

Endocarditis infecciosa en pacientes con hepatopatía crónica: valoración clínica y pronóstica

Leopoldo Pérez de Isla, José Luis Zamorano, Carlos Almería, José Luis Rodrigo, Itziar Piedra, Adalía Aubele, Luis Mataix, Dionisio Herrera y Carlos Macaya

Laboratorio de Ecocardiografía. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción y objetivos. La enfermedad hepática crónica produce un aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas y, específicamente, endocarditis infecciosa. Nuestro objetivo fue evaluar el espectro microbiológico, las peculiaridades clínicas y el pronóstico de los pacientes hepatópatas con endocarditis infecciosa.

Pacientes y método. Un total de 174 pacientes consecutivos ingresados en nuestro hospital con el diagnóstico de endocarditis infecciosa fueron evaluados y seguidos. De ellos, 30 habían sido diagnosticados previamente de hepatopatía crónica.

Resultados. Los pacientes con hepatopatía crónica fueron más jóvenes (36 ± 11 frente a 54 ± 18 años; $p < 0,01$), presentaron mayor frecuencia de uso de drogas por vía parenteral (73 frente a 16%; $p < 0,01$), infección por el VIH (47 frente a 10%; $p < 0,01$), afección de las válvulas derechas, esplenomegalia e infección por *Staphylococcus aureus*, mientras que era más raro el desarrollo de insuficiencia cardíaca (7 frente a 34%; $p = 0,003$). Fueron intervenidos el 30% de los pacientes con una hepatopatía y el 51% de los que no la presentaban. El 40% de los pacientes hepatópatas y el 31% de los no hepatópatas fallecieron durante el seguimiento. Una vez ajustado por la edad y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, se observó que la presencia de hepatopatía incrementaba de forma independiente en aproximadamente dos veces y media la mortalidad ($RR = 2,45$; $p = 0,015$).

Conclusiones. La endocarditis infecciosa presenta una serie de características diferenciales en pacientes con hepatopatía crónica. La presencia de hepatopatía crónica condiciona un empeoramiento del pronóstico vital, por lo que estos pacientes deben ser considerados de alto riesgo.

Palabras clave: Cirugía. Complicaciones. Endocardio. Endocarditis. Estudios de seguimiento.

Infective Endocarditis in Patients With Chronic Liver Disease: Clinical and Prognostic Assessment

Introduction and objectives. Chronic liver disease increases the susceptibility to bacterial infections and infective endocarditis. Our aim was to determine the clinical and microbiological features and the prognosis in patients with chronic liver disease who also had infective endocarditis.

Patients and method. One hundred and seventy-four consecutive inpatients at our institution were recruited and followed. Thirty of them had chronic liver disease. Clinical, microbiological and echocardiographic variables were analyzed and, in some cases, histological variables were also recorded.

Results. Patients with chronic liver disease were younger (36 ± 11 vs 54 ± 18 years; $p < 0.01$) and had a larger proportion of intravenous drug users (73 vs 16%; $p < 0.01$), HIV infection (47 vs 10%; $p < 0.01$), right valve involvement and spleen enlargement, but heart failure appeared less often (7 vs 34%; $p = 0.003$). Thirty percent of the patients with and 51% of patients without chronic liver disease underwent surgery for infective endocarditis. Total mortality among patients with and without chronic liver disease was 40% and 31%, respectively. After adjustment for age and for the incidence of congestive heart failure, chronic liver disease doubled mid-term mortality with a $RR = 2.45$ ($p = 0.015$).

Conclusions. Chronic liver disease has a significant impact on the prognosis in patients with infective endocarditis, and these patients should therefore be considered a high risk group.

Key words: Surgery. Complications. Endocardium. Endocarditis. Follow-up studies.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J. L. Zamorano.
Laboratorio de Ecocardiografía. Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jlzamorano@navegalia.com

Recibido el 5 de diciembre de 2002.

Aceptado para su publicación el 28 de abril de 2003.

INTRODUCCIÓN

La presencia de una enfermedad hepática crónica determina un aumento en la susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas¹ y, concretamente, los pacientes con enfermedad hepática son más propensos a desarrollar endocarditis infecciosa (EI)^{2,3} que los suje-

ABREVIATURAS

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.
 EI: endocarditis infecciosa.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tos que no padecen esta enfermedad. La endocarditis infecciosa es una entidad poco frecuente en los pacientes hepatópatas, y su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica debido a que las manifestaciones de la endocarditis pueden estar atenuadas por la coexistencia de un deterioro sistémico debido a la hepatopatía.

