

Artículo original

# Importancia clínica de la insuficiencia cardiaca congestiva en la endocarditis protésica. Estudio multicéntrico de 257 pacientes

Javier López<sup>a,\*</sup>, Teresa Sevilla<sup>a</sup>, Isidre Vilacosta<sup>b</sup>, Héctor García<sup>a</sup>, Cristina Sarriá<sup>c</sup>, Eduardo Pozo<sup>b</sup>, Jacobo Silva<sup>b</sup>, Ana Revilla<sup>a</sup>, Gréte Varvaro<sup>a</sup>, María del Palacio<sup>c</sup>, Itziar Gómez<sup>a</sup> y José Alberto San Román<sup>a</sup>

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

<sup>b</sup> Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna-Infeciosas, Hospital de La Princesa, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de octubre de 2012

Aceptado el 12 de octubre de 2012

On-line el 22 de febrero de 2013

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Endocarditis protésica

Insuficiencia cardiaca

Pronóstico

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Hasta el momento no se han realizado estudios centrados en determinar la importancia de la insuficiencia cardiaca congestiva en los pacientes con endocarditis protésica. En este trabajo se ha estudiado la incidencia de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con endocarditis protésica y se ha analizado su perfil. Se aborda la importancia pronóstica de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con endocarditis protésica y se analiza su evolución en función de las estrategias terapéuticas elegidas.

**Métodos:** Se incluyeron prospectivamente en el estudio 639 episodios de endocarditis izquierda con diagnóstico definitivo. De ellos, 257 eran casos de endocarditis protésica. De los 257 episodios, en 145 (56%) se estableció diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Se compararon los perfiles de los pacientes con endocarditis protésica según tuvieran o no insuficiencia cardiaca, se desarrolló un modelo de regresión logística multivariable para establecer la importancia pronóstica de la insuficiencia cardiaca en pacientes con endocarditis protésica y se identificaron los factores pronósticos de la mortalidad hospitalaria de esos pacientes.

**Resultados:** La infección persistente (*odds ratio* = 3,6; intervalo de confianza del 95%, 1,9-6,9) y la insuficiencia cardiaca (*odds ratio* = 3; intervalo de confianza del 95%, 1,5-5,8) son los más potentes factores predictivos de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con endocarditis protésica. Los factores determinantes del pronóstico a corto plazo en los pacientes con endocarditis protésica e insuficiencia cardiaca son la infección persistente (*odds ratio* = 2,8; intervalo de confianza del 95%, 1,2-6,5), la afección aórtica (*odds ratio* = 2,5; intervalo de confianza del 95%, 1,1-5,8), los abscesos (*odds ratio* = 3,6; intervalo de confianza del 95%, 1,4-9,5), la diabetes mellitus (*odds ratio* = 2,9; intervalo de confianza del 95%, 1,1-7,7) y la cirugía cardiaca (*odds ratio* = 0,2; intervalo de confianza del 95%, 0,1-0,5).

**Conclusiones:** La incidencia de insuficiencia cardiaca entre los pacientes con endocarditis protésica es muy alta. La insuficiencia cardiaca aumenta al triple el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con endocarditis protésica. La infección persistente, la afección aórtica, el absceso y la diabetes mellitus son los factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad de los pacientes con endocarditis protésica e insuficiencia cardiaca. Sin embargo, se demuestra que la cirugía cardiaca reduce la mortalidad de esos pacientes.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Clinical Significance of Congestive Heart Failure in Prosthetic Valve Endocarditis. A Multicenter Study With 257 Patients

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** There have been no studies conducted in the past that focus on the significance of congestive heart failure in patients with prosthetic valve endocarditis. We studied the incidence of congestive heart failure in patients with prosthetic valve endocarditis and analyzed its profile. In this study, we addressed the prognostic significance of heart failure in patients with prosthetic valve endocarditis and analyzed its outcome based on chosen therapeutic strategies.

**Methods:** A total of 639 episodes of definite left-sided endocarditis were prospectively enrolled. Of them, 257 were prosthetic. Of the 257 episodes, 145 (56%) were diagnosed with heart failure. We compared the profiles of patients with prosthetic valve endocarditis based on the presence of heart failure, and performed a multivariate logistic regression model to establish the prognostic significance of heart failure in patients with prosthetic valve endocarditis and identified the prognostic factors of in-hospital mortality in these patients.

Keywords:

Infective endocarditis

Prosthetic valve endocarditis

Heart failure

Prognosis

\* Autor para correspondencia: Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, España.

Correo electrónico: javihouston@yahoo.es (J. López).

