor pacienților.

Pentru rezistența la două antimicrobiene, raportul de risc a crescut la 4,0 (IC 95% = 1,6-6,2), subliniind și mai mult efectul negativ pe care rezistența antimicrobiană îl poate avea

asupra supraviețuirii pacienților. Pe măsură ce a crescut numărul de antimicrobiene rezistente, a crescut și riscul de mortalitate pentru pacienții cu endocardită infecțioasă. Atunci când un agent patogen a fost rezistent la trei sau mai multe antibiotice, riscul de mortalitate a crescut și mai mult, ajungând de 5,7 ori mai mare decât cel al grupului de referință fără rezistență specifică la antibiotice (IC 95% = 2,3-9,5). Acest lucru subliniază necesitatea critică de a continua cercetarea în ceea ce privește noile antibiotice și strategiile de tratament alternative pentru a combate provocarea tot mai mare a rezistenței antimicrobiene în contextul endocarditei infecțioase și al altor infecții grave.



Imaginea 3 - Curba de probabilitate Kaplan-Meier pentru mortalitate în funcție de rezistența antimicrobiană.

CONCLUZII

Endocardita infecțioasă cauzată de bacterii Gram-negative a dus la o rată de mortalitate mai mare decât IE Gram-pozitivă în populația studiată. Această constatare semnificativă evidențiază necesitatea de a acorda mai multă atenție riscurilor și complicațiilor potențiale asociate cu infecțiile Gram-negative. Cu toate acestea, este esențial să se ia în considerare limitările studiului, cum ar fi dimensiunea redusă a eșantionului de cazuri de IE Gram-negativă, care ar putea avea un impact asupra generalizării rezultatelor.

În plus, rezultatele ar trebui ajustate pentru a ține cont de potențiali factori de distorsiune, deoarece pacienții cu infecții Gram-negative au avut o proporție mai mare de comorbidități și factori predispozanți, cum ar fi reședința instituțională și subponderabilitatea. Acești factori pot contribui la diferențele observate în ceea ce privește rezultatele între infecțiile Gram-negative și cele Gram-pozitive, iar înțelegerea impactului lor este crucială pentru dezvoltarea unor strategii de prevenire și intervenție specifice.

Deși gravitatea IE a fost considerabil mai mare în cazul în care au fost implicați agenți patogeni Gram-negativi, cu rezultate mai slabe, mai multe internări în terapie intensivă și o rată mai mare a mortalității, modelul de rezistență între bacteriile Gram-negative și Gram-pozitive nu a fost semnificativ diferit. Această constatare sugerează că diferențele în ceea ce privește rezultatele ar putea fi determinate de alți factori decât rezistența la antibiotice, cum ar fi virulența bacteriană sau condițiile de sănătate ale pacienților.

O altă constatare importantă este că multe bacterii asociate cu IE par a fi foarte rezistente, indiferent de categoria lor. Prevalența ridicată a rezistenței la antibiotice în rândul acestor agenți patogeni este o tendință îngrijorătoare, deoarece poate duce la creșterea ratelor de morbiditate și mortalitate dacă nu se dezvoltă tratamente alternative.

Deoarece structura populației se schimbă și un număr tot mai mare de pacienți vârstnici se întorc la îngrijire instituțională, se pare că subponderalitatea, dentiția și igiena orală precară îi predispun la EI Gram-negativ, asociate cu un prognostic mai slab. Recunoașterea acestor factori de risc poate ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să identifice și să gestioneze mai bine pacienții care prezintă un risc mai mare de a dezvolta infecții severe cu agenți patogeni Gram-negativi.

Pentru a analiza dezvoltarea agenților patogeni implicați în endocardita infecțioasă și pentru a examina modelul de rezistență al acestor bacterii, sunt necesare studii epidemiologice suplimentare pe o perioadă mai lungă de timp. Aceste cercetări în curs de desfășurare vor fi esențiale pentru a înțelege peisajul în evoluție al endocarditei infecțioase și amenințarea tot mai mare a rezistenței la antibiotice. În cele din urmă, aceasta va contribui la dezvoltarea de noi strategii de prevenire și tratament pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea asociate cu această afecțiune gravă.