El motivo por el que se realizó este estudio fue el descubrimiento de que este grupo de pacientes no está bien reflejado en la literatura científica. Sólo se encuentran series reducidas de pacientes, poco homogéneas y con unos resultados muy dispares entre unas y otras^{4,5}. Por tanto, no están bien definidas las características clínicas ni evolutivas de los pacientes hepatópatas crónicos con endocarditis infecciosa. Al coexistir ambas enfermedades, es difícil aislar determinados factores que pueden influir en el pronóstico de estos pacientes como, por ejemplo, si la existencia de daño hepático previo al desarrollo de endocarditis puede llegar a influir sobre el pronóstico vital de estos pacientes, o si condiciona un curso clínico diferente en la historia natural de la endocarditis infecciosa.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar las peculiaridades clínicas y el espectro microbiológico de los pacientes con hepatopatía crónica respecto a los no hepatópatas, y determinar si el hecho de sufrir una hepatopatía crónica condiciona el pronóstico a corto y largo plazo de esta enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODO

Población de estudio

Este estudio fue realizado en nuestro hospital, que es un centro de asistencia terciaria que atiende a una población de más de 500.000 personas y es el hospital de referencia para pruebas diagnósticas y cirugía cardíacas. Un total de 174 pacientes consecutivos ingresados en nuestro hospital con el diagnóstico de endocarditis infecciosa fueron evaluados de forma retrospectiva, a partir de sus documentos hospitalarios, y seguidos prospectivamente. Todos los pacientes fueron diagnosticados de EI, usando como factores definitorios los criterios de Durack⁶. Sólo fueron incluidos los pacientes con un diagnóstico de EI de certeza, establecido mediante el aislamiento del germen o la histología específica en vegetaciones endocárdicas o material embólico (en el quirófano o en estudio *post mortem*), o de

alta probabilidad, basándonos en datos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, según los criterios mencionados previamente.

Estudio ecocardiográfico

En nuestro hospital, todo paciente con sospecha de padecer una EI es sometido a ecocardiograma transtorácico y, si procede, a un ecocardiograma transesofágico, independientemente de la positividad de los hemocultivos. Todos los estudios fueron realizados por personal experimentado del laboratorio de ecocardiografía. Se realizó sistemáticamente a todos los pacientes una ecocardiografía bidimensional en modo M y un estudio con Doppler color, pulsado y continuo. En los casos en que se realizó la ecocardiografía transesofágica, se solicitó al paciente su consentimiento informado y, antes de introducir la sonda, se administró un aerosol de xylocaína para anestesiarse la orofaringe, 1 mg intravenoso de midazolam y 12,5 mg intravenosos de meperidina.

Variables del estudio y definiciones

Se creó una base de datos para la recogida de las características basales y de seguimiento. Se registraron las variables de índole clínica, como la edad, el sexo, los antecedentes patológicos de interés, la positividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la presencia de fiebre (definida como una temperatura > 38 °C) y leucocitosis (definida como un recuento medio de leucocitos superior a $10,5 \times 10^3$ leucocitos por decilitro), etc. También se registraron las variables microbiológicas, como el germen causante de la endocarditis, la existencia de una infección polimicrobiana, la presencia de hemocultivos negativos (definidos cuando al menos dos cultivos diferentes fueron negativos en el momento del alta hospitalaria), y los factores de riesgo para el desarrollo de EI, tanto cardíacos como extracardíacos, como la presencia de valvulopatías de diferente etiología o el ser portador de una prótesis valvular cardíaca. Asimismo, se recogieron los datos relacionados con la evolución de la endocarditis, como la aparición de complicaciones anatómicas en relación con la endocarditis, la aparición de fenómenos vasculares (incluidos las petequias, las hemorragias en astilla, las lesiones de Janeway o los nódulos de Osler) o la aparición de episodios vitales. En el apartado Resultados y en sus correspondientes tablas se ofrece una relación detallada de las variables estudiadas.

Diagnóstico de hepatopatía crónica

La hepatopatía crónica fue definida como la enfermedad inflamatoria del hígado de duración superior a los 6 meses que cursa con un incremento de las transaminasas e histológicamente con inflamación de los es-