**Results:** Persistent infection (odds ratio=3.6; 95% confidence interval, 1.9–6.9) and heart failure (odds ratio=3; 95% confidence interval, 1.5–5.8) are the strongest predictive factors of in-hospital mortality in patients with prosthetic valve endocarditis. The short-term determinants of prognosis in patients with prosthetic valve endocarditis and heart failure are persistent infection (odds ratio=2.8; 95% confidence interval, 1.2–6.5), aortic involvement (odds ratio=2.5; 95% confidence interval, 1.1–5.8), abscess (odds ratio=3.6; 95% confidence interval, 1.4–9.5), diabetes mellitus (odds ratio=2.9; 95% confidence interval, 1.1–7.7), and cardiac surgery (odds ratio=0.2; 95% confidence interval, 0.1–0.5).

**Conclusions:** The incidence of heart failure in patients with prosthetic valve endocarditis is very high. Heart failure increases the risk of in-hospital mortality by threefold in patients with prosthetic valve endocarditis. Persistent infection, aortic involvement, abscess, and diabetes mellitus are the independent risk factors associated with mortality in patients with prosthetic valve endocarditis and heart failure; however, cardiac surgery is shown to decrease mortality in these patients.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

EP: endocarditis protésica

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los importantes avances en las técnicas de cirugía cardiovascular y del uso sistemático de profilaxis antimicrobiana, la endocarditis protésica (EP) continúa produciéndose como complicación en el curso clínico de un pequeño porcentaje de pacientes después de la cirugía de sustitución valvular. El pronóstico de la EP es muy malo, sobre todo cuando se producen complicaciones cardíacas y extracardíacas<sup>1,2</sup>. Una de las más temidas en la EP es la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), que es la indicación más frecuente para una intervención quirúrgica temprana<sup>3</sup> y se ha identificado como factor independiente de riesgo de mortalidad temprana y tardía en pacientes con endocarditis de válvulas nativas<sup>4</sup> o con EP<sup>2,5,6</sup>.

Los datos de la literatura médica previa que aborda específicamente la importancia de la ICC en la EP son escasos. La importancia de la ICC como factor pronóstico y la identificación del mejor abordaje terapéutico para su tratamiento son cuestiones clave para los clínicos que intervienen en el tratamiento de pacientes a los que se diagnostica este trastorno, que plantea un verdadero reto.

Este estudio presenta la serie más amplia publicada hasta la fecha, con la mayor población de estudio, en la que se analiza específicamente la incidencia y las causas de la ICC en pacientes con EP. El estudio describe el perfil de la ICC en estos pacientes, identifica los factores pronósticos asociados a su aparición, aborda su importancia pronóstica y analiza los resultados clínicos obtenidos en función de las estrategias terapéuticas elegidas.

## Definiciones de los términos

La ICC fue diagnosticada por un equipo de expertos aplicando los criterios de Framingham<sup>7</sup>; la gravedad se evaluó con la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA).

La metodología y las definiciones de los términos utilizados en este estudio se han descrito ya en artículos previos<sup>8–10</sup>. Las indicaciones quirúrgicas se acordaron mediante consenso entre los investigadores y fueron la ICC refractaria al tratamiento médico, la endocarditis fúngica, la embolia recurrente con vegetaciones persistentes en la ecocardiografía y la infección no controlada, definida como «bacteriemia persistente o fiebre que persiste más de 7 días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, una vez

descartados otros focos de infección». Los criterios clínicos para operar o no fueron los mismos en todos los grupos. Si no se operó a un paciente que cumplía los criterios quirúrgicos, se debió a que el paciente rechazó la intervención, el riesgo quirúrgico era demasiado alto o el estado del paciente era demasiado frágil. En todos los casos, tomó la decisión final un equipo multidisciplinario de cardiólogos, cirujanos cardíacos, microbiólogos y especialistas en enfermedades infecciosas. La EP temprana se definió como la aparecida menos de 1 año después de la intervención quirúrgica<sup>10</sup>.

## MÉTODOS

Los pacientes incluidos en el análisis procedían de tres hospitales de nivel terciario y filiación universitaria y que son los centros de referencia para sus respectivas regiones respecto a la endocarditis infecciosa. Todos los hospitales trabajaron de forma conjunta, con protocolos estandarizados, obtención de datos uniforme y criterios diagnósticos y terapéuticos uniformes desde el inicio del estudio.

Desde 1996 hasta 2009, se incluyeron prospectivamente en el estudio 639 episodios de endocarditis infecciosa izquierda, con diagnóstico definitivo en 619 pacientes. Se aplicaron los criterios de Duke hasta el año 2002<sup>11</sup> y los criterios de Duke modificados a partir de entonces<sup>12</sup>. De esos 639 episodios, 257 (40%) fueron de EP y constituyeron el grupo de estudio.

## Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan en forma de valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Se verificó la distribución normal de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  y la exacta de Fisher. Las variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student o su equivalente en pruebas no paramétricas, la U de Mann-Whitney, para las variables que no tenían una distribución normal.

Para identificar los factores con valor predictivo de la mortalidad, se elaboró un modelo de regresión logística con el método de probabilidad máxima, utilizando una selección escalonada retrógrada, con la inclusión de las variables que eran estadísticamente significativas en el análisis bivariable. No se introdujo en el modelo logístico más de una variable cada 10 episodios del criterio de valoración para evitar exagerar el ajuste. Para el modelo final, se calcularon las *odds ratio* (OR) ajustadas para cada una de las variables incluidas, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). La bondad de ajuste para

cada modelo se determinó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y el estadístico C.

Se utilizó un valor de  $p < 0,05$  como umbral de significación estadística. Los datos se analizaron con el programa informático SPSS V15.0 (SPSS; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Los autores tienen pleno acceso a los datos presentados en este manuscrito y asumen la total responsabilidad de su integridad. Todos los autores han leído el manuscrito y están de acuerdo con el formato en que se ha elaborado.

## RESULTADOS

De los 257 pacientes con EP de nuestra serie, se diagnosticó ICC a 145 (56%): 115 (79%) tenían ICC en el momento del ingreso (el 58% de los pacientes en clase funcional NYHA III o IV) y en los 30 pacientes restantes (21%) la ICC se produjo durante su hospitalización.

### Características basales

Se registró un total de 96 variables en cada paciente (anexo). Los resultados de este análisis se resumen en la tabla 1.

### Comparación de las características basales de los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca congestiva

En la tabla 1 se presentan los resultados de los análisis univariados en los que se comparan las principales características de los pacientes con y sin ICC durante la hospitalización por endocarditis infecciosa. La presencia de soplo de nueva aparición, shock séptico, insuficiencia renal, endocarditis polimicrobiana, afección multivalvular y mitral, disfunción ventricular izquierda, hipertensión pulmonar, dehiscencia protésica, insuficiencia valvular moderada o grave, agrandamiento cardíaco y derrame pleural se observó con mayor frecuencia en los pacientes con ICC, mientras que la presencia de *Streptococcus bovis*, la fiebre y los cultivos positivos al ingreso fueron menos comunes en este grupo de pacientes. Además, en los pacientes con ICC fueron más frecuentes las intervenciones cardíacas. La mortalidad hospitalaria fue mayor entre los pacientes que recibieron sólo tratamiento antibiótico.

### Factores pronósticos de la mortalidad hospitalaria en pacientes con endocarditis protésica

Para determinar la influencia de la ICC en el pronóstico de los pacientes con EP, se realizó un análisis univariable y se elaboró un modelo de regresión logística multivariable. Los resultados del análisis multivariable se resumen en la tabla 2. Los pacientes con EP complicada por ICC mostraron un aumento del riesgo de mortalidad al triple del de los pacientes con EP sin ICC. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow produjo un valor de  $p = 0,57$ . El cálculo de la discriminación del modelo por el índice de concordancia resultó en 0,80 (índice C del 95%, 0,75-0,86).

### Factores pronósticos de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con endocarditis protésica e insuficiencia cardíaca congestiva

Se analizó un total de 96 variables para determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes con EP e ICC. Los resultados del análisis univariable se resumen en la tabla 3. Las variables de insuficiencia renal, fiebre, infección persistente, concentraciones de creatinina y sodio al ingreso, shock séptico,

hemocultivos positivos al ingreso, *Staphylococcus aureus*, diabetes mellitus, afección aórtica y absceso se asociaron a una mortalidad más alta entre los pacientes con EP e ICC. En cambio, las variables de cirugía cardíaca, estenosis valvular e infección polimicrobiana se asociaron a un mejor resultado clínico.

Los resultados del análisis multivariable se resumen en la tabla 4. Las variables absceso (OR = 3,6; IC95%, 1,4-9,5), diabetes mellitus (OR = 2,9; IC95%, 1,1-7,7), afección aórtica (OR = 2,5; IC95%, 1,1-5,8) e infección persistente (OR = 2,8; IC95%, 1,2-6,5) resultaron ser factores independientes predictivos de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con EP. En cambio, la cirugía cardíaca se asoció a una disminución de la mortalidad entre esos pacientes (OR = 0,2; IC95%, 0,1-0,5). La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow produjo un valor de  $p = 0,94$ . El cálculo de la discriminación del modelo mediante el índice de concordancia resultó en 0,82 (índice C del 95%, 0,75-0,89).