CAPITOLUL 3. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI FACTORII DE RISC PENTRU ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ LA VÂRSTNICI

CONTEXT

Cei mai răspândiți factori de risc pentru IE la vârstnici sunt numărul crescut de comorbidități, numărul crescut de evenimente predispozante, cum ar fi intervențiile chirurgicale sau hemodializa, utilizarea de materiale protetice și procedurile dentare, precum și ratele crescute de infecții nosocomiale care, în general, cresc șansele de a dezvolta IE. Repercusiunile infecțiilor nosocomiale reprezintă o altă provocare, ceea ce duce la o incidență mai mare a organismelor rezistente la metilicilină în rândul persoanelor din această grupă de vârstă specifică. Deși studiile afirmă că intervențiile chirurgicale pot minimiza mortalitatea, atunci când vine vorba de grupa de vârstă înaintată, riscurile la care sunt expuse persoanele în vârstă în timpul intervențiilor chirurgicale pot menține ratele de mortalitate ridicate, în special pentru populația cu vârsta de peste 80 de ani. Complicațiile care pot apărea în urma tratamentului chirurgical pentru vârstnici sunt, de obicei, sepsisul, insuficiența renală, pneumonia și delirul postoperator. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală precoce rămâne asociată cu o mortalitate mai scăzută în spital. Intervenția chirurgicală este în continuare recomandată, în ciuda riscurilor pe care le implică, deoarece este în prezent singura metodă care poate înlocui cu succes valvele implicate și elimina infecția.

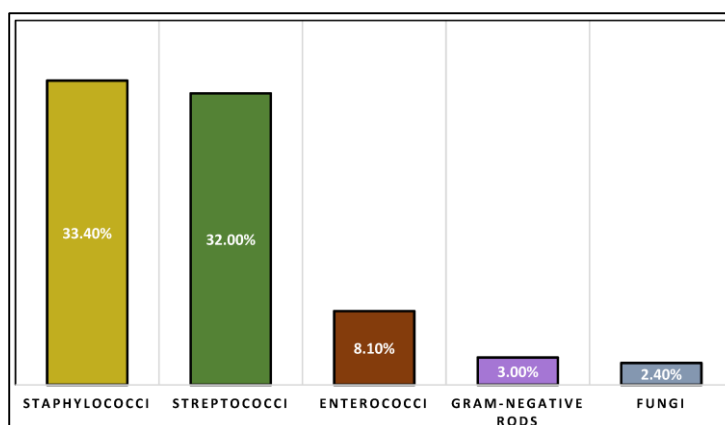
Deși la început IE a fost clasificată ca fiind acută, subacută sau cronică, a avut loc o schimbare în clasificarea sa, care se bazează acum pe mai mulți factori, cum ar fi sursa de achiziție sau trecutul individului, cum ar fi utilizatorii de droguri intravenoase sau persoanele în vârstă. O altă distincție se face, de asemenea, între IE dobândită în comunitate și IE asociată asistenței medicale, cum ar fi IE nosocomială, care a fost mai frecventă în ultimii ani pentru populația îmbătrânită, împreună cu comorbiditățile și infecțiile stafilococice. În ceea ce privește contextul individual, IE pare să aibă rezultate negative sporite pentru persoanele în vârstă și pentru populația tânără care este consumatoare de droguri intravenoase. Au existat multe revizuri care s-au axat pe prevalența și etiologia endocarditei infecțioase, dar au existat doar câteva care s-au concentrat pe grupul de vârstă specific care este cel mai vulnerabil, care include persoanele cu vârsta de peste 65 de ani. Endocardita infecțioasă are un prognostic slab pentru această populație specifică.

Primul obiectiv al acestui studiu este de a identifica caracteristicile clinice ale endocarditei infecțioase (EI) la adulții în vârstă. Al doilea obiectiv al acestui studiu este de a evalua factorii de risc care contribuie la rezultatele adverse la adulții în vârstă cu IE. Al treilea obiectiv al acestui studiu este de a explora metode de tratament eficiente pentru adulții în vârstă cu IE, în special pentru cei care nu pot fi supuși unei intervenții chirurgicale din cauza riscului crescut de complicații postoperatorii.

