



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

Factores pronósticos de la endocarditis infecciosa izquierda:

Análisis propensivo sobre el impacto del tratamiento quirúrgico

Memoria presentada por Juan Gálvez Acebal, licenciado en Medicina y Cirugía
para optar al grado de Doctor

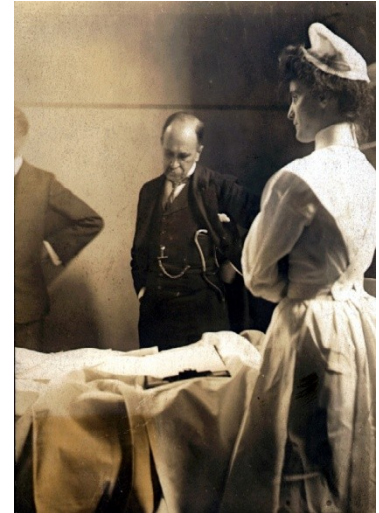
Director: Dr D Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, 2011

Introducción y justificación

El estudio de la endocarditis infecciosa

- 1880->: Era osleriana
- 1890->: Microbiológica: Hemocultivos
- 1906->: Series de casos
- 1944->: Terapéutica
- 1970->: Patogénesis: Modelos animales
- 1975->: Métodos diagnósticos: Ecocardiografía
- 2000->: Era informática
 - » Nuevas tecnologías
 - » Estudios multicéntricos



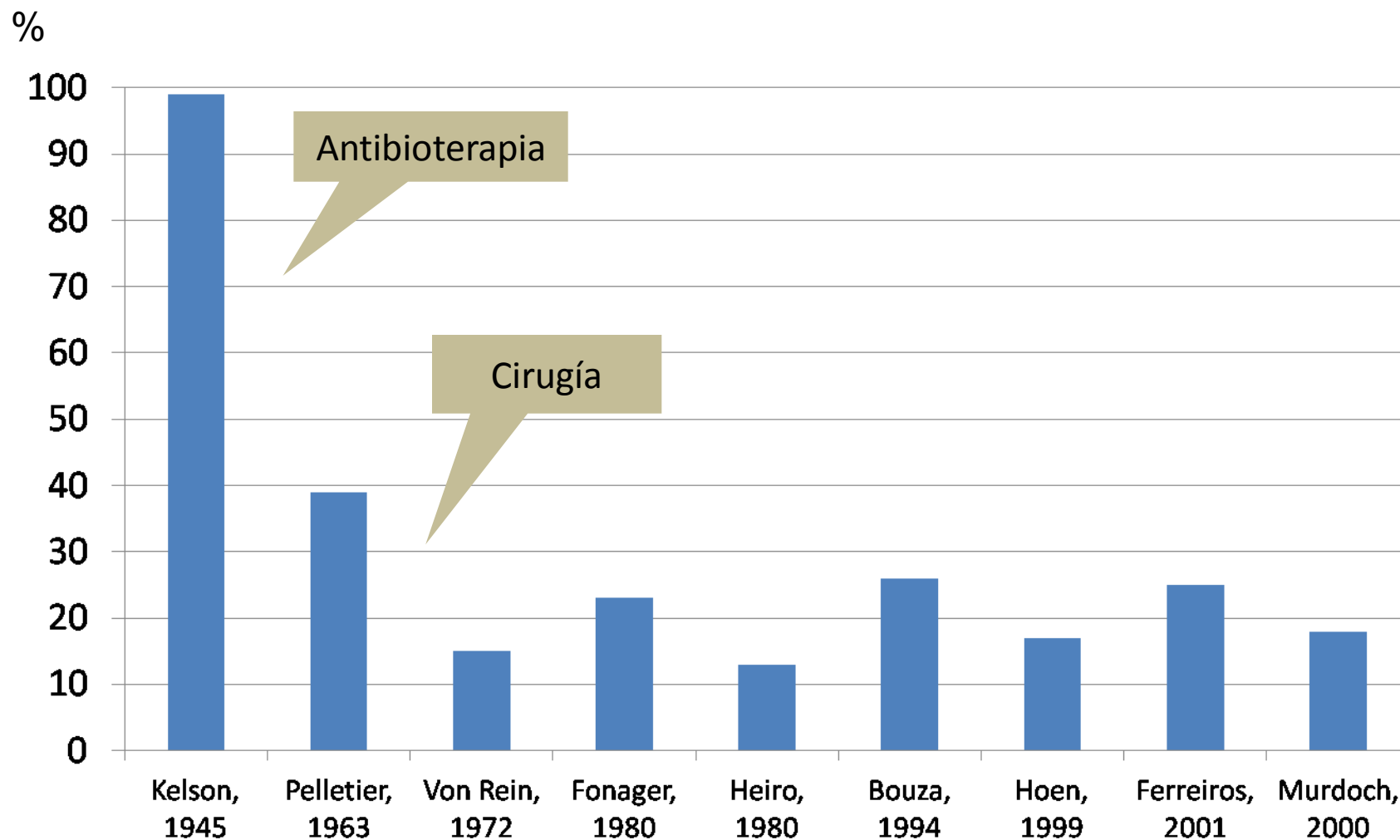
Sir William Osler

La endocarditis del siglo XXI

- Infrecuente: 3-7 casos/100.000 habitantes/año¹
- Entidad cambiante
 - Pacientes: Mayor edad y comorbilidad²
 - Cardiopatía³: Prótesis y dispositivos de electroestimulación
 - Aumento de casos relacionados con la asistencia sanitaria⁴
 - Cambios etiológicos: *Staphylococcus sp.*; cepas resistentes⁵
- Avances diagnósticos:
 - Técnicas de imagen⁶ : Ecocardiografía, TAC, PET
 - Microbiológicos: estudios moleculares⁷
- Escasos avances terapéuticos:
 - Pautas de antibioterapia similares
 - Cirugía más frecuente, pero con evidencias débiles
- Frecuentes complicaciones y mortalidad elevada

¹ Tleyieh y cols Chest 2007, ² Durante-Mangoni y cols, Arch Intern Med 2008 ; Lung y colscurr Probl Cardiol 2007 , ⁴ Benito y cols Ann Intern Med 2009; ⁵ Fowler y colsJAMA 2005. ⁶ Feutchner y cols JACC 2009; ⁷ Marín y cols Medicine 2007.