## DISCUSIÓN

A pesar de que la aparición de ICC en pacientes con EP es un aspecto crucial en el pronóstico de estos enfermos, en la literatura médica previa no hay estudios que aborden específicamente este tema. Algunos aspectos muy importantes de esta entidad, como su incidencia y su influencia en el pronóstico o en los factores predictivos de la mortalidad, siguen siendo desconocidos. Este estudio, que constituye la serie más amplia publicada hasta la fecha en que se analice específicamente la ICC en pacientes con EP, ha aportado algo de luz sobre estos aspectos desconocidos.

Del estudio se puede extraer varias consecuencias. En primer lugar, la incidencia de la ICC en los pacientes con EP es muy elevada, puesto que afecta a más del 50% de estos pacientes. En segundo lugar, la mortalidad de la EP complicada por ICC es muy alta, sobre todo entre los pacientes a los que se da solamente tratamiento médico. En tercer lugar, la ICC es un factor de riesgo independiente asociado a la EP, que aumenta al triple el riesgo de muerte hospitalaria de los pacientes. Y en cuarto lugar, la infección persistente, la afección aórtica, el absceso y la diabetes mellitus son factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad de los pacientes con EP e ICC. Por el contrario, se demuestra que la cirugía cardíaca reduce la mortalidad de los pacientes con EP e ICC.

Hasta donde sabemos, la incidencia de ICC en los pacientes con EP descrita en nuestra serie es la más alta. Hay varias razones que podrían explicar esta observación: estos pacientes eran atendidos por equipos de expertos en insuficiencia cardíaca, que siguieron los criterios más universalmente aceptados para el diagnóstico de la ICC: los criterios de Framingham. Además, el perfil microbiológico agresivo de nuestra serie, con un elevado porcentaje de infecciones causadas por especies de estafilococos, puede explicar la elevada incidencia de ICC en este estudio. Por último, a diferencia de otros estudios, incluimos a pacientes con ICC de todas las clases funcionales de la NYHA y no sólo a los que se encontraban en NYHA III y IV<sup>13</sup>.

Los resultados indican que la cirugía cardíaca reduce la mortalidad de los pacientes con EP e ICC. Esta observación se debe interpretar con cierta precaución, puesto que con mucha frecuencia se niega la cirugía a estos pacientes debido al elevado riesgo operatorio que comporta y también porque es el subgrupo de pacientes que tiene peor pronóstico<sup>14</sup>. Este fenómeno probablemente sea más frecuente en la EP que en la endocarditis de válvula nativa, ya que los pacientes suelen ser de mayor edad en los casos de EP y tener antecedentes de al menos una intervención cardíaca previa. Sólo los estudios aleatorizados permitirán establecer si la cirugía temprana mejora realmente el pronóstico de estos pacientes<sup>15</sup>. No obstante, nuestros datos refuerzan las recomendaciones de las guías en cuanto a que la mejor opción

**Tabla 1**

Características basales de los pacientes con endocarditis protésica complicada con insuficiencia cardiaca congestiva en comparación con los pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva

	Población total (n=257)	Con ICC (n=145)	Sin ICC (n=112)	p
<i>Varones</i>	139 (54)	73 (50)	66 (59)	0,171
<i>Edad (años)</i>	64 ± 12	65 ± 12	64 ± 12	0,547
<i>Remitidos</i>	99 (39)	56 (39)	43 (38)	0,970
<i>Nosocomiales</i>	100 (40)	59 (43)	41 (37)	0,279
<i>EP de inicio temprano</i>	94 (37)	54 (37)	40 (36)	0,765
<i>Enfermedad predisponente</i>	128 (50)	76 (53)	52 (46)	0,313
<i>Diabetes mellitus</i>	58 (23)	31 (21)	27 (24)	0,625
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	34 (13)	23 (16)	11 (10)	0,150
<i>Possible puerto de entrada de la infección</i>				
<i>Cirugía previa</i>	62 (24)	37 (26)	25 (22)	0,553
<i>Catéter intravascular infectado</i>	24 (9)	16 (11)	8 (7)	0,288
<i>Manifestaciones clínicas al ingreso</i>				
<i>Soplo de nueva aparición</i>	88 (35)	57 (40)	31 (28)	0,031
<i>Fiebre</i>	173 (67)	80 (55)	93 (83)	< 0,001
<i>Ictus</i>	38 (15)	16 (11)	17 (15)	0,876
<i>Insuficiencia renal</i>	35 (14)	24 (17)	12 (11)	0,181
<i>Shock séptico</i>	10 (4)	9 (6)	1 (1)	0,046
<i>Datos radiográficos al ingreso</i>				
<i>Agrandamiento cardiaco</i>	179 (70)	119 (82)	60 (54)	< 0,001
<i>Derrame pleural</i>	71 (28)	58 (40)	13 (12)	< 0,001
<i>Características microbiológicas</i>				
<i>Cultivos positivos al ingreso</i>	155 (65)	73 (56)	82 (74)	0,003
<i>Streptococcus bovis</i>	9 (4)	2 (1)	7 (6)	0,044
<i>Streptococcus viridans</i>	12 (5)	4 (3)	8 (7)	0,099
<i>Enterococos</i>	28 (11)	14 (10)	14 (13)	0,468
<i>Estafilococos coagulasa-negativos</i>	59 (23)	32 (22)	27 (24)	0,700
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 (14)	19 (13)	16 (14)	0,784
<i>Polimicrobiana</i>	28 (11)	21 (15)	7 (6)	0,036
<i>Cultivos negativos</i>	42 (16)	24 (17)	18 (16)	0,918
<i>Variables ecocardiográficas</i>				
<i>Vegetaciones</i>	180 (71)	95 (67)	85 (76)	0,138
<i>Aórtica</i>	93 (36)	43 (30)	50 (45)	
<i>Mitral</i>	126 (49)	75 (52)	51 (45)	0,021
<i>Aórtica y mitral</i>	38 (15)	27 (19)	11 (10)	
<i>Insuficiencia valvular</i>	122 (48)	80 (55)	48 (32)	0,002
<i>Complicaciones perianulares</i>	90 (35)	56 (39)	34 (30)	0,168
<i>Abscesos</i>	61 (24)	36 (25)	25 (22)	0,640
<i>Seudoaneurismas</i>	41 (16)	27 (19)	14 (13)	0,184
<i>Fistulas</i>	6 (2)	5 (3)	1 (1)	0,237
<i>FEVI ≤ 45%</i>	22 (12)	18 (17)	4 (6)	0,026
<i>Dehiscencia protésica</i>	90 (35)	61 (42)	29 (28)	0,014
<i>Hipertensión pulmonar</i>	93 (36)	72 (56)	21 (19)	< 0,001
<i>Agrandamiento cardiaco</i>	179 (70)	119 (82)	60 (54)	0,001
<i>Variables de resultado</i>				
<i>Infección persistente</i>	98 (38)	56 (39)	42 (38)	0,898
<i>Fiebre</i>	210 (82)	105 (72)	102 (91)	0,001
<i>Insuficiencia renal</i>	106 (41)	72 (50)	34 (30)	0,002
<i>Shock séptico</i>	36 (14)	27 (19)	9 (8)	0,015
<i>Ictus</i>	55 (21)	26 (18)	29 (26)	0,123
<i>Tratamiento médico</i>	100 (39)	48 (33)	52 (46)	
<i>Cirugía</i>	157 (61)	97 (67)	60 (54)	0,030
<i>Mortalidad con tratamiento médico</i>	33 (33)	29 (60)	4 (8)	0,001
<i>Mortalidad con cirugía</i>	52 (33)	32 (33)	20 (33)	0,965
<i>Mortalidad total</i>	85 (33)	61 (42)	24 (21)	0,001

EP: endocarditis protésica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

**Tabla 2**

Modelo de regresión logística para determinar los factores predictivos de la mortalidad de los pacientes con endocarditis protésica

Predictores de la mortalidad hospitalaria en la EP (n=257)	OR (IC95%)	p
Infección persistente	3,6 (1,9-6,9)	< 0,001
ICC	3,0 (1,5-5,8)	0,001
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,7 (1,2-6,5)	0,022
Complicaciones perivalvulares	2,6 (1,4-4,9)	0,003
Insuficiencia renal	2,5 (1,3-4,8)	0,005
Diabetes mellitus	2,1 (1,0-4,4)	0,045

EP: endocarditis protésica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; OR: *odds ratio*.

terapéutica para los pacientes con EP e ICC es la cirugía cardíaca<sup>13-16</sup>.