pacios porta hepáticos, y los estados patológicos del hígado resultantes de la evolución de este proceso, especialmente la cirrosis hepática. El diagnóstico etiológico de hepatopatía se realizó mediante la historia clínica, la serología para virus hepatotropos y la histología hepática. Los criterios empleados para definir la cirrosis hepática fueron la presencia de las siguientes alteraciones histológicas: proceso hepático difuso, presencia de fibrosis y presencia de nódulos de regeneración. El diagnóstico de hepatopatía crónica fue realizado por el servicio de aparato digestivo de nuestro hospital.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante las consultas habituales en el servicio de cardiología, el análisis de sus documentos clínicos, y llamada telefónica y visita clínica. El parámetro que se definió como objetivo del estudio fue la muerte del paciente por la evolución de la EI, o por complicaciones derivadas de ésta o de los métodos terapéuticos empleados para su tratamiento.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 9.0. Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se describen como valor absoluto seguido del porcentaje. Las diferencias en los resultados de una variable cuantitativa entre los dos grupos de pacientes fueron analizadas mediante el test de la t de Student. Las diferencias categóricas se valoraron mediante el test de la χ^2 o el test de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. La descripción de datos de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideraron como tiempos censurados los obtenidos de los pacientes en el último contacto que se tuvo con ellos o el momento del fallecimiento del paciente por motivos no relacionados directamente con la EI. La comparación de las curvas de supervivencia entre los pacientes con y sin hepatopatía se realizó mediante el test de rangos logarítmicos. Posteriormente, se analizaron los datos de supervivencia mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores predictores de mortalidad en los diferentes grupos de pacientes. En un primer momento se realizó un análisis univariable y, posteriormente, multivariable, y se incluyeron las variables que habían resultado ser predictores de supervivencia en el análisis univariable, junto con la presencia de hepatopatía y las variables que teóricamente podrían tener influencia sobre el pronóstico vital de estos pacientes, empleando secuencias de inclusión hacia delante con criterios significación de entrada y salida de 0,05 y 0,1 respectivamente.

RESULTADOS

Entre los pacientes hepatópatas, se estableció el diagnóstico de hepatitis viral crónica por virus de la hepatitis B en 3 pacientes (10%), por virus de la hepatitis C en 8 pacientes (27%), por ambos virus en 9 pacientes (30%), de hepatitis alcohólica en un paciente (3%), y no se pudo filiar la etiología de la hepatopatía en 9 pacientes (30%). En ningún enfermo se estableció el diagnóstico de cirrosis hepática. En la tabla 1 se describen las características basales de los pacientes. El análisis de la población total de sujetos ($n = 174$) muestra que los pacientes con hepatopatía crónica ($n = 30$; 17%) fueron significativamente más jóvenes (36 ± 11 frente a 54 ± 18 años, $p < 0,01$). La distribución por sexos fue similar, con el doble de varones respecto a mujeres en ambos grupos. Entre los pacientes con una hepatopatía hubo un número mayor de casos de infección por VIH (47 frente a 10%; $p < 0,01$) y era más frecuente la presencia de esplenomegalia (40 frente a 9%; $p < 0,01$); asimismo, era menos frecuente que en los no hepatópatas la presencia de insuficiencia cardíaca desarrollada antes de o durante el primer ingreso hospitalario en nuestro centro debido a la EI durante el período del es-

TABLA 1. Características basales

	Hepatopatía crónica	Sin hepatopatía crónica	P
Edad (años)	30 (17%)	144 (83%)	
Sexo	36 ± 11	54 ± 18	$< 0,01$
Mujer	10 (33%)	49 (34%)	
Varón	20 (67%)	95 (66%)	NS
Infección por VIH	14 (47%)	15 (10%)	$< 0,01$
Fiebre	25 (83%)	108 (75%)	NS
ICC antes de o durante el ingreso hospitalario	4 (13%)	45 (32%)	0,045
Esplenomegalia	12 (40%)	13 (9%)	$< 0,01$
Fenómenos vasculares	4 (13%)	13 (9%)	NS
Leucocitosis	16 (55%)	66 (46%)	NS
Factores de riesgo			
UDVP	22 (73%)	23 (16%)	$< 0,01$
El previa	5 (17%)	10 (7%)	NS
Prótesis valvular	7 (23%)	46 (32%)	NS
MPD	0	9 (6%)	NS
Valvulopatía degenerativa	1 (3%)	27 (19%)	0,052
Valvulopatía reumática	5 (17%)	29 (20%)	NS
Valvulopatía congénita	4 (13%)	17 (12%)	NS
Localización			
Válvula mitral	5 (10%)	46 (32%)	NS
Válvula aórtica	6 (20%)	45 (31%)	NS
Válvula tricúspide	13 (43%)	16 (11%)	$< 0,01$
Válvula pulmonar	1 (3%)	2 (1%)	NS
Prótesis mitral	5 (17%)	27 (19%)	NS
Prótesis aórtica	2 (7%)	21 (15%)	NS
MPD	0	9 (6%)	NS
El polivalvular	2 (7%)	22 (15%)	NS

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; EI: endocarditis infecciosa; ICC: insuficiencia cardíaca; MPD: marcapasos definitivo.

tudio. No hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la aparición de fiebre, presencia de fenómenos vasculares ni leucocitosis. Al analizar la localización de la infección (tabla 1), sólo se encontraron diferencias significativas en la localización de la infección sobre la válvula tricúspide, siendo más frecuente su aparición en los pacientes con una hepatopatía.