Evolución de la mortalidad



Factores pronósticos observados en diferentes estudios con análisis multivariante

| Paciente | Microorganismo | Complicaciones | Tratamiento |
|--------------------------------|---|---|------------------------|
| Edad ^{4,6,8} | <i>S. aureus</i> ^{1,3,4,5,7,8} | Insuficiencia cardiaca ^{1,4,5,7} | Médico ¹ |
| Genero femenino ⁴ | Diferentes a SGV ¹ | Shock séptico ² | Cirugía ^{6,8} |
| Ind Charlson>2 ⁴ | SGV ⁸ | Extensión perianular ^{7,8} | |
| Diabetes mellitus ³ | | Embolismos ^{2,3} | |
| Protésica ^{3,8} | | Alteración mental ¹ | |
| Inmunosupresión ³ | | Indice APACHE ² | |
| | | Insuficiencia renal ⁴ | |
| | | Vegetaciones >15 mm ⁴ | |

Factores protectores

1 Hasbun y cols. JAMA2003;

2 Mourvillier y cols. Intensive Care Med 2004;

3 Chu y cols, Circulation 2004;

4Thuny y cols; Circulation 2005;

5 Habib y cols, Heart 2005;

6 Hill y cols, Eur Heart J 2007;

7San Román y cols, Am J Med 2007,

8 Murdoch y cols ,Arch Intern Med 2009

Características de los estudios previos

- Diseño
 - Retrospectivos^{1,2}
 - Número limitado de casos^{2, 5, 6}
 - Un solo centro, habitualmente de referencia^{3,6}
- Población estudiada
 - Endocarditis derechas e izquierdas^{4,6,8}
 - Solo casos complicados^{1,2}
 - Mortalidad intrahospitalaria, 6 meses, 1 año

1 Hasbun y cols. JAMA2003;

2 Mourvillier y cols. Intensive Care Med 2004;

3 Chu y cols, Circulation 2004;

4Thuny y cols; Circulation 2005;

5 Habib y cols, Heart 2005;

6 Hill y cols, Eur Heart J 2007;

7San Román y cols, Am J Med 2007,

8 Murdoch y cols ,Arch Intern Med 2009

Papel de la cirugía en la endocarditis

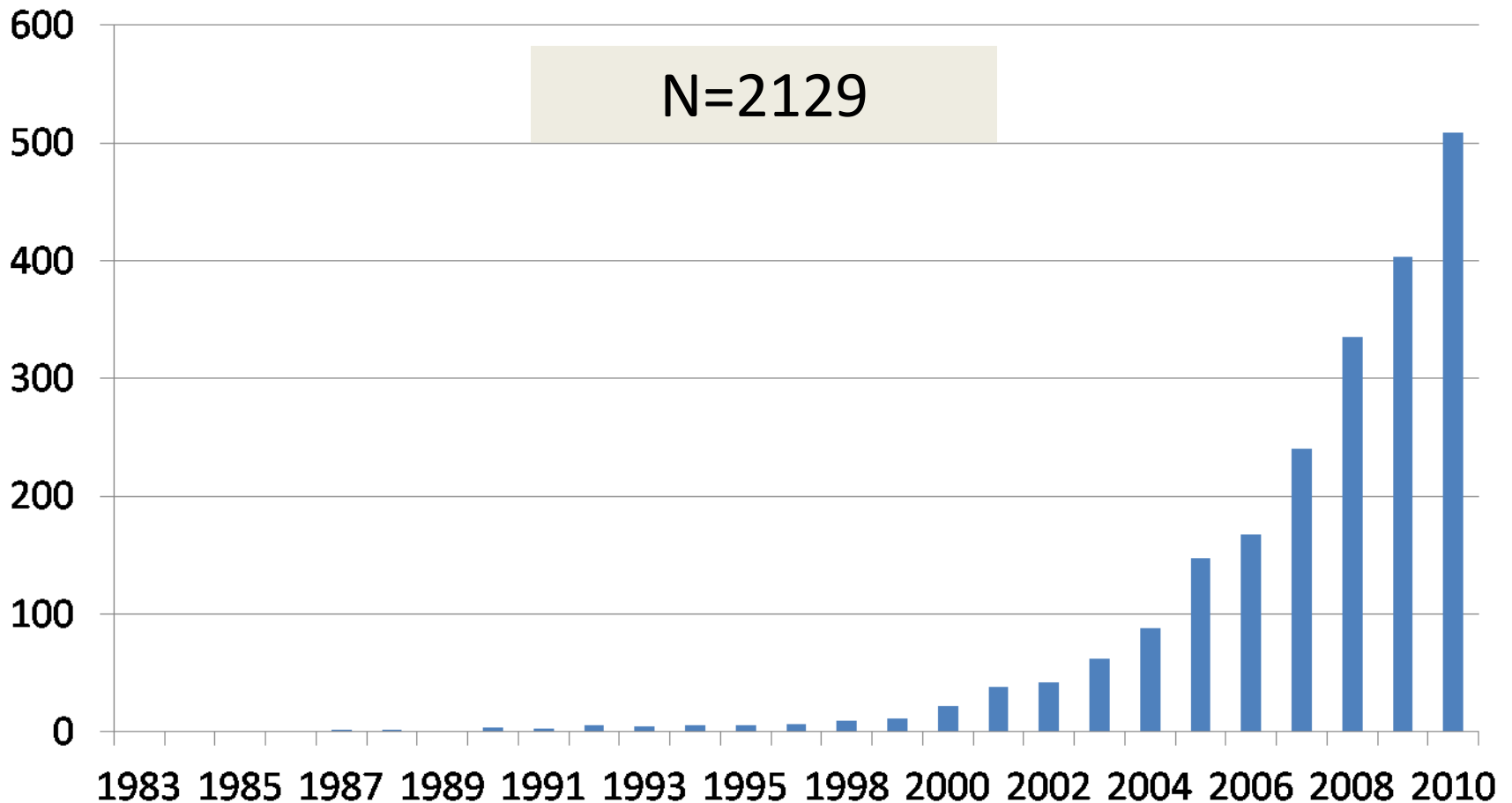
- Nivel de evidencia (B-C I-II)
- Recomendaciones de expertos
 - American Heart Association 2009¹
 - European Society of Cardiology 2007²
- No se dispone de ensayos clínicos³
 - ENDOVAL, EASE
- Series descriptivas
 - Análisis multivariante^{4,5}
 - Análisis propensivo⁶

1 Badour y cols. Circulation 2005; 2 Habib y cols. Eur Heart J 2009, 3 San Román y cols Am Heart J 2008;
4 Hill y cols, Eur Heart J 2007; 5 Murdoch y cols ,Arch Intern Med 2009; 6 Rubin Ann Inter Med 1997.