Desde un punto de vista clínico, la identificación de subgrupos de pacientes de alto riesgo en función de la presencia de marcadores pronósticos es muy importante tanto en la endocarditis de válvula nativa como en la EP, ya que ayuda a elegir el mejor enfoque terapéutico para esos pacientes. En estudios previos se han identificado varios factores predictivos de la mortalidad en pacientes con EP<sup>17</sup>: edad creciente, comorbilidad grave, bacteriemia persistente, infección asociada a la asistencia sanitaria, *S. aureus*, EP de inicio temprano, insuficiencia renal, mediastinitis, EP complicada, abscesos, complicaciones cerebrales, ICC y *shock séptico*. De entre estos factores, las infecciones estafilocócicas y la ICC son los más constantes. Nuestros resultados corroboran estas observaciones e incluyen la diabetes mellitus como importante marcador pronóstico de la mortalidad hospitalaria en la EP. Algunos de los estudios previos en que se ha intentado identificar factores de riesgo en los pacientes con EP han quedado ya desfasados<sup>18-20</sup>, puesto que analizaron sólo un subgrupo específico de pacientes con EP<sup>18-21</sup> e incluyeron a un pequeño número de pacientes<sup>19,21</sup> o eran monocéntricos<sup>18-22</sup>. El grupo de colaboración internacional en endocarditis presentó una serie de 556 pacientes con EP de 63 centros de 28 países<sup>2</sup>. En ese estudio, los factores edad avanzada, infección asociada a la asistencia sanitaria, *S. aureus*, ICC, ictus, abscesos intracardiacos y bacteriemia persistente tuvieron valor predictivo de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con EP. La diabetes mellitus no alcanzó significación estadística en este

**Tabla 3**

Asociación entre las características basales de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y la mortalidad hospitalaria

	Murieron (n=61)	No murieron (n=84)	p
Varones	30 (49)	43 (51)	0,811
Edad (años)	67 ± 10	63 ± 13	0,052
Nosocomial	31 (53)	28 (36)	0,059
Diabetes mellitus	20 (33)	11 (13)	0,005
<b>Factor desencadenante</b>			
Cirugía previa	13 (21)	24 (29)	0,322
Catéteres intravasculares	9 (15)	7 (8)	0,223
<b>Manifestaciones clínicas al ingreso</b>			
Soplo de nueva aparición	24 (40)	33 (42)	0,833
Fiebre	38 (62)	42 (50)	0,142
Ictus	8 (13)	13 (15)	0,690
Insuficiencia renal	15 (25)	9 (11)	0,026

**Tabla 3 (Continuación)**

Asociación entre las características basales de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y la mortalidad hospitalaria

	Murieron (n=61)	No murieron (n=84)	p
<i>Shock séptico</i>	8 (13)	1 (1)	0,004
Disnea	40 (66)	64 (77)	0,127
<b>Datos analíticos al ingreso</b>			
Creatinina (mg/dl)	1,2 [1,0-1,7]	1,1 [0,9-1,4]	0,020
BUN (mg/dl)	54 [35-99]	48 [34-61]	0,184
Hematocrito (%)	33 ± 16	34 ± 6	0,136
Recuento leucocitario > 10.000 × 10 <sup>3</sup> /μl	31 (52)	34 (41)	0,228
Sodio (mg/dl)	135 [131-138]	137 [134-140]	0,030
Potasio (mg/dl)	4,0 ± 0,7	4,0 ± 0,6	0,899
<b>Datos microbiológicos</b>			
Cultivos positivos al ingreso	39 (67)	34 (47)	0,022
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (2)	3 (4)	0,639
Estafilococos coagulasa-negativos	14 (23)	18 (21)	0,827
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (21)	6 (7)	0,013
Polimicrobiana	4 (7)	17 (20)	0,021
Cultivos negativos	9 (15)	15 (18)	0,620
<b>Datos ecocardiográficos</b>			
Vegetaciones	45 (75)	50 (62)	0,097
Aórtica	24 (39)	19 (23)	0,015
Mitral	23 (38)	52 (62)	0,254
Aórtica y mitral	14 (23)	13 (15)	0,254
Complicaciones perianulares	32 (52)	24 (29)	0,004
Abscesos	24 (39)	12 (14)	0,001
Seudoaneurismas	13 (21)	14 (17)	0,478
Fístulas	4 (7)	1 (1)	0,162
FEVI	58 ± 14	60 ± 13	0,425
<b>Variables de resultado</b>			
Infección persistente	36 (59)	20 (24)	0,001
Fiebre	52 (85)	56 (67)	0,011
Insuficiencia renal	39 (64)	33 (39)	0,003
<i>Shock séptico</i>	22 (36)	5 (6)	0,001
Embolia periférica	15 (25)	15 (18)	0,323
Ictus	11 (18)	15 (18)	0,978
Tratamiento médico	29 (47)	19 (23)	0,002
Cirugía	32 (53)	65 (77)	0,002

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

**Tabla 4**

Modelo de regresión logística para determinar los factores predictivos de la mortalidad de los pacientes con endocarditis protésica complicada por insuficiencia cardíaca congestiva

Factores (n=145)	OR (IC95%)	p
Absceso	3,6 (1,4-9,5)	0,010
Diabetes mellitus	2,9 (1,5-9,4)	0,032
Infección persistente	2,8 (1,2-6,5)	0,014
Afección aórtica	2,5 (1,1-5,8)	0,032
Cirugía	0,2 (0,1-0,5)	0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.



estudio en cuanto a las diferencias observadas y no se analizó la insuficiencia renal.

