ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Estudio retrospectivo de la endocarditis infecciosa en diferentes grupos de riesgo

Álvaro Hermida Ameijeiras, Raimundo López Rodríguez, Montserrat Rodríguez Framil, Francisco Lado Lado.

Infective endocarditis in an internal medicine ward

Background: Due to the increasing number of intravenous drug users, subjects with immune deficiencies or with prosthetic valves, infective endocarditis (IE) continues to be prevalent and to have a high mortality. **Aim:** To review all cases of infective endocarditis diagnosed in an Internal Medicine Service. **Material and methods:** Retrospective review of medical records of all patients with infective endocarditis, hospitalized in an Internal Medicine ward, between 1989 and 2003. Dukes criteria were used to define definitive, possible and less probable cases of IE. **Results:** Eighty seven patients with definite IE were identified (66 males, age range 19-84 years), with a mean incidence of 5.3 per 1000 hospitalizations. IE in intravenous drugs users was usually caused by *Staphylococcus aureus* and presented high risk of embolism (RR: 3,21). Subjects aged over 70 years had a relative risk of mortality of 5.5. Hospital acquired IE was associated with advanced age and IV catheters appeared as the only predisposing factor. Patients with prosthetic valves were also older; their main complication was abscess formation and their mortality was higher. **Conclusions:** A closer approach to differential conditions of patients, according to age, intravenous drug use or the presence of prosthetic valves, is necessary (Rev Méd Chile 2007; 135: 11-16).

(Key words: Endocarditis, bacterial; Substance abuse, intravenous; Thromboembolism)

Recibido el 28 de febrero, 2006. Aceptado el 10 de julio, 2006.

Los autores declaran que no han recibido financiación alguna para la realización del presente estudio así como la presencia de ningún conflicto de interés devengado de relaciones comerciales o contractuales.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico. Santiago de Compostela (A Coruña), España.

A pesar del desarrollo de la terapia antimicrobiana y el abordaje quirúrgico, la endocarditis infecciosa (EI) conlleva un elevado riesgo de

morbimortalidad. El creciente número de individuos con válvulas protésicas, pacientes inmunodeprimidos, usuarios de drogas por vía intravenosa (UDVP) y la EI nosocomial son, entre otras, algunas de las razones para que no se haya podido reducir la incidencia ni mejorar el pronóstico en los últimos años¹. También se ha observado un creciente número de pacientes ancianos con EI y la edad *per se* constituye un predictor independiente de mortalidad².

Correspondencia a: Dr. Álvaro Hermida Ameijeiras. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico. Avda. Choupana s/n CP 15706. Santiago de Compostela (A Coruña), España. Teléfono: 981-950522. Fax: 981-950501. E mail: alvarohermida@tiscali.es

Los cocos grampositivos constituyen la principal causa de EI, pero también otras bacterias, los denominados microorganismos HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetencomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella species* y *Kingella species*), hongos y menos frecuentemente *Chlamydia* o *Rickettsia* pueden causarla³.

Los criterios diagnósticos de EI combinan hallazgos microbiológicos y ecocardiográficos, pero los hemocultivos pueden ser negativos en al menos 5%-10% de los pacientes, así como un estudio ecocardiográfico normal no excluye la EI, por ello se han sugerido diversas modificaciones a los clásicos criterios de Duke⁴⁻⁶.

La investigación en EI es necesaria para proporcionar nuevas y mejores estrategias terapéuticas pero también profilácticas⁷. El objetivo del presente estudio es describir las características epidemiológicas de la EI en una muestra poblacional, prestando especial atención a diversos grupos de riesgo con características muy concretas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha revisado retrospectivamente todos los casos diagnosticados de EI en nuestro Servicio de Medicina Interna desde el 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 2003. Se utilizaron los criterios modificados de Duke para clasificar los casos como definitivos, posibles o poco probables⁵. Se revisaron los informes al alta y se recogieron datos concernientes a la edad, sexo, antecedentes personales, síntomas y signos en el momento de admisión en el hospital, aspectos microbiológicos, complicaciones, modalidades terapéuticas y curso evolutivo de cada caso de EI. Dado que los estudios ecocardiográficos han ido presentando variaciones técnicas durante el transcurso del período objeto de revisión, así como la experiencia de los responsables de las exploraciones, no se han podido recopilar para nuestro estudio de forma fehaciente datos concernientes a los hallazgos de imagen.

Se consideró EI nosocomial como aquella que se desarrolló tras 72 h de ingreso en el hospital por otro motivo o relacionada con un procedimiento hospitalario en los 6 meses previos al ingreso actual. Aunque existe alguna discusión en

cuanto a los criterios definitorios, el período aquí considerado es el más ampliamente aplicado en la mayoría de estudios⁸. La EI en el anciano se definió como aquella que se presenta en pacientes de 70 o más años de edad.

