

## Artículo original

## Modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en endocarditis infecciosa izquierda



Pablo Elpidio García-Granja<sup>a,b,\*</sup>, Javier López<sup>a,b</sup>, Isidre Vilacosta<sup>c</sup>, Cristina Sarriá<sup>d</sup>, Fernando Domínguez<sup>b,e</sup>, Raquel Ladrón<sup>a</sup>, Carmen Olmos<sup>c</sup>, Carmen Sáez<sup>d</sup>, Silvia Vilches<sup>e</sup>, Daniel García-Arribas<sup>c</sup>, Marta Cobo-Marcos<sup>b,e</sup>, Antonio Ramos<sup>f</sup>, Luis Maroto<sup>g</sup>, Itziar Gómez<sup>a</sup>, Manuel Carrasco<sup>a</sup>, Pablo García-Pavía<sup>b,e,h</sup> y J. Alberto San Román<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdSSC), Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdSSC), Madrid, España

<sup>h</sup> Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2019

Aceptado el 11 de noviembre de 2019

On-line el 19 de mayo de 2020

## Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Endocarditis infecciosa izquierda

Mortalidad hospitalaria

Modelo predictivo

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad compleja con elevada mortalidad. La evaluación pronóstica es esencial en el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, las guías internacionales no aportan una evaluación objetiva del riesgo individual. Se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en EI izquierda combinando las variables pronósticas propuestas por la guía europea.

**Métodos:** Se utilizaron 2 cohortes prospectivas de pacientes con EI izquierda. La cohorte 1 (n = 1.002) se aleatorizó 2:1 para obtener 2 muestras: muestra de derivación (n = 688) y muestra de validación interna (n = 314). La cohorte 2 (n = 133) se utilizó para la validación externa.

**Resultados:** El modelo incluyó edad, endocarditis protésica, comorbilidades, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, shock séptico, *Estafilococo aureus*, hongos, complicaciones perianulares, disfunción ventricular y vegetaciones como predictores independientes de mortalidad hospitalaria. El modelo mostró buena capacidad discriminativa (área bajo la curva ROC = 0,855; IC95%, 0,825-0,885) y calibración (p valor test Hosmer-Lemeshow = 0,409) que se ratificaron en la validación interna (área bajo curva ROC = 0,823; IC95%, 0,774-0,873) y externa (área bajo curva ROC = 0,753; IC95%, 0,659-0,847). Para la muestra de validación interna (mortalidad 29,9%) el modelo predijo una mortalidad de 30,7% (IC95%, 27,7-33,7) y para la muestra de validación externa (mortalidad 27,1%) 26,4% (IC95%, 22,2-30,5).

**Conclusiones:** Se presenta un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en EI basado en las variables pronósticas propuestas por la guía europea de EI y con alta capacidad discriminativa.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Predictive model of in-hospital mortality in left-sided infective endocarditis

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Infective endocarditis (IE) is a complex disease with high in-hospital mortality. Prognostic assessment is essential to select the most appropriate therapeutic approach; however, international IE guidelines do not provide objective assessment of the individual risk in each patient. We aimed to design a predictive model of in-hospital mortality in left-sided IE combining the prognostic variables proposed by the European guidelines.

**Methods:** Two prospective cohorts of consecutive patients with left-sided IE were used. Cohort 1 (n = 1002) was randomized in a 2:1 ratio to obtain 2 samples: an adjustment sample to derive the model (n = 688), and a validation sample for internal validation (n = 314). Cohort 2 (n = 133) was used for external validation.

**Results:** The model included age, prosthetic valve IE, comorbidities, heart failure, renal failure, septic shock, *Staphylococcus aureus*, fungi, periannular complications, ventricular dysfunction, and vegetations as independent predictors of in-hospital mortality. The model showed good discrimination (area under the ROC curve = 0.855; 95%CI, 0.825–0.885) and calibration (P value in Hosmer-Lemeshow test = 0.409), which were ratified in the internal (area under the ROC curve = 0.823; 95%CI, 0.774–0.873) and external validations (area under the ROC curve = 0.753; 95%CI, 0.659–0.847). For the internal validation sample

## Keywords:

Infective endocarditis

Left-sided infective endocarditis

In-hospital mortality

Predictive model

\* Autor para correspondencia: Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario Valladolid, C/ Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, España. Correo electrónico: pabloelpidio88@gmail.com (P.E. García-Granja).

(observed mortality: 29.9%) the model predicted an in-hospital mortality of 30.7% (95%CI, 27.7-33.7), and for the external validation cohort (observed mortality: 27.1%) the value was 26.4% (95%CI, 22.2-30.5).