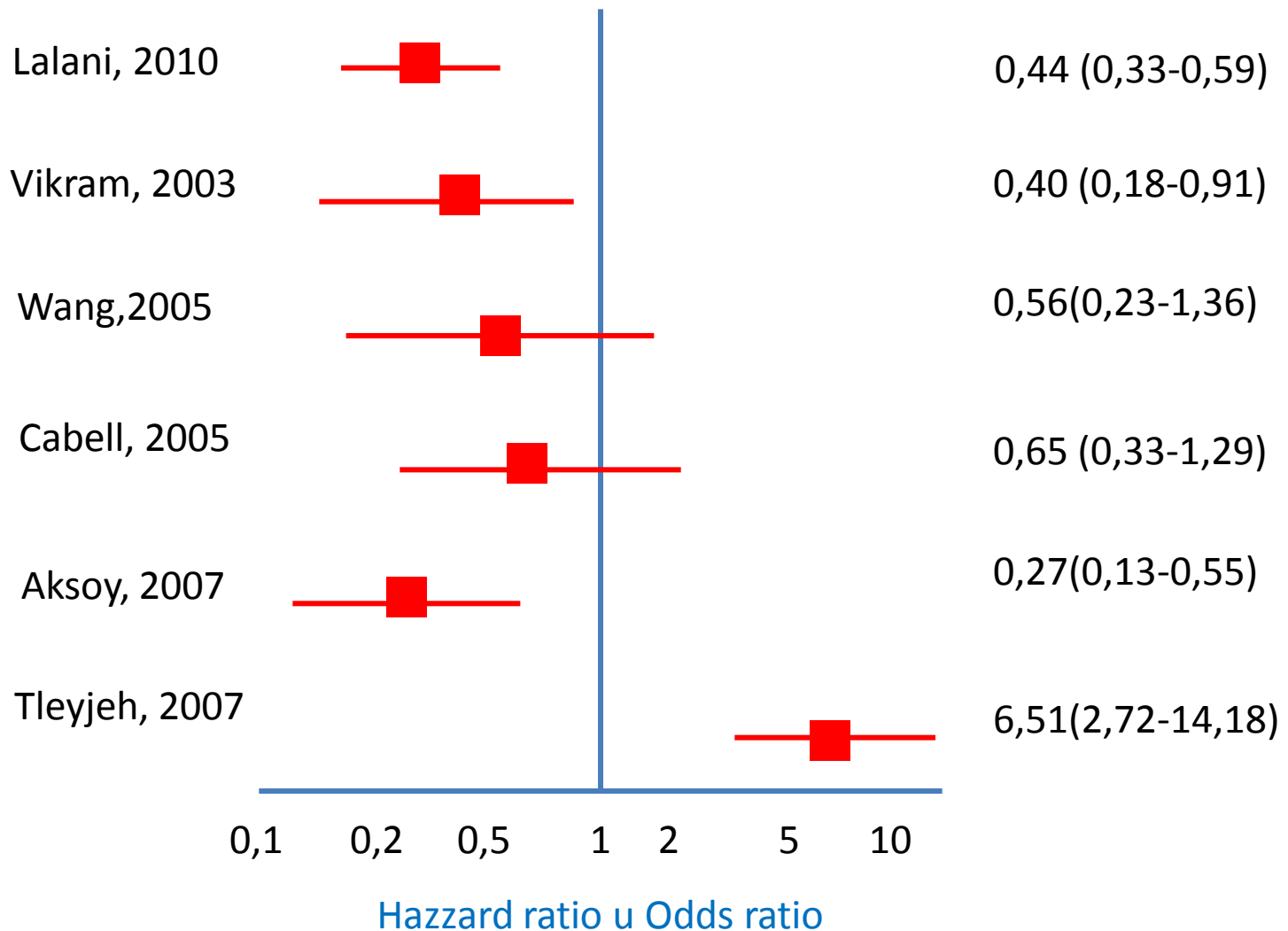
Índice propensivo

- Rosenbaum y Rubin, 1983
- Probabilidad de cada sujeto de recibir un tratamiento específico en función de las covariables observadas
- Los individuos con el mismo IP tienen la misma distribución de las covariables
- Obtenemos una subpoblación con características comparables respecto a una intervención:
 - Control del sesgo de selección
 - Estudio cuasiexperimental

Publicaciones en PubMed con “Propensity Score”



Comparación de los resultados de diferentes estudios sobre la influencia de la cirugía en el pronóstico de la endocarditis infecciosa mediante análisis propensivo



Objetivo

- Objetivo general: Determinar los factores que influyen en el pronóstico de las endocarditis izquierdas
- Objetivos específicos:
 1. Describir la evolución de las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas a lo largo del periodo de estudio
 2. Determinar los factores que influyen en su pronóstico
 - Conocer las circunstancias asociadas a la mortalidad en fase inicial
 - Analizar las características de las complicaciones más frecuentes.
 - Establecer la tasa de recidiva y sus características.
 3. Determinar la influencia del tratamiento quirúrgico en la mortalidad

Pacientes y método

Diseño y población de estudio

- Diseño: Estudio de cohortes
- Ambito: multicéntrico
 - 7 Hospitales andaluces
 - 4 Regionales y 1 de especialidades, todos con cirugía cardiaca
 - 2 de especialidades
- Periodo: Enero 1984-diciembre 2007
- Selección de casos: Recogida de datos por miembros de Enf. Infecciosas en colaboración con otros servicios (Cardiología, Cirugía Cardiaca, Microbiología, M Interna)
 - Ingresos, interconsultas, informes hemocultivos, ecocardiografía
 - Protocolo y base de datos común

Criterios de inclusión y exclusión

- Inclusión:
 - Criterios diagnósticos de EI definitivas y posibles según la clasificación de Duke, modificada
 - Edad mayor de 14 años
 - Afectación mitral y/o aórtica
- Exclusión:
 - Información incompleta fundamentalmente por ausencia de datos ecocardiográficos, indicación quirúrgica desconocida o seguimiento insuficiente.
 - Afectación exclusivamente tricuspídea y/o pulmonar

Variables

- Demográficos: edad, género
- Cardiopatía predisponente
- Enfermedades concomitantes: comorbilidad, Índice Charlson
- Lugar de adquisición, procedimientos
- Microbiológicos: Hemocultivos, cultivos valvulares, serología
- Ecocardiográficos: (ETE 1994)
- Clínicos
 - Complicaciones: Insuficiencia cardiaca, embolismos, neurológicas, sepsis, extensión perivalvular
- Tratamiento
 - Antibioterapia
 - Cirugía: Realizada durante la hospitalización. Precoz (1ª semana) y diferida
 - Índice Euroscore
- Pronóstico:
 - Mortalidad Intrahospitalaria y un año
 - Recidivas (idéntico microorganismo, en los 6 meses posteriores)