Estadística. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS 10.0. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el test del χ^2 y el test exacto de Fisher para variables categóricas o la corrección de Yates cuando hay más de 20% de celdas con frecuencias esperadas menores de 5 así como el test de "t" Student para datos no pareados cuando se analizaron variables continuas. La significancia estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Identificamos 111 casos de EI desde 1989 a 2003. De acuerdo con los criterios modificados de Duke, dos casos fueron rechazados y 22 considerados como posibles, por lo que no fueron incluidos en nuestro análisis, los restantes 87 casos definitivos fueron objeto del estudio. La incidencia media global fue de 5,3/1.000 hospitalizaciones. Hubo 66 varones (media de edad: 49,3; mediana: 45,5; desviación estándar: 21,1) y 21 mujeres (media de edad: 61,5; mediana: 68,5; desviación estándar: 19,3), con un rango de edad entre los 19 y los 84 años. Veintisiete casos eran mayores de 70 años (31%). Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la media de edad entre pacientes con EI sobre válvula nativa (50,0 años) y pacientes con EI sobre válvula protésica (EVP) (70,1 años), así como EI en UDVP (28,6 años) ($p < 0,05$). Hubo también diferencias aunque no significativas estadísticamente ($p = 0,05$) al comparar la media de edad entre la EI nosocomial: 70,2 y la adquirida en la comunidad: 50,9.

No se identificaron antecedentes de interés en 14 casos. Veintiséis pacientes eran UDVP (29,8%), 19 de los cuales estaban también infectados por el VIH. La cardiopatía preexistente se especificaba en 18 casos (20,6%): insuficiencia mitral (7), insuficiencia aórtica (3), estenosis aórtica (3), miocardiopatía hipertrófica (3), insuficiencia tricuspídea (1) y cardiopatía no especificada en uno de los casos. Se describen cinco

casos de manipulación previa de riesgo en pacientes con cardiopatía estructural y en solo uno de ellos con profilaxis antibiótica. Igualmente se describen cuatro casos de EI por infección de marcapasos (incluidos como EI sobre válvula nativa en nuestro estudio). La cardiopatía preexistente fue precisamente el principal factor de riesgo en pacientes ancianos (33,3% de pacientes ≥ 70 años). Doce pacientes presentaron episodios previos de EI (13,8%). Todos los casos de EI nosocomial presentaban catéter endovenoso como único factor de riesgo.

La Tabla 1 muestra la distribución de los diferentes gérmenes causales aislados en los 87 casos de EI analizados, según los distintos grupos de riesgo. *Staphylococcus aureus* ha sido el más frecuentemente aislado excepto en la EVP con tres episodios por *Staphylococcus coagulasa* negativo. Hubo dos episodios de EI por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, ambos de origen nosocomial.

El hallazgo clínico más habitual ha sido la fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) en 80 episodios (91,9%), también la presencia de nuevos soplos cardíacos o cambios en soplos preexistentes se detectó en numerosos casos (56; 64,3%). Otros hallazgos fueron la anorexia, en 35 casos (40,2%); esplenomegalia (N:24; 27,5%); adelgazamiento (N:19; 21,8%), petequias (N:6; 6,89%), manchas de Roth (N:3; 3,4%), hemorragias en astilla en dos ocasiones (2,2%) y nódulos de Osler en un caso (1,1%). No se objetivaron lesiones de Janeway.

Se objetivaron complicaciones en 55 pacientes (63,2%) (los datos y su distribución se detallan en la Tabla 2). Los fenómenos embólicos fueron los más frecuentemente detectados en pacientes con EI sobre válvula nativa así como en UDVP, causada por *Staphylococcus aureus* en 60,7% de ellos. Encontramos diferencias significativas en el riesgo relativo de embolismo en la EI en UDVP en comparación con los demás (RR =3,21). Veintidós pacientes precisaron intervención quirúrgica

Tabla 1. Aspectos microbiológicos de EI en diferentes grupos de riesgo (basado en hemocultivos y serologías)

Germen causal	Válvula nativa (n =77)	Válvula protésica (n =10)	UDVP (n =26)	EI nosocomial (n =6)	IE en el anciano (n =27)	Total (n =87)
Staphylococci						
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	36	2	19	6	10	38
<i>Coagulase negative</i> ^b	3	3	1	0	3	6
Streptococci						
<i>Streptococcus viridans</i> ^c	14	2	2	0	7	16
<i>Streptococcus bovis</i>	6	0	0	0	1	6
Otros ^d	3	0	1	0	2	3
<i>Enterococcus spp.</i>	7	0	0	0	3	7
Bacilos Gram negativos ^e	2	1	1	0	0	3
Hongos ^f	1	0	1	0	0	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	0	0	0	0	1
Otras bacterias ^g	2	2	0	0	1	4
Hemocultivos negativos	2	0	1	0	0	2