Atendiendo a los factores de riesgo para desarrollar una endocarditis infecciosa, se pueden mostrar los siguientes resultados: sólo se encontraron diferencias significativas en una mayor proporción de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) entre los que presentaban una hepatopatía crónica y, entre éstos, una menor proporción de valvulopatías degenerativas, encontrándose este último hallazgo en el límite de la significación estadística. No se hallaron diferencias significativas en la presencia de antecedentes de EI antes del episodio que motivó la entrada en el estudio, en ser portador de una prótesis valvular cardíaca o de un marcapasos definitivo, ni en padecer otro tipo de valvulopatías.

En cuanto al espectro microbiológico de la endocarditis infecciosa (tabla 2), se obtuvieron los siguientes resultados: en más del 76% del total de los pacientes de ambos grupos se obtuvo un diagnóstico microbiológico del germen causal de la EI mediante hemocultivo. El germen causal más frecuente de las EI en los pacientes con hepatopatía fue *Staphylococcus aureus*. Otros microorganismos productores de endocarditis en pacientes con hepatopatía crónica, mucho menos frecuentes que *S. aureus*, fueron *S. epidermidis* y *S. viridans*. Sin embargo, en el análisis estadístico no se obtuvieron diferencias significativas.

Los pacientes fueron estudiados y seguidos durante un tiempo medio de $25,4 \pm 41,5$ meses. Tras cerrar el estudio, se pudieron demostrar los siguientes hallazgos (tabla 3): no existieron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de complicaciones anatómicas (abscesos perivalvulares, roturas de pared libre de pericardio, fístulas, pseudoaneurismas ni aneurismas micóticos) entre los pacientes de ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en la necesidad de una intervención quirúrgica durante la estancia hospitalaria ni en la mortalidad hospitalaria. En la evolución, se halló que

TABLA 2. Características microbiológicas

	Hepatopatía crónica	Sin hepatopatía crónica	p
Hemocultivos positivos	23 (77%)	109 (76%)	NS
El polimicrobiana	1 (4%) ^a	9 (8%) ^a	NS
<i>S. aureus</i>	14 (61%) ^a	39 (36%) ^a	
<i>S. epidermidis</i>	4 (17%) ^a	18 (17%) ^a	
<i>S. viridans</i>	2 (9%) ^a	18 (17%) ^a	
Otros	2 (9%)	25 (23%)	

^aPorcentaje respecto al total de pacientes con hemocultivos positivos de cada grupo. El: endocarditis infecciosa.

los pacientes con hepatopatía crónica presentaron un mayor número de episodios embólicos, tanto pulmonares como sistémicos, aunque esta diferencia no llegó a alcanzar los límites de la significación estadística (53 frente a 35%; $p = 0,07$). Concretamente, cuatro de los pacientes con hepatopatía crónica presentaron embolias arteriales sistémicas (13% de los pacientes hepatópatas y 25% del total de embolias) y 12 presentaron embolias pulmonares (40% de los pacientes hepatópatas y 75% del total de embolias). Sin embargo, sí se demostró una tendencia estadísticamente significativa a desarrollar en menos ocasiones insuficiencia cardíaca los pacientes hepatópatas ($p = 0,003$).

Al estudiar los datos mediante el análisis de la supervivencia, empleando el método de Kaplan-Meier, se obtuvieron las curvas que se exponen en la figura 1. La mediana de la supervivencia de los pacientes sin hepatopatía crónica fue de $73 \pm 9,53$ meses, mientras que la de los pacientes con hepatopatía crónica fue de $38 \pm 11,23$ meses. Las causas de mortalidad de los pacientes hepatópatas fueron: insuficiencia cardíaca en 2 pacientes (7% de los pacientes hepatópatas y 17% de los pacientes hepatópatas fallecidos), embolia arterial en un paciente (3% de los pacientes hepatópatas y 8% de los pacientes hepatópatas fallecidos), sepsis en 8 pacientes (27% de los pacientes hepatópatas y 67% de los pacientes hepatópatas fallecidos) y complicaciones en el postoperatorio de una intervención cardiovascular en un caso (3% de los pacientes hepatópatas y 8% de los pacientes hepatópatas fallecidos). Cuando se compararon las dos curvas de supervivencia con el test de rangos logarítmicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,3035$). Tampoco se obtuvo un resultado estadísticamente significativo al realizar el análisis univariable con el modelo de Cox (tabla 4). Sin embargo, los resultados sí fueron significativos al realizar el análisis bivariable introduciendo la edad y la presencia de hepatopatía, y en el multivariable al introducir las variables analizadas que fueron significativas en el análisis univariable para una $p < 0,1$, que