**Conclusions:** A predictive model of in-hospital mortality in left-sided IE based on the prognostic variables proposed by the European Society of Cardiology IE guidelines has high discriminatory ability.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

El: endocarditis infecciosa

EII: endocarditis infecciosa izquierda

## INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) izquierda (EII) es una enfermedad rara con una mortalidad elevada que oscila entre el 15 y el 40%<sup>1-4</sup>. El pronóstico puede mejorar gracias a avances recientes, tales como las nuevas indicaciones para la aplicación de técnicas de diagnóstico por la imagen, los nuevos y potentes antibióticos y la cirugía precoz. Sin embargo, aunque es posible que la mortalidad ajustada haya disminuido, la mortalidad absoluta se mantiene estable<sup>5-7</sup>.

Con un pronóstico tan desolador, la identificación temprana de los pacientes con un mal resultado a corto plazo es crucial y podría influir en la evolución natural de la enfermedad. Aunque la guía de práctica clínica europea sobre la EI insiste en la evaluación pronóstica, solo proporciona una lista de 19 variables independientes asociadas con mal resultado, y para algunas de estas variables las pruebas son escasas. Las guías norteamericanas no proporcionan ninguna recomendación al respecto<sup>8,9</sup>.

Los factores pronósticos proporcionados por la guía europea se dividen en 4 grupos: 4 variables se relacionan con las características del paciente (edad avanzada, EI de la válvula protésica, diabetes mellitus y comorbilidad); 5, con complicaciones clínicas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, área de ictus isquémico moderada, hemorragia cerebral y *shock* séptico); 3, con un microorganismo causal (*Staphylococcus aureus*, hongos y bacilos gramnegativos), y 7, con hallazgos ecocardiográficos (complicaciones perianulares, regurgitación grave de la válvula izquierda, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, hipertensión pulmonar, vegetación grande, disfunción grave de la válvula protésica y cierre prematuro de la válvula mitral, y otros signos de presión diastólica elevada). Para algunas de estas variables, prácticamente no hay pruebas que ratifiquen su valor pronóstico. Además, no se ha sopesado el impacto pronóstico de cada una de las variables, y algunas conllevan indudablemente un peor pronóstico que otras.

El objetivo del estudio es obtener y validar un modelo para predecir el resultado a corto plazo de los pacientes con EII en función de estas variables y utilizando una población grande de pacientes con esta enfermedad.

## MÉTODOS

### Población en estudio

En este estudio se utilizaron 2 cohortes prospectivas de pacientes consecutivos con EII procedentes de 4 hospitales universitarios terciarios. La cohorte 1 incluyó a todos los pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de EII entre 2000 y 2017, procedentes de 3 hospitales, y se utilizó para obtener y dar validez interna al modelo predictivo. La cohorte 2, utilizada para la validación externa, incluyó a todos los pacientes con un diagnóstico final de EII establecido entre 2012 y 2017 e ingresados

en otro hospital. Todos los centros son hospitales universitarios terciarios, con instalaciones de cirugía cardíaca urgente, y son centros de referencia en el tratamiento y la investigación de la EI.

Los centros participantes cuentan con bases de datos locales, prospectivas y en curso, que incluyen a todos los pacientes consecutivos con EI ingresados en sus instituciones. En cada centro se registró un informe de caso estandarizado de cada paciente. Los protocolos se ajustaron a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus revisiones posteriores y fueron aprobados por los comités de ética locales. La proporción de datos ausentes fue < 10% en todas las variables analizadas.

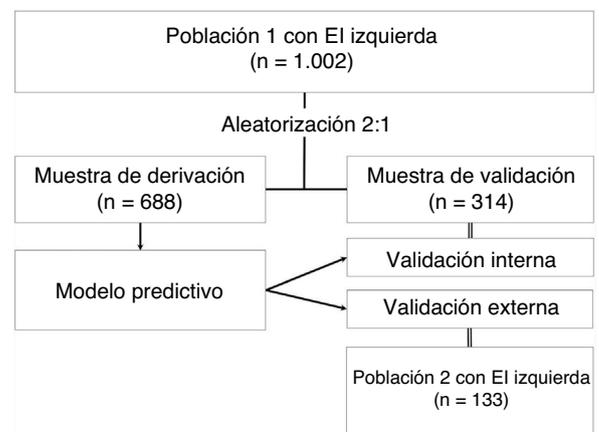
Solo se incluyó a pacientes con EII confirmada según los criterios de Duke hasta 2002 y según los criterios de Duke modificados a partir de entonces<sup>10,11</sup>.

### Diseño del estudio

Se obtuvo el modelo predictivo y se validó a nivel interno utilizando datos de la cohorte 1 (n = 1.002). Esta población se aleatorizó en una proporción 2:1 para las muestras de derivación y de validación interna. Se utilizaron aproximadamente 2 tercios de la población para obtener el modelo (muestra de derivación, n = 688) y el otro tercio para validarlo (muestra de validación interna, n = 314). El modelo predictivo se diseñó a partir de los resultados de un análisis multivariable de la mortalidad hospitalaria que incluía todas las variables pronósticas propuestas por la guía europea. El modelo se validó externamente en la cohorte 2 (n = 133). El diseño del estudio se presenta en la [figura 1](#).