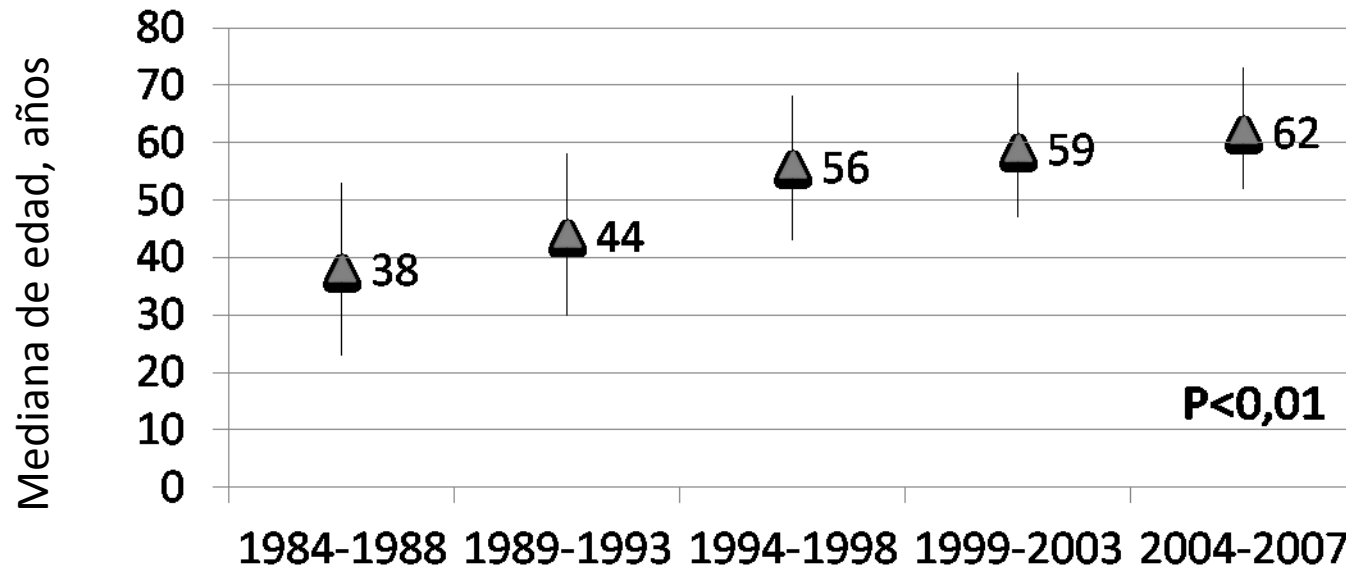
Análisis estadístico

- Estudio descriptivo
 - Variables cualitativas : proporción
 - Variables cuantitativas: media (desviación estandar); mediana (rango intercuartílico)
 - Tendencias T Sperman y T Wilconxon
- Estudio factores pronósticos
 - Univariante
 - Multivariante por regresión logística
 - Variables significativas en univariante ($p < 0,05$)
 - Variables con relevancia clínica
- Análisis propensivo
 - Regresión logística: Determinación variables relacionadas con cirugía
 - Cálculo del índice propensivo para cada caso
 - Emparejamiento de casos (1:1) según índice propensivo similar
 - Análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, variables relacionadas con mortalidad intrahospitalaria, incluida cirugía.
- Paquete estadístico SPSS 15.0

Resultados

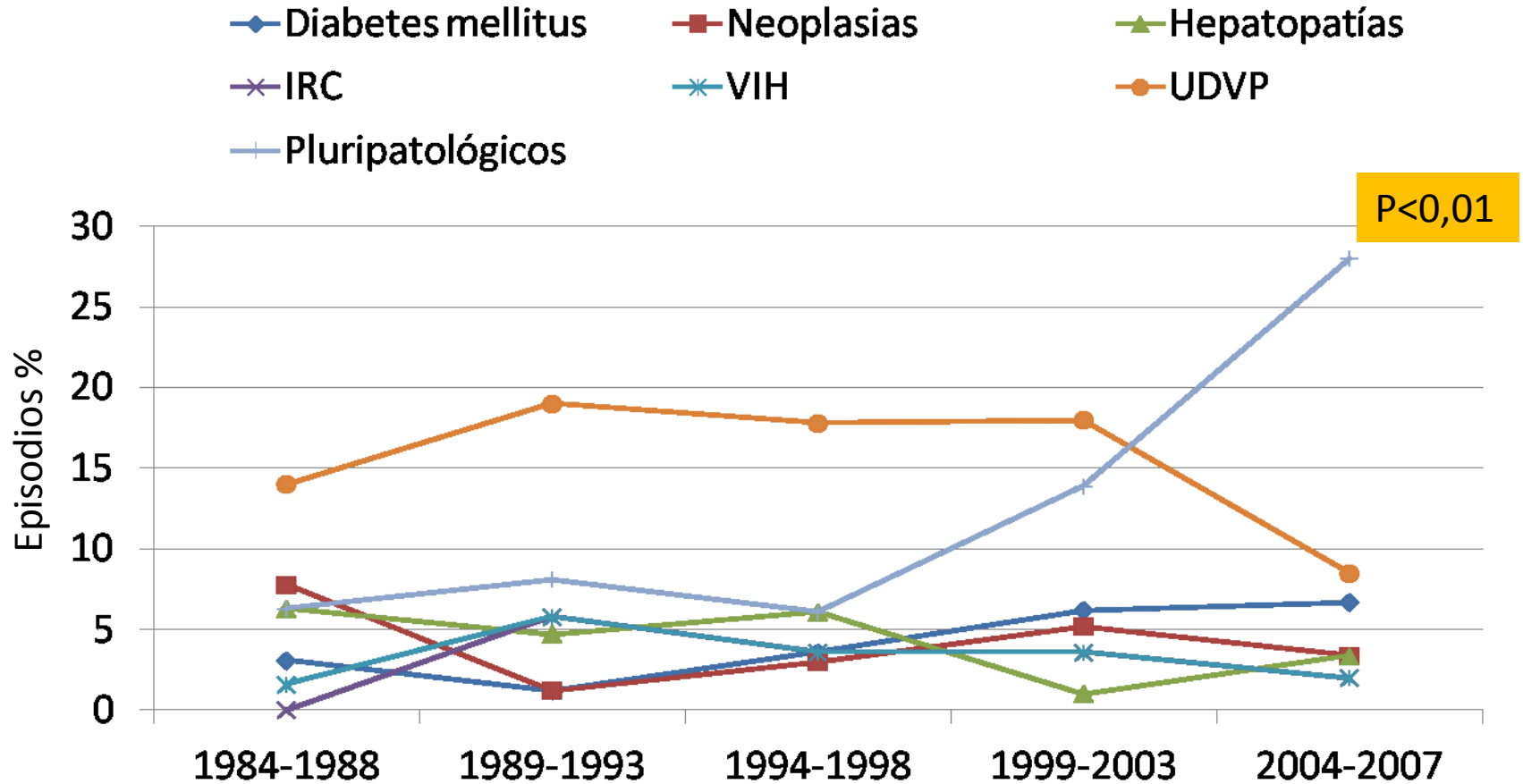
Datos generales

- N= 866 episodios
- Definidos 781 (90,2%) y probables 85 (9,8%)
- Edad: mediana 57 años (RIC: 43-70)
- 68,2% varones y 31,8% mujeres