TABLA 3. Seguimiento

	Hepatopatía crónica	Sin hepatopatía crónica	p
Complicaciones anatómicas	8 (28%)	52 (36%)	NS
Desarrollo de ICC	2 (7%)	49 (34%)	0,003
Embolias	16 (53%)	51 (35%)	0,07
Cirugía hospitalaria	8 (27%)	66 (46%)	0,05
Muerte hospitalaria	6 (20%)	24 (17%)	NS
Cirugía (total durante el seguimiento)	9 (30%)	74 (51%)	NS
Muerte secundaria a endocarditis infecciosa (total durante el seguimiento)	12 (40%)	43 (31%)	NS
Total	53	293	NS

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

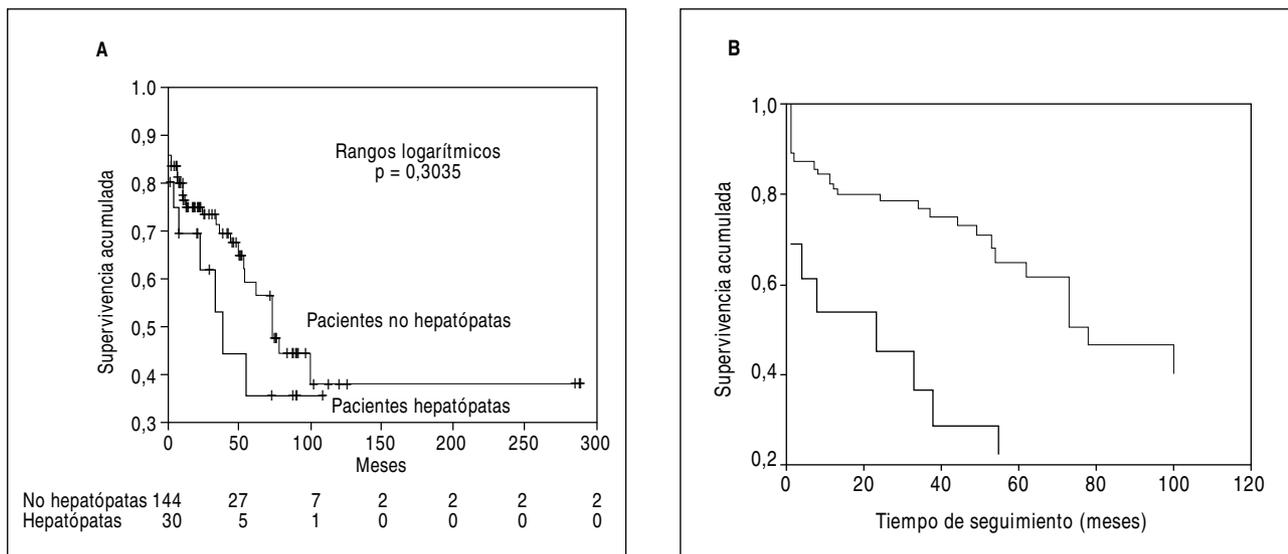


Fig. 1. A: Curvas de supervivencia acumulada descriptivas de la mortalidad de los pacientes hepatópatas frente a no hepatópatas. En el eje de abscisas se indican los meses de seguimiento y debajo de ellos el número de pacientes en riesgo en cada momento. B: Curvas de supervivencia acumulada en hepatópatas y no hepatópatas, una vez ajustadas para la edad y el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

concretamente fueron: desarrollo de insuficiencia cardíaca, endocarditis protésica y edad, junto a otras variables que, aunque no alcanzaron la significación estadística, desde un punto de vista teórico podrían modificar los resultados de supervivencia, concretamente: infección por VIH y UDVP. Según el modelo ajustado, la presencia de hepatopatía crónica aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes afectados de EI en aproximadamente 2 veces y media respecto a los no hepatópatas.