REZULTATE

Toate studiile incluse au fost observaționale; șapte au fost studii retrospective, în timp ce celelalte trei au fost studii prospective. Cele mai multe cercetări au fost efectuate în Europa, mai exact în România, Franța și Portugalia. Acestea au fost urmate de două studii efectuate în Statele Unite și de un studiu efectuat în Japonia. Articolele incluse au avut o gamă largă de ani de publicare, din 1998 până în 2022. Două studii au raportat doar vârsta grupată, și anume peste 65 de ani și, respectiv, peste 64 de ani. Pentru restul studiilor, vârsta medie a fost de aproximativ 70 de ani. Cu excepția unui studiu care nu a raportat prevalența de gen, toate celelalte studii au raportat o prevalență mai mare a bărbaților. În ceea ce privește natura infecției, jumătate dintre studii au avut o incidență mai mare a EI dobândite în comunitate, două dintre studii au raportat mai multe cazuri de EI asociate asistenței medicale, iar trei studii nu au descris sursa de infecție. În cadrul populației studiate, agenții patogeni stafilococici cauzali și speciile streptococice au avut cea mai mare prevalență. *S. aureus* și stafilococii coagulazo-negativi au fost tipurile de stafilococi care au fost descoperite cel mai frecvent, așa cum se arată în figura 2, unde 33,4 % dintre infecții au fost cauzate de *S. aureus* și, respectiv,

32,0 % au fost cauzate de specii streptococice. *S. bovis* și streptococii viridans au fost tipurile de streptococi care au fost găsite cel mai frecvent. Enterococii, bacteriile Gram-negative și agenții patogeni fungici s-au numărat printre celelalte categorii de agenți infecțioși care au fost analizate. Deși articolele incluse au fost destul de eterogene în ceea ce privește prevalența diferitelor tipuri de stafilococi și streptococi, studiile care au avut loc în ultimii ani au constatat o prevalență mai mare a stafilocociilor. Cu toate acestea, unele raportează o prevalență similară între cele două specii. În ceea ce privește comorbiditățile, fiecare studiu a inclus un număr substanțial de participanți cu diverse comorbidități. Afecțiunile legate de inimă și diabetul au fost cele mai frecvente, urmate de afecțiuni renale, afecțiuni pulmonare, cancer și afecțiuni hepatice. În ceea ce privește rezultatele nefavorabile, ratele de mortalitate au variat în medie de la 16 % la 42,1 % și au fost în mod constant ridicate în toate studiile. Informațiile clinice și rezultatele sunt prezentate în tabelul 2. Complicații precum insuficiența cardiacă acută, leziuni renale acute și sepsisul au fost observate la pacienții care au fost diagnosticați cu EI. În ceea ce privește diagnosticul, majoritatea studiilor s-au bazat pe ecocardiografia transtoracică (ETT) sau pe ecocardiografia transesofagiană (ETE), pe lângă hemoculturi. În timpul investigației, pacienții diagnosticați cu EI au fost evaluați cu ajutorul unei versiuni modificate a criteriilor Duke. Criteriile principale au inclus detectarea a două hemoculturi pozitive cu organisme compatibile cu IE și confirmarea leziunilor endocardice identificate prin ecocardiografie. Alte criterii minore, cum ar fi comorbiditățile sau alți factori de risc, au fost, de asemenea, incluse în listă. Pacienții descriși în aceste studii au prezentat o serie de simptome, cum ar fi febră, suflu cardiac, anemie sau alte simptome sistemice, cum ar fi pierderea în greutate sau anorexia.



Imaginea 4 - Distribuția agenților patogeni identificați .

Cu toate acestea, unii raportează o prevalență similară între cele două specii. Complicațiile cardiace, septicemia, problemele renale, problemele neurologice, creșterea vârstei și endocardita protetică au fost cei mai frecvenți factori de risc asociați cu o rată crescută a mortalității. După cum se poate observa, variabilele care au avut cel mai mare odds ratio de apariție au fost șocul septic, cu un OR de 20,26 (4,04-127,74) într-un studiu și 12 (6-24) în altul, și insuficiența cardiacă, OR = 4,80 (3,59-71,53) și insuficiența renală, OR = 4,8 (1,8-13,1) și, respectiv, HR = 8,68 (2,32-32,4). În plus față de cele mai frecvente cauze, unele studii au constatat că bolile metabolice, problemele vasculare, rezistența la antibiotice și absența intervenției chirurgicale au fost semnificative din punct de vedere statistic ca factori de risc pentru deces.