### Definición de las variables

Del total de 19 variables pronósticas propuestas en la guía sobre EI de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), se incluyeron 17 en el análisis del presente estudio. Las variables se registraron durante el ingreso hospitalario, pero solo antes de la intervención en caso de cirugía cardíaca. No se incluyeron el cierre precoz de válvula mitral ni los signos ecocardiográficos de presión diastólica alta, por considerarlos factores sustitutos de insuficiencia cardíaca.



**Figura 1.** Diseño del estudio. EI: endocarditis infecciosa.

Además, la definición de algunas variables se adaptó para ganar simplicidad y reproducibilidad al utilizar el modelo predictivo. La insuficiencia grave de la válvula izquierda y la disfunción grave de la válvula protésica se agruparon, y la vegetación valvular se consideró independientemente de su longitud, ya que no hay pruebas de un valor discriminatorio claro para considerar una vegetación tan grande. Los predictores preespecificados y sus definiciones se resumen en la [tabla 1](#).

La mortalidad hospitalaria se utilizó como el evento principal e incluía la mortalidad por cualquier causa durante el ingreso hospitalario. El tratamiento antibiótico y las indicaciones de cirugía seguían las recomendaciones de la guía europea y las decisiones se tomaron por grupos multidisciplinares expertos en EI. Se consideró que la cirugía urgente era la realizada durante la fase activa de la enfermedad, antes de finalizar el tratamiento antibiótico<sup>12</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas informan de la frecuencia (N) y los porcentajes de la media  $\pm$  desviación estándar o la mediana

[intervalo intercuartílico] en los casos de distribución no normal. La distribución normal de las variables cuantitativas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y visualmente a través de gráficos Q-Q (cuantil-cuantil). Las variables cualitativas se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student o su equivalente para pruebas no paramétricas, la prueba de la U de Mann-Whitney, para variables que se distribuían de manera no normal.

La aleatorización de la cohorte 1 se llevó a cabo por asignación simple individual de cada evento con una probabilidad de 0,67 para la muestra de derivación y una probabilidad de 0,33 para la muestra de validación. Se utilizó el programa de diseño C4 Study Design Pack V 1.1 de Glaxo Wellcome S.A.

El análisis univariable se llevó a cabo en la muestra de derivación (cohorte 1) para comprobar la relación lineal de cada variable con el resultado, la mortalidad hospitalaria. Para obtener el modelo predictivo, se ajustó un modelo de regresión logística con el método de probabilidad máxima recurriendo a la selección gradual retrógrada, que incluía los factores pronósticos que aparecen en la [tabla 1](#). Se controló el cociente variable/evento para evitar el sobreajuste. Para el modelo final, se calcularon las *odds ratio* (OR) ajustadas para cada una de las variables incluidas,

**Tabla 1**  
Definición de cada factor pronóstico utilizado en la construcción del modelo predictivo

Factor pronóstico	Definición
<i>Características del paciente</i>	
Edad	Edad al inicio de la infección
El de la válvula protésica	Infección del material protésico determinada mediante cualquier técnica de diagnóstico por la imagen
Diabetes mellitus	Paciente ya diagnosticado con diabetes mellitus según criterios de la American Diabetes Association y en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina
Comorbilidad	Por lo menos una de las siguientes enfermedades: enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o inmunosupresión
<i>Complicaciones clínicas</i>	
Insuficiencia cardiaca	Signos y síntomas según los criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca Un hallazgo ecocardiográfico de cierre prematuro de la válvula mitral u otros signos de presión diastólica alta se han considerado equivalentes a la presencia de insuficiencia cardiaca
Insuficiencia renal	Aumento de la creatinina sérica $\geq$ 0,3 mg/dl en 48 h o un aumento > 1,5 veces el valor inicial en 7 días, con o sin disminución de la diuresis concomitante
Ictus isquémico	Déficit neurológico con indicios de un área moderada de necrosis mediante cualquier técnica de diagnóstico por la imagen (TC o resonancia magnética)
Hemorragia cerebral	Déficit neurológico con indicios de hemorragia cerebral mediante cualquier técnica de diagnóstico por la imagen (TC o resonancia magnética)
Shock séptico	Insuficiencia circulatoria aguda en la septicemia con hipotensión persistente concomitante (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 65 mmHg) que requiere vasopresores a pesar de la sobrecarga de volumen o en presencia de aumento del ácido láctico sérico > 2 mmol/l
<i>Tipos de microorganismo</i>	
Staphylococcus aureus	Crecimiento de <i>Staphylococcus aureus</i> en como mínimo 2 muestras de cultivo sanguíneo distintas
Hongos	Crecimiento de hongos en como mínimo 3 muestras de cultivo sanguíneo distintas
Bacilos gramnegativos no HACEK	Crecimientos de bacilos gramnegativos no HACEK en por lo menos 3 muestras de cultivo sanguíneo distintas
<i>Hallazgos ecocardiográficos</i>	
Vegetación	Masa intracardiaca sobre el endocardio valvular o sobre cualquier otra estructura cardiaca o material protésico con distinta ecogenicidad procedente de estructuras proximales y con movimiento errático e independiente
Complicación perianular	Presencia de absceso, pseudoaneurisma o fístula <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abscesos: cavidad perivalvular con necrosis y material purulento que no comunica con la luz cardiovascular. Área perivalvular engrosada, no homogénea, con aspecto ecodenso o ecolúcido y sin señal Doppler en el interior</li> <li>• Seudoaneurisma: cavidad perivalvular que comunica con la luz cardiovascular</li> <li>• Fístula: comunicación entre 2 cavidades contiguas a través de una perforación</li> </ul>
Disfunción grave de la válvula o prótesis izquierda	Insuficiencia grave de las válvulas aórtica o mitral, nativa o protésica, según la guía europea sobre el tratamiento de la enfermedad valvular cardiaca
Hipertensión pulmonar	Presión pulmonar media > 35 mmHg en una cateterización cardiaca derecha o medida ecocardiográfica de presión arterial pulmonar sistólica > 60 mmHg o menos en el caso de otros signos de sobrecarga del ventrículo derecho
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45% en el ecocardiograma