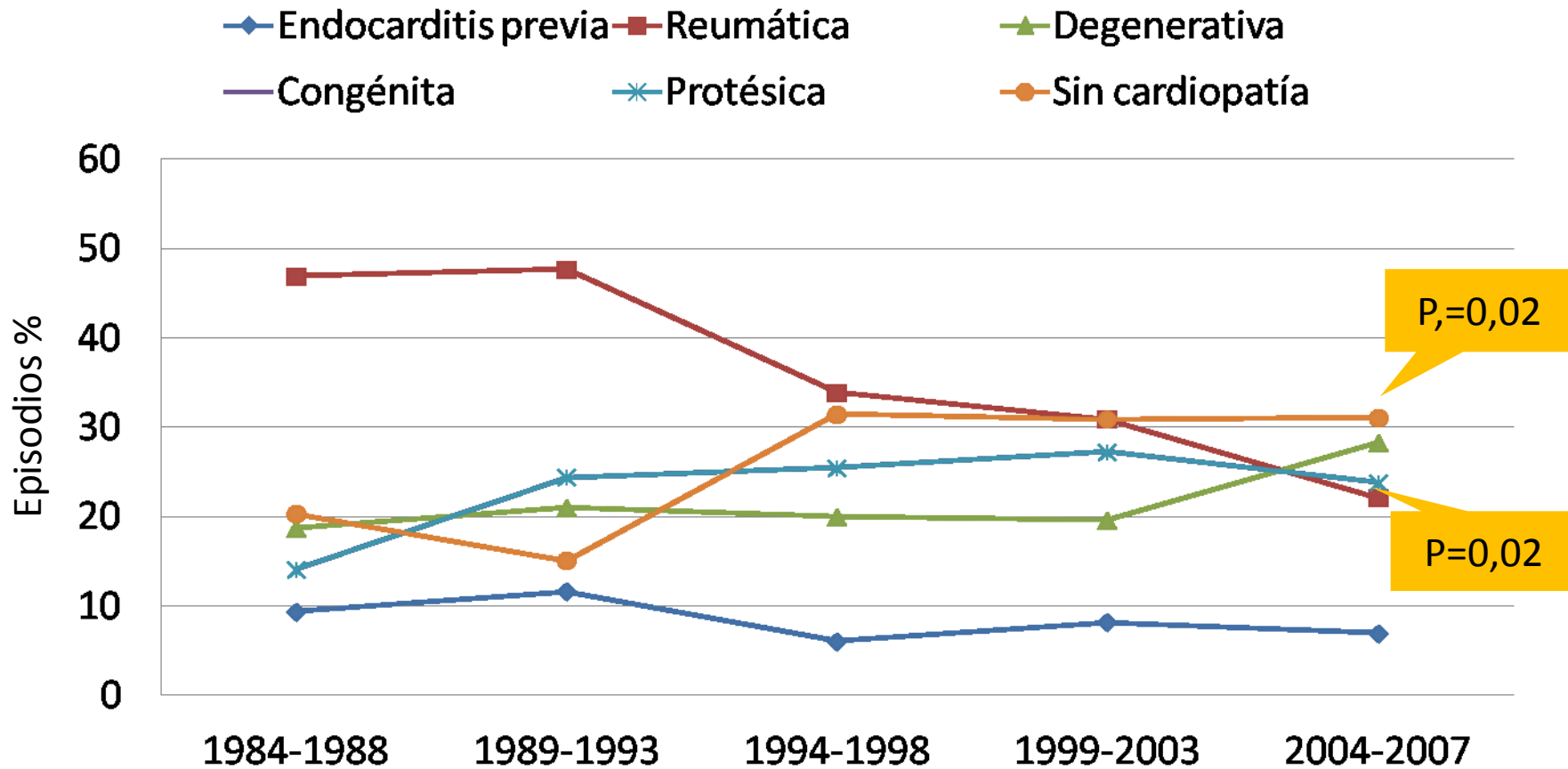


Evolución de las enfermedades concomitantes

N=530 (61%)