Dintre factorii de protecție identificați în studiile incluse, s-a constatat că o consultație și o intervenție chirurgicală timpurie au ajustat rata de deces la o incidență scăzută. Fiecare studiu de cercetare a constatat că persoanele în vârstă au fost mai susceptibile de a avea rezultate slabe în comparație cu grupul mai tânăr. IE nativă a fost constatată mai frecvent decât IE protetică. În cadrul cercetărilor care au implicat intervenții chirurgicale, tipurile de intervenții chirurgicale care au fost efectuate au fost înlocuirea valvei aortice, înlocuirea valvei

mitrale, înlocuirea ambelor valve și repararea valvei mitrale. În ceea ce privește alte tipuri de tratament, cum ar fi utilizarea de antibiotice, s-a raportat că intervenția chirurgicală rămâne cea mai bună opțiune de tratament. Cu toate acestea, în cazurile în care pacientul prezintă un risc ridicat de mortalitate din cauza intervenției chirurgicale, va fi preferat tratamentul medical.

Tabelul 2. Factorii predictivi ai mortalității.

Factori de risc	Dimensiunea riscului	Interval de încredere	P
Patologie cardiacă preexistentă	4.12	1.53-71.53	0.001
Șoc septic	10.61	2.50-102.74	0.001
Boala cronică de rinichi	4.58	1.23-32.40	0.001
Bătrânețe	4.54	1.01-46.17	0.001
Patologie neurologică	3.30	1.10-12.30	0.001
Existența valvelor protetice	3.42	1.47-12.69	0.001

CONCLUZII

Pacienții vârstnici par a fi cei mai afectați de EI, deoarece vârsta înaintată este un factor de risc semnificativ care contribuie la rezultate adverse, printre alte complicații cu care se confruntă. Populația îmbătrânită este mai sensibilă la infecții și are o prevalență mai mare a comorbidităților, ceea ce face ca managementul IE în acest grup demografic să fie deosebit de dificil. Pe măsură ce speranța de viață continuă să crească, este esențial să înțelegem și să abordăm nevoile unice ale pacienților vârstnici cu EI.

Acești factori fac din IE o afecțiune care necesită asistență medicală imediată. Diagnosticul și intervenția în timp util sunt esențiale pentru a îmbunătăți prognosticul și a reduce complicațiile asociate cu IE la pacienții vârstnici. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie vigilenți în identificarea semnelor și simptomelor de EI, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, pentru a asigura cele mai bune rezultate posibile.

Chiar dacă IE a fost cercetată pentru o perioadă considerabilă de timp, incidența mortalității este încă foarte mare, în special în rândul populației mai sensibile, care include persoanele în vârstă. Acest lucru evidențiază necesitatea de a continua cercetarea și inovarea în ceea ce privește prevenirea, diagnosticarea și tratamentul IE. O mai bună înțelegere a factorilor care contribuie la rata ridicată a mortalității poate ajuta la orientarea dezvoltării unor intervenții specifice pentru a reduce povara bolii în rândul populațiilor vulnerabile.

Având în vedere că majoritatea pacienților vârstnici cu EI suferă de complicații semnificative și nu pot fi supuși unei intervenții chirurgicale din cauza riscului crescut de complicații după procedură, este imperios necesar să se investigheze metode de tratament eficiente. Abordările terapeutice alternative, cum ar fi intervențiile mai puțin invazive sau noile terapii medicamentoase, pot oferi opțiuni promițătoare pentru pacienții vârstnici care nu sunt candidați potriviți pentru intervenții chirurgicale.

În plus, măsurile preventive care vizează factorii de risc modificabili pentru EI, cum ar fi îmbunătățirea igienei orale și utilizarea adecvată a antibioticelor profilactice, pot juca un rol esențial în reducerea incidenței bolii la pacienții vârstnici. Punând accentul pe prevenție, profesioniștii din domeniul sănătății pot contribui la protejarea populațiilor vulnerabile de consecințele potențial devastatoare ale IE.

În concluzie, abordarea provocărilor unice asociate cu IE la pacienții vârstnici necesită o abordare cuprinzătoare care să cuprindă prevenirea, diagnosticarea precoce și strategii de tratament eficiente. Cercetarea continuă în acest domeniu este esențială pentru a reduce povara IE la această populație în creștere și pentru a îmbunătăți calitatea generală a vieții adulților în vârstă.