EI: endocarditis infecciosa; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp. y *Kingella* spp.; TC: tomografía computarizada.

junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Este modelo se validó internamente en la muestra de validación (cohorte 1) y externamente en la cohorte 2.

Se verificó la no colinealidad entre las variables incluidas en el modelo. El área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) sirvió para medir lo bien que discriminaba el modelo entre los pacientes con un riesgo alto o bajo de mortalidad hospitalaria. Un valor de 0,5 indica ausencia de discriminación y un valor igual a 1 indica discriminación perfecta. La calibración se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y con gráficos que comparaban la mortalidad predicha con la observada para los distintos niveles de riesgo.

Los valores de p son bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con el software SPSS, versión 24.0 (IBM), y el software R, versión 3.4.3 (Fundación R para el análisis estadístico).

## RESULTADOS

### Características iniciales de los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda

La descripción de las principales características de la cohorte 1 y la comparación entre las muestras de derivación y de validación

interna resultantes de su aleatorización se muestran en la [tabla 1 del material adicional](#). No se observaron diferencias relevantes y la distribución de las variables pronósticas fue homogénea.

Por otro lado, se compararon las características principales de las cohortes 1 y 2 ([tabla 2](#)).

### Construcción del modelo predictivo

La [tabla 3](#) muestra la relación entre las variables propuestas por la guía europea y la mortalidad hospitalaria en la muestra de derivación ( $n = 688$ ). Todas las variables, excepto el ictus isquémico, la hemorragia cerebral, los hongos, los bacilos gram-negativos no HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., *Kingella* spp.) y la disfunción grave de la válvula/prótesis se relacionaron estadísticamente con la mortalidad hospitalaria en el análisis univariable.

A continuación se realizó un análisis multivariante ([tabla 3](#)). Los predictores independientes de la mortalidad hospitalaria fueron la edad, la EI de válvula protésica, la comorbilidad, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el shock séptico, *Staphylococcus aureus*, los hongos, las complicaciones perianulares, la disfunción ventricular y las vegetaciones. El modelo mostró una buena capacidad discriminadora con un área bajo la curva ROC de 0,855 (IC95%, 0,825-0,885) y una buena calibración ([figura 2A](#)).

**Tabla 2**  
Comparación de poblaciones en las cohortes 1 y 2

	Cohorte 1 (n = 1.002)	Cohorte 2 (n = 133)	p
<b>Características epidemiológicas</b>			
Edad (años)	65,1 ± 14,3	65,8 ± 13,4	0,589
Varones	666 (67)	82 (62)	0,271
Origen nosocomial	253 (25)	38 (30)	0,307
<b>Enfermedad cardíaca previa</b>			
Ninguna	168 (17)	46 (35)	< 0,001*
Degenerativa	193 (19)	15 (11)	0,024*
Prótesis	404 (40)	62 (47)	0,165
Reumática	91 (9)	5 (4)	0,045*
<b>Enfermedades concomitantes</b>			
Enfermedad renal crónica	148 (15)	17 (13)	0,538
EPOC	84 (8)	24 (18)	< 0,001*
Inmunosupresión	61 (6)	33 (25)	< 0,001*
Diabetes mellitus	256 (26)	35 (26)	0,849
<b>Evolución clínica</b>			
Inicio agudo (< 15 días)	490 (49)	86 (71)	< 0,001*
Fiebre	811 (81)	102 (77)	0,246
Insuficiencia cardíaca	571 (57)	60 (45)	0,010*
Insuficiencia renal	415 (41)	62 (47)	0,254
Shock séptico	158 (16)	15 (11)	0,176
Ictus isquémico	180 (18)	32 (24)	0,090
Hemorragia cerebral	67 (7)	4 (3)	0,100
Mortalidad hospitalaria	301 (30)	36 (27)	0,481
<b>Microbiología</b>			
Cultivos sanguíneos positivos	884 (88)	104 (78)	0,001*
<i>Streptococcus</i> spp.	272 (27)	26 (20)	0,074
<i>Streptococcus</i> bovis	55 (6)	8 (6)	0,803
<i>Streptococcus</i> viridans	159 (16)	9 (7)	0,005*
Otros estreptococos	58 (7)	9 (7)	0,653
<i>Enterococcus</i> spp.	130 (13)	16 (12)	0,760