^aIncluyen dos episodios por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (SAMR). ^b*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus a-haemolyticum* y *Staphylococcus warnerii*. ^c*Streptococcus mutis*, *Streptococcus constellatum*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis* y *Streptococcus intermedius*. ^d*Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus B-haemolyticum* group B. ^e*Salmonella enteritidis*, *Pasteurella multocida* y *Stenotrophomonas maltophilia*. ^f*Candida parasilosis*. ^g*Corynebacterium*, *Aerococcus viridans* y *Gemella Morbillorum*.

Tabla 2. Complicaciones en 87 casos de EI definitiva en diferentes grupos de riesgo

Complicaciones	Válvula nativa (n =77)	Válvula protésica (n =10)	UDVP (n =26)	Adquirida en el hospital IE (n =6)	EI en el anciano (n =27)	Total (n =87)
Émbolos	26	2	16	1	3	28
Pulmonares	12	0	11	0	0	12
Cerebrales	2	1	0	0	2	4
Esplénicos	3	0	1	0	0	2
Otros	9	1	4	1	1	10
Abscesos	12	4	3	0	6	16
Esplénicos	6	0	0	0	1	6
Valvulares	1	4	0	0	4	5
Pulmonares	2	0	1	0	0	2
Cutáneos	2	0	2	0	0	2
Cerebrales	1	0	0	0	1	1
Insuficiencia cardíaca	16	2	4	1	8	18
Aneurisma micótico	2	0	0	0	0	2
Bacteriaemia persistente	3	1	0	0	1	4
Pericarditis	3	0	2	0	0	3
Exitus	5	2	0	1	5	7
Sin complicaciones	30	2	7	2	9	32

(25,9%), 17 en EI sobre válvula nativa y 5 en EVP, aunque no se ha podido determinar el motivo para la cirugía en todos ellos. La tasa global de mortalidad fue de 8%, los grupos con mayor mortalidad fueron aquellos con EVP (20%) y los ancianos (18,5%). Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la asociación de la edad ≥ 70 años con la mortalidad (RR: 5,5). Hubo diferencias significativas en la media de edad de los pacientes que sobrevivieron (50,4) con respecto a los fallecidos (73,4). No hubo asociación significativa entre la mortalidad y los restantes grupos de riesgo estudiados ni tampoco entre la mortalidad y los distintos gérmenes causales. Un análisis multivariado de la mortalidad demostró además una asociación estadísticamente significativa en aquellos pacientes que ingresaban con insuficiencia cardíaca (tasa mortalidad de 50%), en comparación con aquellos que no presentaban dicha complicación al ingreso e incluso con aquellos que la desarrollaban en el transcurso del mismo.

DISCUSIÓN

La incidencia global de EI se ha incrementado en la última década⁹ en probable relación con un número creciente de pacientes ancianos, UDVP, pacientes con válvulas protésicas así como EI nosocomiales entre otras razones. Nosotros hallamos una incidencia media de 5,3/1.000 hospitalizaciones, en los últimos 15 años, similar a lo hallado por otros autores⁹. Los pacientes de ≥ 70 años representan el 31% y se asocian habitualmente a la EVP y a la EI nosocomial. La EI en el paciente anciano es, además, el grupo analizado con mayor mortalidad (18,5%) con un riesgo relativo de 5,5 ($p < 0,05$). Estos datos indican que la edad avanzada conlleva un peor pronóstico de la enfermedad tal y como otros autores han objetivado² pero que contrasta con otras series previas^{10,11}.

La EI nosocomial representa 8% de los casos, menos que lo estimado en otras series¹², lo que los autores ponemos en relación con el hecho de

que sólo registramos los casos ingresados en nuestro servicio, sin tener en consideración otros grupos de riesgo como pacientes en hemodiálisis o pacientes críticos, que precisan habitualmente de procedimientos invasivos endovasculares y catéteres de forma prolongada. En cualquier caso, todos los casos analizados presentaban accesos venosos periféricos como principal factor de riesgo y todos los casos fueron debidos a *Staphylococcus aureus*, dos de los cuales eran meticilín resistentes. Estos datos apoyan la necesidad de acentuar las medidas profilácticas en el manejo y cuidado de catéteres endovasculares, del mismo modo que se han propuesto criterios diagnósticos adicionales a los indicados por Durack en 1994⁴ como la presencia de accesos venosos periféricos pudiendo incrementar la sensibilidad de los mismos a 91%¹¹. Es necesario un consenso en este sentido ya que la EI nosocomial se asocia con una elevada mortalidad (16,6% en nuestra serie) pudiendo alcanzar a más de 50% de los casos¹².