DISCUSIÓN

El hígado desempeña un importante papel en la defensa contra las infecciones bacterianas¹⁻³, aumentando

TABLA 4. Análisis de la supervivencia mediante el método de Cox*

Modelo	Variable	Razón de riesgos	IC del 95%	p
1	HC	1,38	0,73-2,62	0,33
Edad	1,023	1,008-1,0385	0,0023	
ICC	2,2	1,26-3,84	0,005	
VIH	1,04	0,53-2	NS	
UDVP	0,76	0,4-1,44	NS	
EI protésica	1,76	1,024-3,028	0,041	
2	HC	2,59	1,22-5,45	0,012
Edad	1,03	1,015-1,05	0,0003	
3	HC	2,32	1,12-4,83	0,024
Edad	1,024	1,005-1,044	0,012	
ICC	1,97	1,12-3,47	0,019	

*El modelo 1 muestra el análisis univariable, el modelo 2 el análisis bivariable y el modelo 3 el resultado final del análisis multivariable.
EI: endocarditis infecciosa; HC: hepatopatía crónica; IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de la razón de riesgos; ICC: desarrollo de insuficiencia cardíaca.

la susceptibilidad a padecerlas. En concreto, la hepatopatía crónica se ha relacionado con un aumento de la susceptibilidad a padecer EI³. Las causas son múltiples: disfunción de la barrera mucosa, deficiencia relativa del complemento e inmunoglobulinas y disfunción del sistema reticuloendotelial⁷. En casos de cirrosis e hipertensión portal se produce estasis sanguínea y derivación de la sangre por colaterales venosas perihepáticas⁸, con lo que se facilita la persistencia de la bacteriemia⁹ y se incrementa la vulnerabilidad a la endocarditis.

Revisando la bibliografía, se encuentran artículos que describen las características y las implicaciones pronósticas de un elevado número de subpoblaciones de pacientes afectados de EI, como los pacientes diabéticos¹⁰ o los pacientes ancianos¹¹, pero existe una escasez de estudios que relacionen la endocarditis con la enfermedad hepática crónica, existiendo sólo resultados de series reducidas, con una gran disparidad de pacientes y con resultados contradictorios. Para McCashland et al⁴, con una serie de 8 pacientes, la endocarditis infecciosa en pacientes hepatópatas es más frecuente en mujeres, afecta característicamente a la válvula mitral y el microorganismo implicado con más frecuencia es *S. aureus*, mientras que para Otones et al³, que analizó a 16 pacientes, el germen causal más frecuente fue el *Enterococcus*, en relación con infecciones urinarias o gastrointestinales, y el *Streptococcus* del grupo B en pacientes con hepatopatía alcohólica, aunque el origen de la infección fue desconocido en el 61% de los casos. La localización predominante fue en la válvula aórtica y la distribución por sexos, similar entre varones y mujeres. No se encontraron diferencias significativas en la aparición de EI con cultivos negativos entre los dos grupos de pacientes, variable que ha sido estudiada en otras publicaciones en cuanto a su relación con el pronóstico¹².

13.

Esta serie de pacientes presenta como ventaja el amplio número de pacientes incluido y el largo tiempo de seguimiento. Esto hace de este estudio el primero de sus características publicado en la bibliografía internacional. Al analizar nuestros resultados, se encuentran ciertas peculiaridades en la EI de pacientes con hepatopatía crónica previa que bien podrían estar condicionadas por las características de los pacientes incluidos: la mayor prevalencia de infección estafilocócica y de afección tricúspide en nuestra población, mientras que otros estudios describen una mayor afección mitral o aórtica, puede estar condicionada por la gran prevalencia de pacientes UDVP. Éste es otro dato de interés que diferencia nuestro estudio de las series publicadas previamente: el incremento del UDVP ha modificado, en los últimos años, no sólo la presentación de endocarditis, sino que también ha cambiado las diferentes etiologías de las hepatopatías crónicas. Por todo esto, nuestra serie describe una perspectiva más actual de este problema.

Los pacientes con hepatopatía desarrollaron en menos ocasiones insuficiencia cardíaca, probablemente debido a la edad más joven de la población y a la mayor proporción de afección de las válvulas derechas. La presencia de una mayor proporción de pacientes con esplenomegalia entre los enfermos hepatópatas puede explicarse tanto por la propia endocarditis como por la existencia de hepatopatía avanzada, como por la progresión a enfermedad (sida) en pacientes VIH positivos.

La menor necesidad de cirugía intrahospitalaria ($p = 0,05$) puede estar condicionada por el menor desarrollo de insuficiencia cardíaca en un grupo de pacientes que es más joven, con menor grado de valvulopatía degenerativa previa y con mayor afección de las válvulas derechas, especialmente la válvula tricúspide. Por otra parte, la valoración de la realización de cirugía hospitalaria en la endocarditis se encuentra condicionada por el grado de afección de la función hepática, ya que un fallo hepático grave (alteraciones graves de la coagulación, disfunción metabólica, etc.) conlleva una altísima mortalidad durante el período perioperatorio, y hace necesaria una exhaustiva valoración de la comorbilidad antes de sentar la indicación quirúrgica.