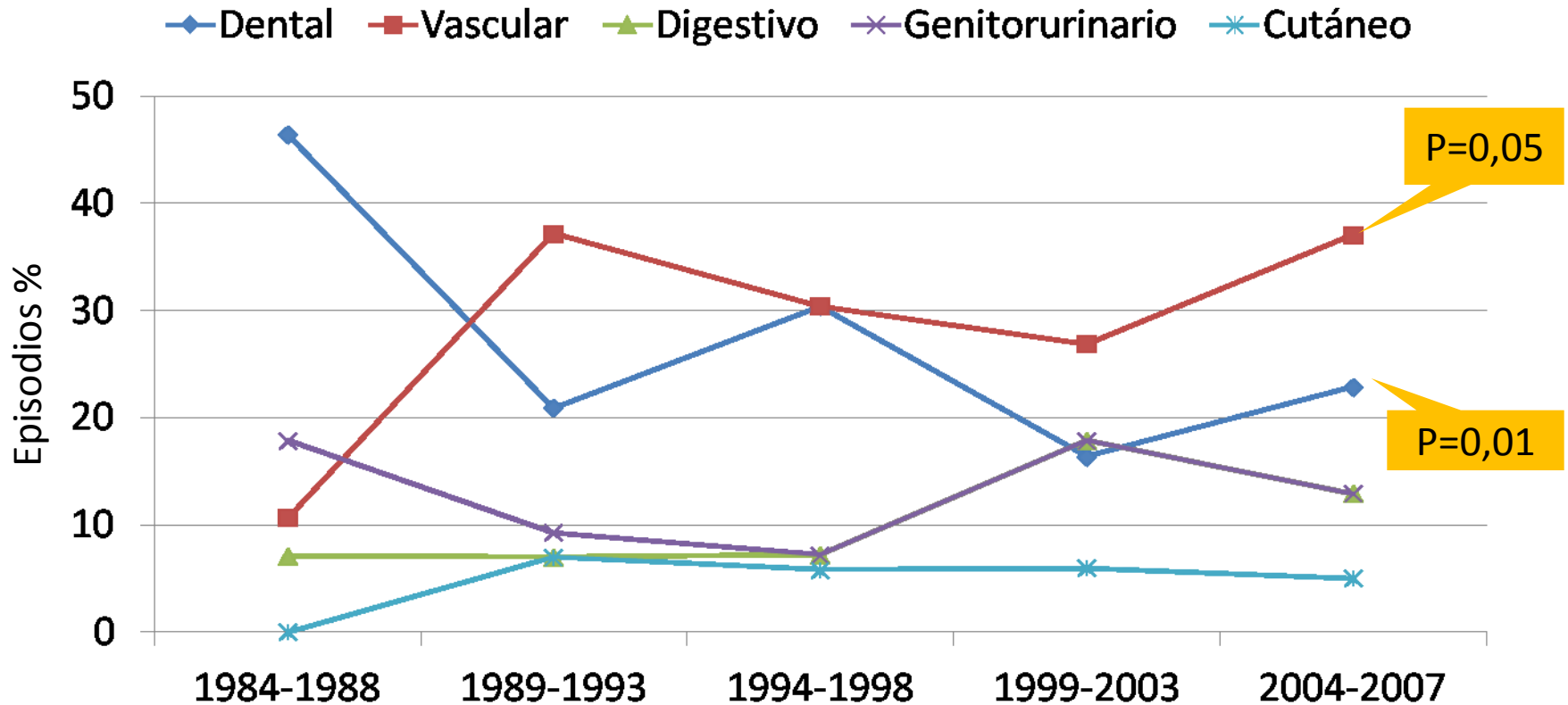


Evolución de la cardiopatía predisponente



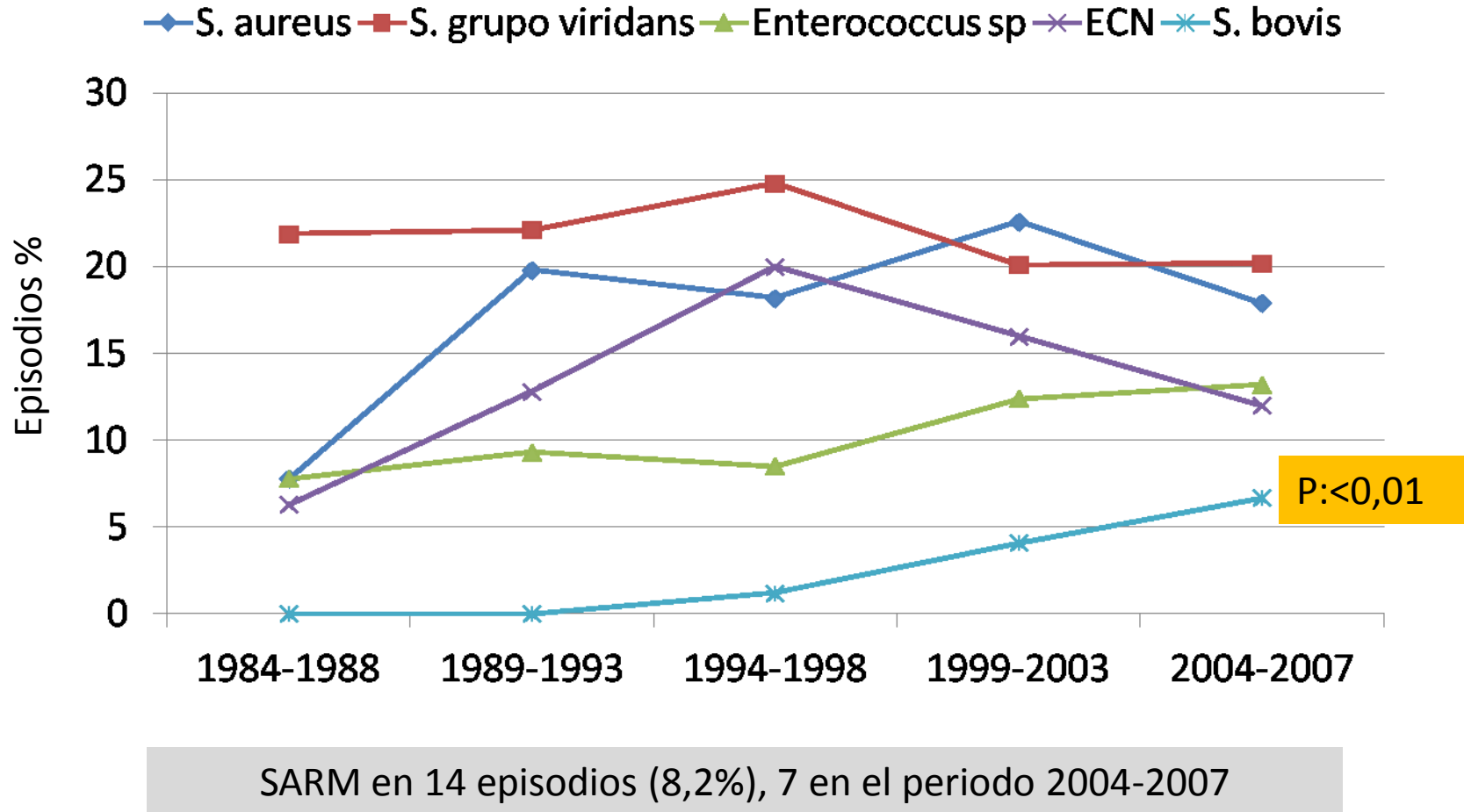
Evolución de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos

N= 347 (43%)