**Tabla 2** (Continuación)

Comparación de poblaciones en las cohortes 1 y 2

	Cohorte 1 (n = 1.002)	Cohorte 2 (n = 133)	p
<i>Staphylococcus spp.</i>	382 (38)	49 (37)	0,849
<i>Staphylococcus aureus</i>	210 (21)	23 (17)	0,326
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	172 (17)	26 (20)	0,496
<i>Bacilo gramnegativo no HACEK</i>	48 (5)	4 (3)	0,355
<i>Hongos</i>	16 (2)	2 (2)	0,999
<i>Grupo HACEK</i>	7 (1)	0 (0)	0,999
<i>Anaerobios</i>	32 (3)	3 (2)	0,790
<i>Endocarditis infecciosa polimicrobiana</i>	49 (5)	0 (0)	0,009*
<i>Otros microorganismos</i>	41 (4)	3 (2)	0,303
<i>Cultivos sanguíneos negativos</i>	118 (12)	29 (22)	0,001*
<b>Hallazgos de las técnicas de diagnóstico por la imagen</b>			
<i>Vegetación</i>	870 (87)	87 (65)	< 0,001*
<b>Complicación perianular</b>	302 (30)	47 (35)	0,222
<i>Absceso</i>	184 (18)	25 (19)	0,905
<i>Aneurisma</i>	165 (17)	18 (14)	0,452
<i>Fístula</i>	34 (3)	2 (2)	0,424
<b>Disfunción grave válvula/prótesis</b>	619 (62)	36 (27)	< 0,001*
<b>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo &lt; 45%</b>	78 (8)	10 (7)	0,914
<b>Hipertensión pulmonar</b>	136 (14)	8 (6)	0,014*
<b>Localización</b>			
<i>Válvula aórtica nativa</i>	359 (36)	26 (25)	0,027*
<i>Válvula mitral nativa</i>	381 (38)	36 (35)	0,495
<i>Prótesis aórtica mecánica</i>	118 (12)	19 (18)	0,056
<i>Prótesis mitral mecánica</i>	192 (19)	17 (16)	0,485
<i>Prótesis aórtica biológica</i>	108 (11)	13 (13)	0,592
<i>Prótesis mitral biológica</i>	21 (2)	0 (0)	0,250
<i>Afección derecha concomitante</i>	23 (2)	2 (2)	0,759
<i>Multivalvular</i>	215 (22)	15 (11)	0,006*
<b>Tratamiento</b>			
<i>Cirugía cardiaca</i>	614 (61)	75 (54)	0,113
Urgente	367 (60)	71 (99)	< 0,001*
Opcional	247 (40)	1 (1)	
<i>Indicaciones</i>			
Insuficiencia cardiaca	428 (72)	27 (47)	< 0,001*
Infección no controlada	335 (56)	38 (66)	0,180
Prevención de embolias	139 (23)	6 (10)	0,022*
<i>Tratamiento antibiótico</i>			
Tratamiento antibiótico correcto	879 (95)	123 (93)	0,220
Semanas de tratamiento	5 [3,3-6,6]	5,4 [4-6,1]	0,784

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HACEK: *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella spp.* y *Kingella spp.*

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

\* p &lt; 0,05.

### Fórmula de la mortalidad hospitalaria

La fórmula para predecir la mortalidad hospitalaria se creó utilizando los logaritmos de la OR ajustada a partir del modelo predictivo:

$$P = \frac{e^z}{1 + e^z}$$

donde  $z = -6,288 + 0,033 \times$  la edad  $+ 0,602 \times$  EI de válvula protésica  $+ 0,485 \times$  comorbilidad  $+ 1,210 \times$  insuficiencia cardiaca  $+ 0,800 \times$  insuficiencia renal  $+ 1,742 \times$  shock séptico  $+ 1,195 \times$  *Staphylococcus aureus*  $+ 1,847 \times$  hongos  $+ 0,690 \times$  complicación

perianular  $+ 0,747 \times$  fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja  $+ 0,850 \times$  vegetación.