La alta coexistencia de UDVP e infección por el VIH en los pacientes con hepatopatía podría hacer pensar que las diferencias en cuanto a pronóstico dependen más de la condición de UDVP e infectado por el VIH que de la propia enfermedad hepática. Según resultados de estudios previos, la infección por el VIH no parece influir en la incidencia, las manifestaciones clínicas, la bacteriología o el pronóstico de la EI^{14,15}. Por otro lado, la EI en UDVP tiene, en general, un pronóstico favorable cuando afecta a las válvulas derechas, pero no cuando resulta afectada la válvula aórtica. De acuerdo con estos datos, en nuestro trabajo, estas variables no modificaron significativamente el pronóstico vital de los pacientes al analizar la influencia de la hepatopatía cróni-

ca sobre su esperanza de vida. No obstante, pese a que las endocarditis derechas suelen presentar un pronóstico más favorable, característica que debería mejorar los resultados de supervivencia de este grupo respecto al de no hepatópatas, los pacientes hepatópatas muestran un empeoramiento de los resultados de supervivencia.

Pese a la mayor incidencia de bacteriemia en este tipo de pacientes^{5,16,17}, el diagnóstico de EI no es habitual porque precisa de un alto grado de sospecha clínica, ya que se puede manifestar con la presencia de fiebre, un deterioro general o un incremento de la encefalopatía o nefropatía, por lo que muchas veces pasa inadvertida. La hemorragia digestiva alta parece ser la fuente más habitual de bacteriemia¹⁷, aunque la importante manipulación diagnóstica y terapéutica a la que se ve sometido este tipo de pacientes, como la cateterización venosa, las biopsias hepáticas o el sondaje urinario, es un importante punto de inoculación bacteriana. La recomendación de profilaxis antibiótica en este tipo de pacientes no está clara. Además, no sólo está afectado el pronóstico vital de estos pacientes, ya que a ello se suma el riesgo de desarrollo de complicaciones en el curso de la EI, como la aparición de encefalopatía, hemorragias, etc.

Otro dato reseñable es que no existen diferencias en la aparición de complicaciones anatómicas en la EI, aunque el grupo de hepatópatas presenta una frecuencia mayor de afección de la válvula tricúspide, localización menos propensa a desarrollar este tipo de alteraciones. Este dato podría estar justificado por la baja incidencia de aparición de estas complicaciones, lo que hace muy difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Es también importante remarcar que la principal causa de muerte entre los pacientes hepatópatas es la sepsis. Sin lugar a duda, las enfermedades crónicas del hígado producen un estado de inmunodepresión que, probablemente, sea el sustrato para la falta de eficacia de los tratamientos antibióticos habituales. También es cierto que la menor frecuencia de insuficiencia cardíaca en los hepatópatas hace que ésta sea una causa de mortalidad menos frecuente de lo habitual en esta población. Estas características diferenciales matizan las tendencias actuales de presentación de la EI, ya que hace años se diagnosticaba en grupos muy reducidos de pacientes pero hoy día es diagnosticada frecuentemente, aunque conocemos poco acerca de su evolución.

Pero, sin duda, el hallazgo más reseñable del análisis ha sido poder demostrar que la presencia de hepatopatía crónica es un factor predictor independiente de mala evolución vital en los pacientes con EI. Debemos señalar que, a pesar de que los pacientes sin hepatopatías tienen una mayor edad, más insuficiencia cardíaca y más endocarditis protésicas, no presentan una mortalidad inicial más elevada que la de los pacientes hepatópatas. En una primera aproximación, mediante la comparación con el test de rangos logarítmicos no se encontraron diferencias significativas entre ambas, aunque se puede