Una vez establecido que la ICC agrava el pronóstico de los pacientes con EP, se investigó qué factores son útiles para identificar a los pacientes con riesgo de EP e ICC elevado. Los cuatro factores de riesgo independientes identificados en nuestra serie se han descrito ya en estudios previos<sup>2,5,23,24</sup>. El más potente factor predictivo de la mortalidad en nuestra serie fue la infección persistente, lo que concuerda con los resultados previos de nuestro grupo<sup>25</sup>. Es importante resaltar que más del 70% de los casos de EP causados por *S. aureus* se asoció a una infección persistente, lo que explica por qué este microorganismo no alcanzaba significación estadística en el análisis multivariable. El papel de las complicaciones perivalvulares en el pronóstico de la endocarditis infecciosa se ha estudiado de manera detallada y está claramente establecido<sup>2,10</sup>. Sin embargo, hay menos uniformidad en los datos relativos a la diabetes mellitus. En algunas series se ha observado que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de muerte de los pacientes con endocarditis infecciosa<sup>26</sup>; sin embargo, estos resultados no concuerdan con los presentados por otros autores<sup>27</sup>. Nuestros datos indican que la diabetes mellitus puede asociarse a un aumento del riesgo cuando el proceso infeccioso afecta al material protésico. Los mecanismos propuestos en la literatura médica previa hacen referencia a una depresión de la quimiotaxis, la adherencia, la fagocitosis, la destrucción intracelular de microorganismo y la osonización en los leucocitos<sup>26</sup>.

### Limitaciones

Somos conscientes de varias limitaciones de nuestro trabajo. No se utilizaron marcadores bioquímicos como el péptido natriurético cerebral o la porción aminoterminal de la prohormona en la evaluación diagnóstica y pronóstica de los pacientes con ICC, ya que no se dispuso de estas determinaciones durante todo el periodo de estudio en nuestros hospitales. Se ha identificado que el aumento de la concentración plasmática de péptido natriurético y de la porción aminoterminal de la prohormona son factores predictivos de disfunción cardíaca y muerte en muchos contextos de cuidados críticos, incluida la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio y el *shock* séptico. Sólo hay un estudio pequeño en el que se observó que el aumento de péptido natriurético al ingreso predice la mortalidad hospitalaria o la cirugía urgente en pacientes con endocarditis infecciosa<sup>28</sup>. No obstante, se deberá validar estos resultados en cohortes de pacientes más amplias.

En nuestra base de datos no se registraron posibles factores desencadenantes de la insuficiencia cardíaca distintos de los

relacionados con la infección en sí (es decir, arritmia, síndrome coronario agudo y urgencia hipertensiva) ni trastornos que comportaran propensión a la ICC (es decir, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, etc.).

### CONCLUSIONES

Por último, este estudio se llevó a cabo en hospitales terciarios, un contexto que comporta un sesgo en el tipo de pacientes incluidos en nuestra base de datos. Nuestra muestra no refleja las características de todos los pacientes con endocarditis infecciosa de la población general, sino más bien la población de pacientes con EP ingresados en hospitales especializados. En consecuencia, nuestras conclusiones son aplicables a hospitales de referencia que cuenten con el equipamiento y el personal necesario para practicar cirugía cardíaca. Todos los estudios observacionales, así como muchos de los estudios aleatorizados, tiene un sesgo intrínseco<sup>29</sup>. Los efectos del sesgo de consulta en los centros terciarios han sido reconocidos ya anteriormente en la endocarditis<sup>30</sup> y en los resultados quirúrgicos<sup>31</sup>. No es posible evitarlo, pero se debe reconocerlo. En nuestra población de pacientes con EP, la mortalidad puede ser superior a la observada en una cohorte de base poblacional, ya que los pacientes pueden haber fallecido antes de ser remitidos a nuestro hospital. Por el contrario, la mortalidad puede ser inferior debido a que los pacientes con un curso clínico favorable pueden no ser remitidos a nuestro hospital. Sin embargo, nuestros resultados son comparables a los de otras series de centros terciarios en los que se ha realizado la mayor parte de la investigación sobre endocarditis infecciosa.

### AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Ana Puerto por su consejo estadístico.

### FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado en parte por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares y contó con la financiación del Instituto de Salud Carlos III.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ANEXO. TODAS LAS VARIABLES ANALIZADAS

Epidemiológicas	Sexo <sup>†</sup> , edad <sup>†</sup> , nosocomial <sup>†</sup> , remitida <sup>†</sup> , endocarditis infecciosa previa, enfermedad predisponente, insuficiencia renal crónica <sup>†</sup> , diabetes mellitus <sup>†</sup> , cáncer, anemia crónica, inmunodepresión, tratamiento inmunosupresor, virus de la inmunodeficiencia humana, uso de drogas por vía parenteral, endocarditis protésica de inicio temprano <sup>†</sup> y posible puerto de entrada de la infección (cirugía previa <sup>†</sup> o catéter intravascular infectado <sup>†</sup> )
Clínicas	Clase funcional de la NYHA, fiebre al ingreso <sup>†</sup> (temperatura $\geq 38^{\circ}$ C), fiebre antes del ingreso, tratamiento antibiótico antes del ingreso, disnea, escalofríos, soplo de nueva aparición <sup>†</sup> , ictus agudo <sup>†</sup> , <i>shock</i> séptico <sup>†</sup> , aparición aguda de síntomas y manifestaciones cutáneas variadas (lesiones de Janeway, hemorragias en astilla, petequias y nódulos de Osler)
Análíticas	Creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, hemoglobina, hematocrito, velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, recuento leucocitario, leucocitosis, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, sodio, potasio, lactato deshidrogenasa, proteinuria y hematuria
Electrocardiográficas	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de ramas derecha e izquierda, fibrilación auricular y taquicardia supraventricular
Radiológicas	Agrandamiento cardíaco <sup>†</sup> y derrame pleural <sup>†</sup>

## ANEXO. (Continuación)

Microbiológicas	Cultivos positivos al ingreso*, <i>Streptococcus bovis</i> *, <i>S. viridans</i> *, otros estreptococos, enterococos*, estafilococos coagulasa-negativos*, estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina, <i>Staphylococcus aureus</i> *, <i>S. aureus</i> resistente a meticilina, bacilos Gram negativos, polimicrobiana*, anaerobios, hongos, otros y cultivos negativos
Ecocardiográficas	Vegetaciones*, área transversal de vegetación, diámetro máximo de vegetación, diámetro mínimo de vegetación, fracción de eyección ventricular izquierda reducida*, hipertensión pulmonar*, nueva insuficiencia valvular moderada o grave*, complicaciones perivalvulares* (absceso, fistula y pseudoaneurismas), estenosis protésica, dehiscencia protésica*, perforación valvular, localización de la endocarditis* (mitral, aórtica o multivalvular), derrame pericárdico, hipertensión pulmonar moderada o grave* y agrandamiento cardíaco*
VARIABLES RELACIONADAS CON EL RESULTADO	Infección persistente*, shock séptico*, embolia sistémica, ictus agudo*, esplenomegalia*, insuficiencia renal*, lesiones cutáneas, hematuria, estancia en el hospital, tipo de tratamiento* (médico y quirúrgico), mortalidad con tratamiento médico*, mortalidad con cirugía* y mortalidad total*

NYHA: New York Heart Association.

\* Variables mencionadas en las tablas o el texto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:776–83.
- Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler Jr VG, Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297:1354–61.
- Slater MS, Komanapalli CB, Tripathy U, Ravichandran PS, Ungerleider RM. Treatment of endocarditis: a decade of experience. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:2074–9.
- Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu 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;11:668–75.
- Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Martín-Durán R, Gutiérrez Díez JF, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:887–93.
- Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11:869–83.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441–6.
- López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010;121:892–7.
- Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1204–11.
- López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28:760–5.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service.* *Am J Med.* 1994;96:200–9.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–8.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369–413.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007;28:196–203.
- San Román JA, López J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J.* 2008;156:431–6.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e1–148.
- Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:274–81.
- Tornos P, Almirante B, Olona M, Permyer G, González T, Carballo J, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis.* 1997;24:381–6.
- Wolff M, Witczitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest.* 1995;108:688–94.
- John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1302–9.
- Chirouze C, Cabell CH, Fowler Jr VG, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the international collaboration on endocarditis merged database. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1323–7.
- Akwuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart.* 2003;89:269–72.
- San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007;120:e1–7.
- Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:364–72.
- Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J.* 2007;28:65–71.
- Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E, et al. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the international collaboration on endocarditis-merged database. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:613–9.
- 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.
- Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2007;99:1429–33.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359:248–52.
- Steckelberg JM, Melton 3rd LJ, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med.* 1990;88:582–8.
- Warner MA, Hosking MP, Lobdell CM, Offord KP, Melton 3rd LJ. Effects of referral bias on surgical outcomes: a population-based study of surgical patients 90 years of age or older. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:1185–91.