### Validación del modelo

El modelo se validó interna y externamente con la muestra de validación interna de la cohorte 1 (n = 314) y de la cohorte 2 (n = 133) respectivamente. La validación interna mostró un área bajo la curva ROC de 0,823 (IC95%, 0,774-0,873). El modelo predijo una mortalidad hospitalaria del 30,7% (IC95%, 27,7-33,7) y una mortalidad observada del 29,9% (figura 2B).

La validación interna mostró un área bajo la curva ROC de 0,753 (IC95%, 0,659-0,847). El modelo predijo una mortalidad

**Tabla 3**

Asociación entre la mortalidad hospitalaria y las variables propuestas por la guía europea sobre EI en la cohorte 1 (muestra de derivación)

Muestra de derivación (n = 688)	No supervivientes (n = 207)	Supervivientes (n = 481)	p	OR	IC95%		p
					Inferior	Superior	
<i>Características del paciente</i>							
Edad (años)	69,6 ± 11,6	62,6 ± 15,1	< 0,001*	1,034	1,017	1,051	< 0,001*
EI de la válvula protésica	96 (46)	182 (38)	0,036*	1,825	1,188	2,803	0,006*
Diabetes mellitus	72 (35)	110 (23)	0,001*				
Comorbilidad	79 (38)	100 (21)	< 0,001*	1,624	1,034	2,549	0,035*
<i>Complicaciones clínicas</i>							
Insuficiencia cardiaca	155 (75)	225 (47)	< 0,001*	3,355	2,158	5,214	< 0,001*
Insuficiencia renal	141 (68)	145 (30)	< 0,001*	2,226	1,448	3,421	< 0,001*
Ictus isquémico	43 (21)	80 (17)	0,194				
Hemorragia cerebral	15 (7)	28 (6)	0,479				
Shock séptico	80 (39)	30 (6)	< 0,001*	5,707	3,280	9,932	< 0,001*
<i>Tipo de microorganismo</i>							
Staphylococcus aureus	83 (40)	65 (14)	< 0,001*	3,304	2,025	5,389	< 0,001*
Bacilo gramnegativo no HACEK	8 (10)	20 (4)	0,692				
Hongos	5 (2)	6 (1)	0,321	6,338	1,425	28,184	0,015
<i>Hallazgos ecocardiográficos</i>							
Complicación perianular	77 (37)	131 (27)	0,009*	1,994	1,289	3,084	0,002*
Disfunción grave de válvula/prótesis	118 (57)	294 (61)	0,312				
FEVI < 45%	28 (14)	28 (6)	0,001*	2,111	1,063	4,194	0,033*
Hipertensión pulmonar	38 (18)	52 (11)	0,007*				
Vegetaciones	190 (92)	408 (85)	0,013*	2,341	1,180	4,642	0,015*
<i>Constante</i>				0,002			< 0,001*

EI: endocarditis infecciosa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp. y *Kingella* spp.; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* p < 0,05.

hospitalaria del 26,4% (IC95%, 22,2-30,5) y una mortalidad observada del 29,9% (figura 2C).

### Presentación del modelo

Puede accederse al modelo como aplicación informática vía internet en la página web de ENDOVAL score<sup>13</sup> y a través de Google Play Store (ENDOVAL score).

### DISCUSIÓN

Se presenta el primer modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en la EI obtenido por medio de los factores pronósticos propuestos por la guía europea para el tratamiento de la EI. Los resultados muestran que el modelo tiene gran capacidad discriminadora.