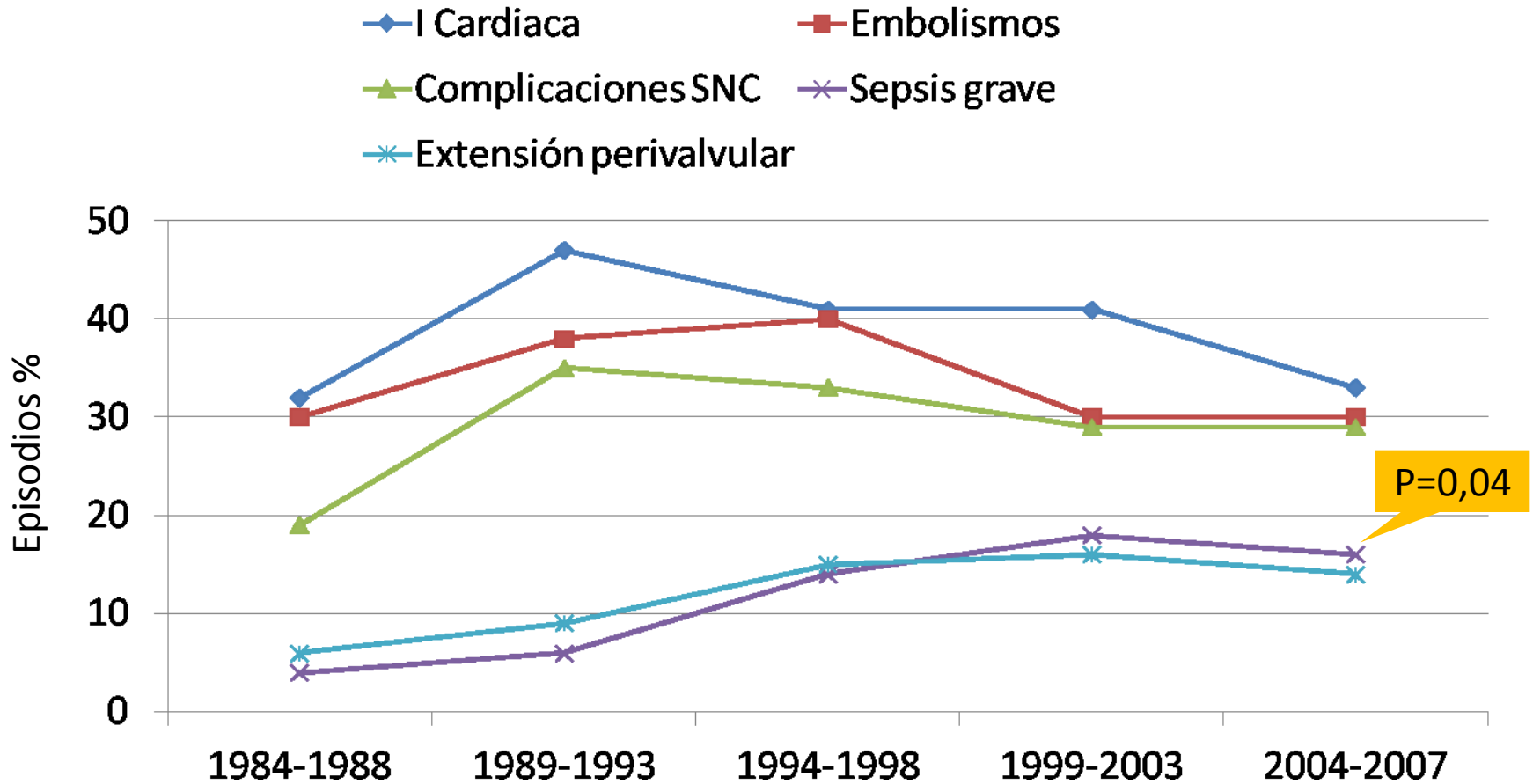
En 135 episodios (15,6%) se desarrolló en relación con la asistencia sanitaria