Las complicaciones son habituales en la EI, 63,2% presentaron una o más. El grupo analizado con mayor tasa de complicaciones fueron los UDVP, con tasas similares a las descritas con anterioridad¹³, a menudo incluyendo embolismos en relación a infección por *Staphylococcus aureus*, en contra de estudios previos que no encontraron relación entre los fenómenos embólicos y el microorganismo causal¹⁴. Aunque la anticoagulación no está justificada en estas circunstancias¹⁵, sí se ha establecido relación entre el tamaño de la vegetación, la movilidad y eventos

embólicos¹⁴, por lo que se requiere más evidencia para poder determinar si algún tipo de paciente podría beneficiarse de disminuir la agregación plaquetaria, tal y como se ha sugerido¹⁶. La insuficiencia cardíaca congestiva fue también un hallazgo frecuente (20,7%), y habitualmente se acompañó de intervención quirúrgica (50%), la mayoría en ancianos tal y como se dijo anteriormente.

La cirugía fue necesaria en 50% de la EVP (el grupo analizado con mayor tasa de tratamiento quirúrgico), a menudo relacionado con insuficiencia cardíaca o extensión perianular de la infección. La mortalidad en este grupo fue de 20% (aunque no encontramos diferencias significativas en comparación con los otros grupos, probablemente debido al bajo número de pacientes con EVP incluidos en el estudio).

Los hallazgos aquí mostrados revelan, a pesar de tratarse de una muestra poblacional circunscrita a nuestra área sanitaria, que el diagnóstico genérico de EI no implica la misma distribución de gérmenes causales, complicaciones evolutivas, pronóstico o estrategias terapéuticas, dependiendo de las circunstancias individuales de cada paciente. Debido a la creciente incidencia y a la elevada morbimortalidad de la EI, pensamos que se precisa nueva evidencia basada en series más amplias de pacientes agrupados según características similares y diferentes a otros grupos, tal y como se muestra en el presente estudio, de cara a un diagnóstico precoz y poder adoptar medidas profilácticas y terapéuticas concretas para cada caso.

REFERENCIAS

1. MOREILLON P, QUE Y. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
2. DI SALVO G, ROSENBERG V, PERGOLA V, BELLARD O, DERUMEAUX G, COHEN A ET AL. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003; 24: 1575-82.
3. WATKIN RW, LANG S, LAMBERT PA, LITTLER WA, ELLIOTT TSJ. The microbial diagnosis of infective endocarditis. *J Infect* 2003; 47: 1-11.
4. DURACK DT, LUKES AS, BRIGHT DK, AND THE DUKE ENDOCARDITIS SERVICE. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
5. LI JS, SEXTON DJ, NETTLES R, FOWLER VG, RYAN T, BASHORA T, COREY GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.
6. WERNER M, ANDERSSON R, OLAISON L, HOGEVIK H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine* 2003; 82: 263-73.
7. AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES: Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 1998; 98: 1949-84.

8. BEN-AMI R, GILADI M, CARMELI Y, ORNI-WASSERLAUF R, SIEGMAN-IGRA Y. Hospital acquired infective endocarditis. Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004; 38: 843-50.
9. BENN M, HAGELSKJAER LH, TVEDE M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Int Med* 1997; 242: 15-22.
10. NETZER RO, ZOLLINGER E, SEILER C, CERNY A. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 933-4.
11. CRUZ JM, MARTÍNEZ R, GARCÍA M, ZARZALEJOS JM, DE LA PEÑA F. Infective endocarditis in the elderly. *An Med Interna* 2003; 20: 569-74.
12. LAMAS CC, EYKYN SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart* 1998; 79: 442-7.
13. FABER M, FRIMODT-MOLLER N, ESPERSEN F, SKINHOJ P, ROSDAHL V. *Staphylococcus aureus* endocarditis in Danish intravenous drug users: high proportion of left-sided endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 483-7.
14. MANGONI DE, ADINOLFI LE, TRIPODI MF, ANDREANA A, GAMBARDILLA M, RAGONE E ET AL. Risk factors for major embolia events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146: 311-6.
15. THE SEVENTH ACCP CONFERENCE ON ANTITHROMBOTIC AND THROMBOLYTIC THERAPY. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. *Chest* 2004; 126: 457S-482S.
16. KUPFERWASER L, YEAMAN MR, SHAPIRO SM, NAST CL, SULLAM PM, FILLER SG ET AL. AAS reduces vegetation bacteria density, hematogenous bacterial dissemination and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999; 99: 2791-7.