observar que ambas curvas se separan desde el principio. La falta de significación estadística podría estar influida por la limitación de la muestra. No obstante, debido a la baja incidencia de esta enfermedad, es raro encontrar series con un número mucho más elevado de pacientes. Sin embargo, la hepatopatía sí que se muestra como un predictor independiente de mortalidad cuando se realiza el análisis de riesgos proporcionales de Cox: en el análisis univariable, la presencia de hepatopatía crónica diagnosticada de forma previa a la EI no fue un factor que incrementara el riesgo de mortalidad. Sin embargo, al introducir, en un análisis bivariado, la edad de los pacientes, una variable claramente relacionada con el pronóstico vital de los sujetos con EI, se puso de manifiesto que la presencia de hepatopatía aumentaba significativamente el riesgo de mortalidad. Al realizar un análisis introduciendo todas las variables potencialmente modificadoras de la supervivencia de estos pacientes, las únicas que mantuvieron su significación estadística fueron la edad, la presencia de hepatopatía crónica y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Según el modelo ajustado, la presencia de hepatopatía aumenta el riesgo de mortalidad a largo plazo en los pacientes con EI en aproximadamente dos veces y media respecto a los no hepatópatas. Cabe destacar que la presencia de hepatopatía crónica no perdió su significación estadística, ni siquiera cuando se introdujo como covariable el desarrollo de insuficiencia cardíaca, que es uno de los mayores determinantes del pronóstico de los pacientes con endocarditis infecciosa y cuya aparición era menos frecuente en el grupo de pacientes hepatópatas. En estudios previos ya se había identificado la hepatopatía crónica como un factor predisponente de EI¹⁸, pero no se había estudiado la modificación que esta enfermedad ejerce sobre el pronóstico vital de los pacientes.

Es la primera vez que se refleja este resultado en una serie amplia de pacientes seguidos a largo plazo. Por ello, creemos que nuestros resultados deben influir en el manejo de estos pacientes, adoptando medidas terapéuticas más agresivas como, por ejemplo, la administración de ciclos antibióticos más prolongados.

LIMITACIONES

Como ya se ha mencionado previamente, el limitado número de pacientes incluidos en el estudio puede ser un factor limitante a la hora de obtener diferencias estadísticamente significativas. No obstante, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, sólo sería posible reunir una casuística mayor realizando estudios multicéntricos. Otro factor a tener en cuenta es que nuestro centro es hospital de referencia para cardiología y cirugía cardiovascular, lo que probablemente motiva que los pacientes incluidos en el estudio presenten cuadros clínicos más graves y un pronóstico vital peor que el promedio de la población afectada por esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La endocarditis infecciosa presenta una serie de características diferenciales cuando afecta a pacientes con hepatopatía crónica. La presencia de hepatopatía crónica condiciona un empeoramiento del pronóstico vital en los pacientes que padecen una EI, ya que su riesgo de muerte se incrementa en aproximadamente dos veces y media. Este hallazgo debe hacer que los pacientes con hepatopatía crónica y EI sean considerados de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:600-8.
2. Adams HG, Jordan C. Ethyl alcohol and disease: infections in the alcoholic. *Med Clin North Am* 1984;68:192-3.
3. Otones J, Fernández Clúa MA, Castrillo JM, Fernández Guerrero ML. Endocarditis infecciosa en pacientes con cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 1989;93:561-4.
4. McCashland TM, Sorrell MF, Zetterman RK. Bacterial endocarditis in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:924-7.
5. Snyder N, Atterbury CE, Correia JP, Conn HO. Increased occurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. *Gastroenterology* 1977;73:1107-11.
6. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-9.
7. Pinsky MR, Vicent LJ, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75.
8. Rajkovic IA, Williams R. Mechanisms of abnormalities in host defenses against bacterial infections in liver diseases. *Clin Sci* 1985;68:247-53.
9. Laguna F, Fernández Guerrero ML, Soriano F. Bacteriemia en pacientes con cirrosis hepática. *Boletín Fundación Jiménez Díaz* 1983;10:115-20.
10. Moreno R, Zamorano J, Almería C, Villate A, Rodrigo JL, Herrera D, et al. Influence of diabetes mellitus on short- and long-term outcome in patients with active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2002;11:651-9.
11. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almería C, Rodrigo JL, de Marco E, et al. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:702-7.
12. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almería C, Rodrigo JL, Samedí M, et al. Comparison of outcome in patients with culture-negative versus culture-positive active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2001;87:1423-5.
13. Zamorano J, Sanz J, Almería C, Rodrigo JL, Samedí M, Herrera D, et al. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *Journ Heart valve disease. J Heart Valve Dis* 2003;12:256-60.
14. Valencia ME, Guinea J, Soriano V, Martínez ML, Moreno V, Laguna F, et al. Study of 164 episodes of infectious endocarditis in drug addicts: comparison of HIV positive and negative patients. *Rev Clin Esp* 1994;194:535-9.
15. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheswari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995;155:1641-8.
16. Beeson PB, Brannon ES, Warren JV. Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis. *J Exp Med* 1945;71:9-14.
17. Wyke RJ. Bacterial infections complicating liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989;3:187-210.
18. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Siles JR, Mesa D, Vallés F. Factores de riesgo asociados a endocarditis sin cardiopatía predisponente. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:304-7.