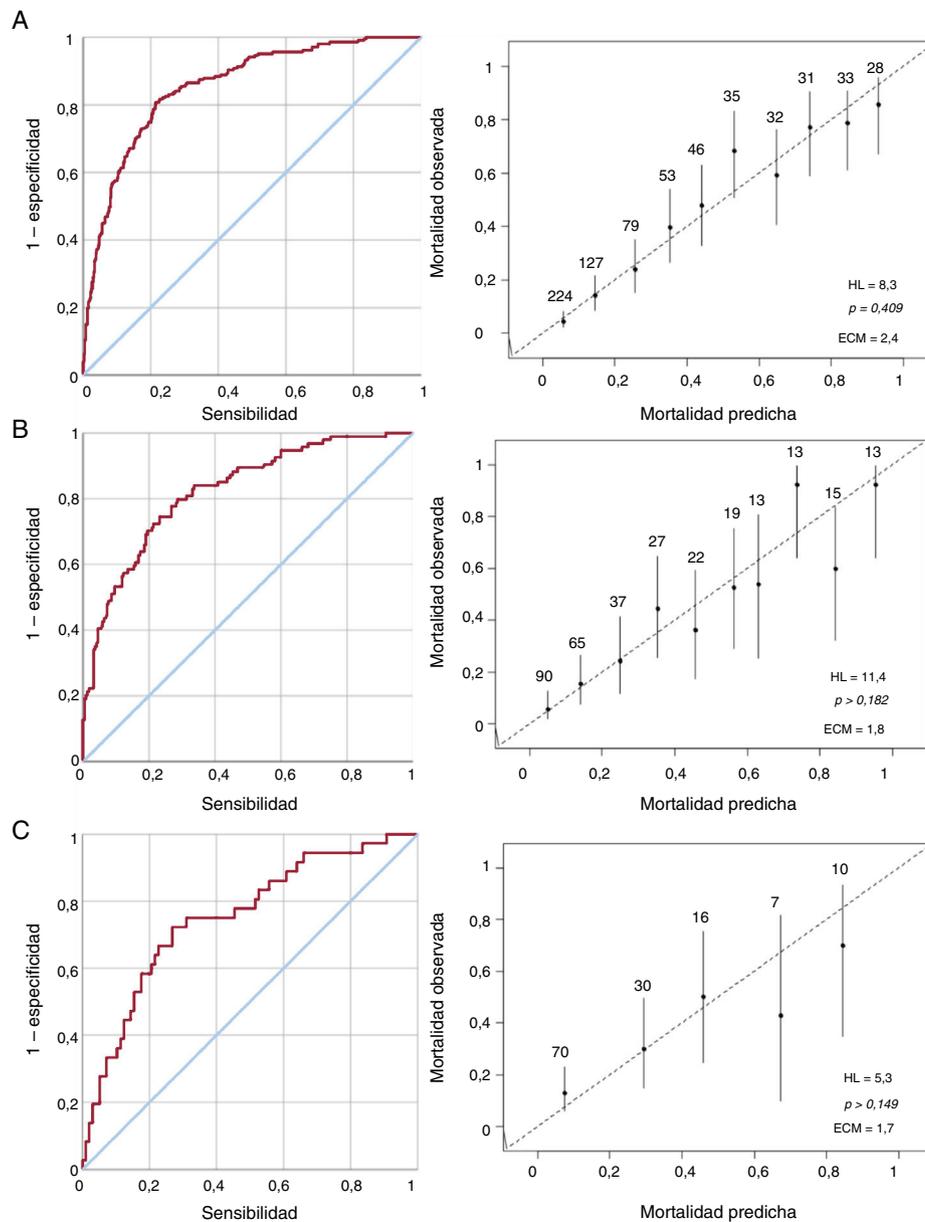
### Evaluación pronóstica en la endocarditis infecciosa izquierda

El diagnóstico y el tratamiento de la EI es un reto clínico. La identificación temprana de los pacientes con EI con riesgo elevado es crucial para cambiar el curso natural de la enfermedad<sup>8</sup>. Algunas investigaciones previas importantes se han centrado en el pronóstico de la EI<sup>1,4,5,7,14-16</sup>. Aunque algunos de estos estudios clásicos sobre la EI presentan una muy buena visión general de la enfermedad, tienen limitaciones metodológicas importantes. En primer lugar, estos estudios no diferencian entre los eventos de EI izquierda y derecha, a pesar de que las características

y el pronóstico son muy distintos<sup>1,4,14</sup>. Además, la mayor parte de los estudios dirigieron la atención a la evaluación de un único factor pronóstico o unos pocos<sup>3,11,12,17-31</sup>. La guía europea sintetiza los factores pronósticos más importantes en un esfuerzo por reflejar los conocimientos actuales y ayudar a los médicos en la práctica diaria; no obstante, la información no es lo suficientemente precisa y su utilidad práctica es escasa. Se comprobó la potencia pronóstica de estas variables preespecificadas, ya que se consideraba que todas ellas tienen importancia clínica y cuentan con el apoyo científico de los autores y revisores de la guía.

### Implicaciones prácticas

Se publicó una estratificación pronóstica muy simple de los pacientes con EI establecida en el ingreso y en función de la presencia de insuficiencia cardiaca, *Staphylococcus aureus* y complicaciones perianulares<sup>15</sup>. Este nuevo modelo predictivo es una herramienta simple que permite obtener una estimación rápida y precisa del pronóstico del paciente. Este no debería considerarse definitivo, sino una fuente complementaria de información pronóstica que, junto con otras variables, ayudará a los médicos a decidir si la cirugía está indicada y cuándo. De los resultados puede inferirse que el riesgo de mortalidad hospitalaria puede evaluarse para el mismo paciente en distintos momentos de la enfermedad, aunque esta hipótesis debería confirmarse en estudios prospectivos. Además, el modelo también puede ayudar a los pacientes y las familias a obtener información precisa y comprender mejor la enfermedad y sus complicaciones.



**Figura 2.** Capacidad discriminatoria y calibración del modelo. A: curva ROC y gráfico que compara la mortalidad hospitalaria observada y la predicha en la muestra de derivación. B: curva ROC y gráfico que compara la mortalidad hospitalaria observada y la predicha en la muestra de validación interna. C: curva ROC y gráfico que compara la mortalidad hospitalaria observada y la predicha en la muestra de validación externa. ECM: error cuadrático medio; HL: Hosmer-Lemeshow; ROC: característica operativa del receptor.

### Características diferenciales de este estudio

Este estudio tiene algunos puntos fuertes. Solo incluye a pacientes con EII confirmada. El número de eventos es alto, tratándose de una enfermedad con poca incidencia, y se ha incluido información de los 4 hospitales terciarios. La información es homogénea y de gran calidad. Por último, el estudio centró la atención en los factores pronósticos propuestos por la guía europea y demuestra su potencia pronóstica por primera vez. Esta metodología evita el sesgo que pudiera existir en la población en estudio con respecto a la selección de variables para construir el modelo predictivo y favorece la generalización de resultados.

### Limitaciones

Este estudio también tiene algunas limitaciones. Todos los centros son terciarios, con instalaciones de cirugía cardíaca, y son

centros de referencia en el tratamiento de la EI, lo cual limita la aplicabilidad del modelo a hospitales de características similares. La cohorte 1 incluyó a pacientes diagnosticados entre 2000 y 2017, un periodo largo durante el cual se han probado distintas formas de tratamiento, lo que podría haber limitado la precisión del modelo. La cohorte de validación externa es más reciente, lo que podría explicar algunas de las diferencias entre cohortes y podría considerarse una limitación metodológica. Aunque el buen desempeño del modelo en la cohorte de validación refuerza la utilidad clínica del presente estudio, las validaciones externas futuras, en particular con muestras más grandes y distintas poblaciones de mezcla de casos, mejorarían la aplicabilidad del modelo predictivo. La definición de variables en la guía europea a veces es sencilla y otras incluye ligeras adaptaciones que podrían haber limitado el impacto pronóstico de esas variables.

Por último, la inclusión de otras variables pronósticas puede mejorar el rendimiento predictivo del modelo; no obstante, en aras

de la simplicidad y la aplicabilidad general, solo se probaron las variables propuestas por la guía europea. Se necesitan investigaciones futuras para validar los resultados y explorar el efecto de incluir nuevas variables.

## CONCLUSIONES

El modelo predictivo de la mortalidad hospitalaria en la EI izquierda según las variables pronósticas propuestas por la guía de la ESC sobre EI tiene una gran capacidad discriminadora.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La mortalidad por EI es alta y continúa estable a pesar de avances médicos importantes. Existen varios factores pronósticos conocidos que la guía europea sobre EI sintetiza en un esfuerzo por reflejar los conocimientos actuales y ayudar a los médicos en la práctica clínica diaria; no obstante, la información no es lo bastante precisa y su utilidad práctica es escasa.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio añade un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en la EI con una capacidad discriminadora alta según las variables pronósticas propuestas por la guía de la ESC sobre EI. Este modelo emerge como una herramienta de ayuda en el proceso de toma de decisiones del equipo de endocarditis, proporcionando una estimación rápida y precisa del pronóstico del paciente. Además, el modelo también puede ayudar a los pacientes y a sus familias a obtener información precisa y comprender mejor la enfermedad y sus complicaciones.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (GRS 1523/A/17).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.010>

## BIBLIOGRAFÍA

- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463–473.
- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379:965–975.
- Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34:1999–2006.
- Delahaye F, Alla F, Béguinot I, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:849–857.
- Sevilla T, López J, Gómez I, et al. Evolution of Prognosis in Left-Sided Infective Endocarditis: A Propensity Score Analysis of 2 Decades. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:111–112.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009;169:1290–1298.
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2795–2804.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435–1486.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. Duke Endocarditis Service. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med.* 1994;96:200–209.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638.
- López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010;121:892–897.
- ENDOVAL score. Disponible en: <http://endovalscore.000webhostapp.com/>. Consultado 7 Nov 2019.
- Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection.* 2012;40:527–535.
- San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007;120:369e1–7.
- Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart.* 2017;103:1435–1442.
- Nadji G, Rusinaru D, Rézadi J-P, Jau A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:668–675.
- García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127:2272–2284.
- Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2013;168:5243–5248.
- Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996;335:407–416.
- Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297:1354–1361.
- Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, et al. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:114–119.
- Tamura K, Arai H, Yoshizaki T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18:216–221.
- Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23–30.
- Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicenter study. *Eur Heart J.* 2007;28:1155–1161.
- Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2009;28:1477–1482.
- Luaces M, Vilacosta I, Fernández C, et al. Vegetation size at diagnosis in infective endocarditis: influencing factors and prognostic implications. *Int J Cardiol.* 2009;137:76–78.
- Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1204–1211.
- Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:290–294.
- Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829–835.
- Lauridsen TK, Alhede C, Crowley AL, et al. Two-dimensional global longitudinal strain is superior to left ventricular ejection fraction in prediction of outcome in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2018;260:118–123.