Evolución de los principales microorganismos

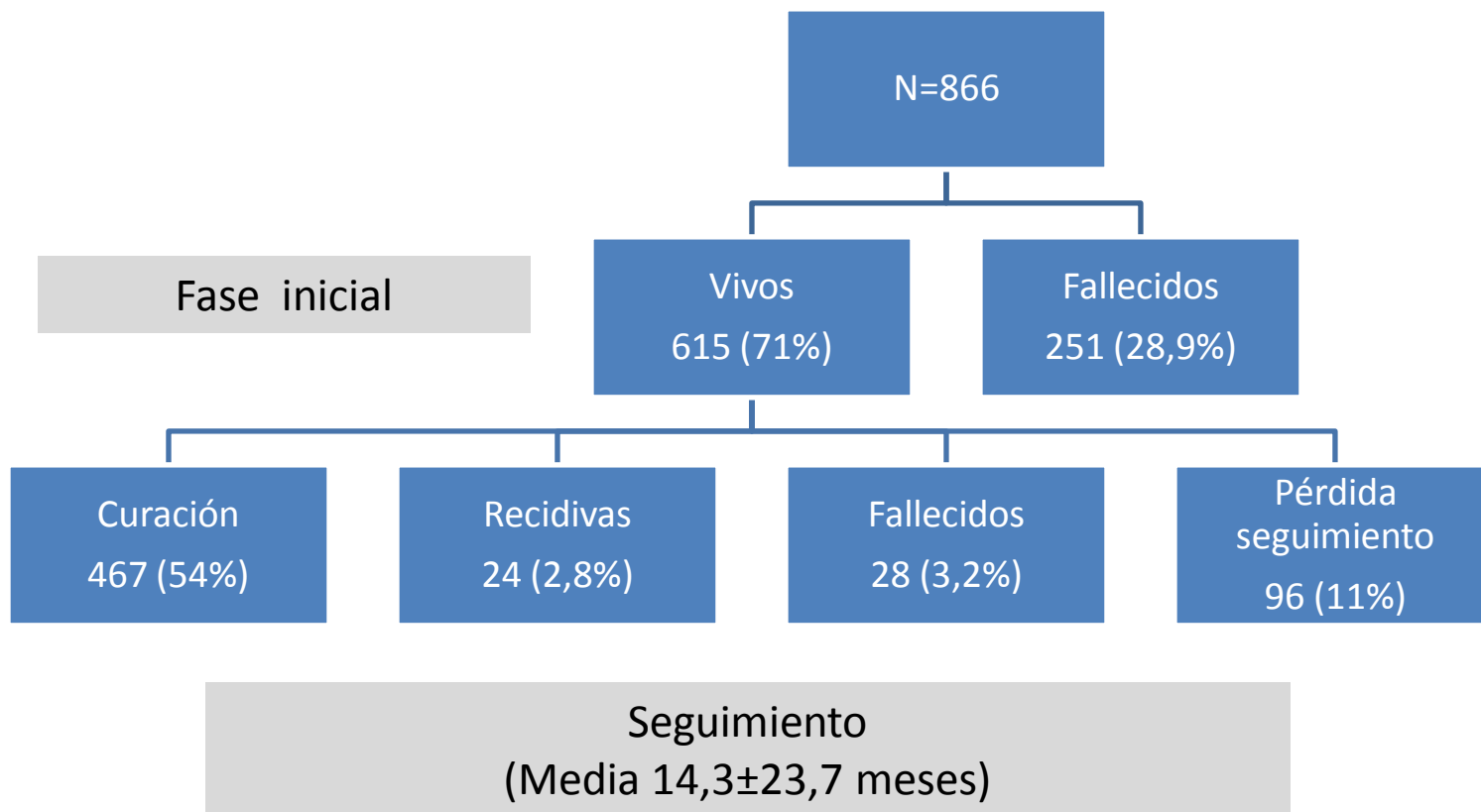


Evolución de las complicaciones

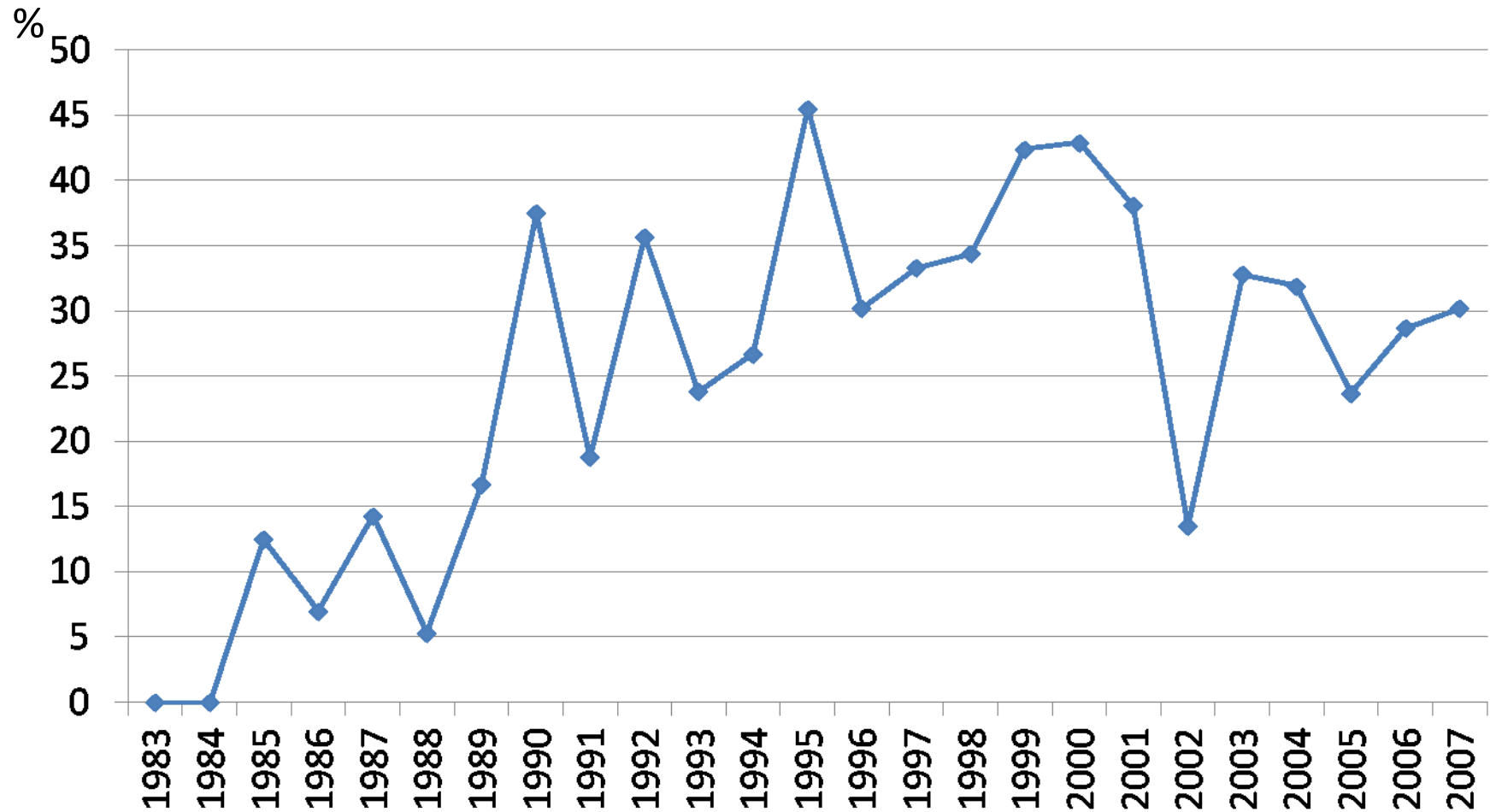
N= 584 episodios (67,4%)



Evolución de la cohorte



Evolución de la mortalidad intrahospitalaria



Factores pronósticos: Característica generales

| Variable | Análisis univariante | | Análisis multivariante | |
|-------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | OR (IC95%) | p | OR (IC95%) | p |
| Edad, | | <0,01 | 1,02(1,00-1,03) | <0,01 |
| Género Masculino | 1,03(0,75-1,41) | 0,83 | - | - |
| Periodo 1996-2007 | 1,43(1,00-2,06) | 0,05 | - | - |
| Trasladados | 1,11(0,76-1,63) | 0,56 | - | - |
| Nosocomial | 2,97(2,13-4,10) | <0,01 | - | - |
| Hospital A | 0,92(0,68-1,25) | 0,64 | - | - |
| Hospital B | 1,48(0,99-2,21) | 0,05 | - | - |
| Hospital C | 1,25(0,85-1,82) | 0,24 | - | - |
| Hospital D | 0,93(0,64-1,36) | 0,73 | - | - |
| Hospital E | 0,25(0,07-0,89) | 0,01 | - | - |
| Hospital F | 0,73(0,31-1,74) | 0,49 | - | - |
| Hospital G | 0,74(0,33-1,67) | 0,31 | - | - |

Factores pronósticos: Comorbilidad y cardiopatía predisponente

| Variable | Análisis univariante | | Análisis multivariante | |
|-----------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | OR (IC95%) | p | OR (IC95%) | p |
| Índice de Charlson | - | <0,01 | 1,10(1,01-1,19) | 0,02 |
| Diabetes mellitus | 0,99(0,51-1,92) | 0,1 | - | - |
| Insuficiencia renal crónica | 1,96(0,88-4,39) | 0,09 | - | - |
| Hepatopatía crónica | 2,54(1,25-5,18) | 0,01 | - | - |
| UDVP | 1,12(0,59-2,10) | 0,72 | - | - |
| Afectación aórtica | 1,08(0,80-1,45) | 0,61 | - | - |
| Afectación mitral | 1,18(0,88-1,59) | 0,26 | - | - |
| Afectación polivalvular | 1,62(1,04-2,50) | 0,03 | - | - |
| Afectación protésica | 1,68(1,21-2,33) | <0,01 | 1,72(1,15-2,58) | <0,01 |
| Tratamiento anticoagulante | 1,41(0,99-2,00) | 0,05 | - | - |

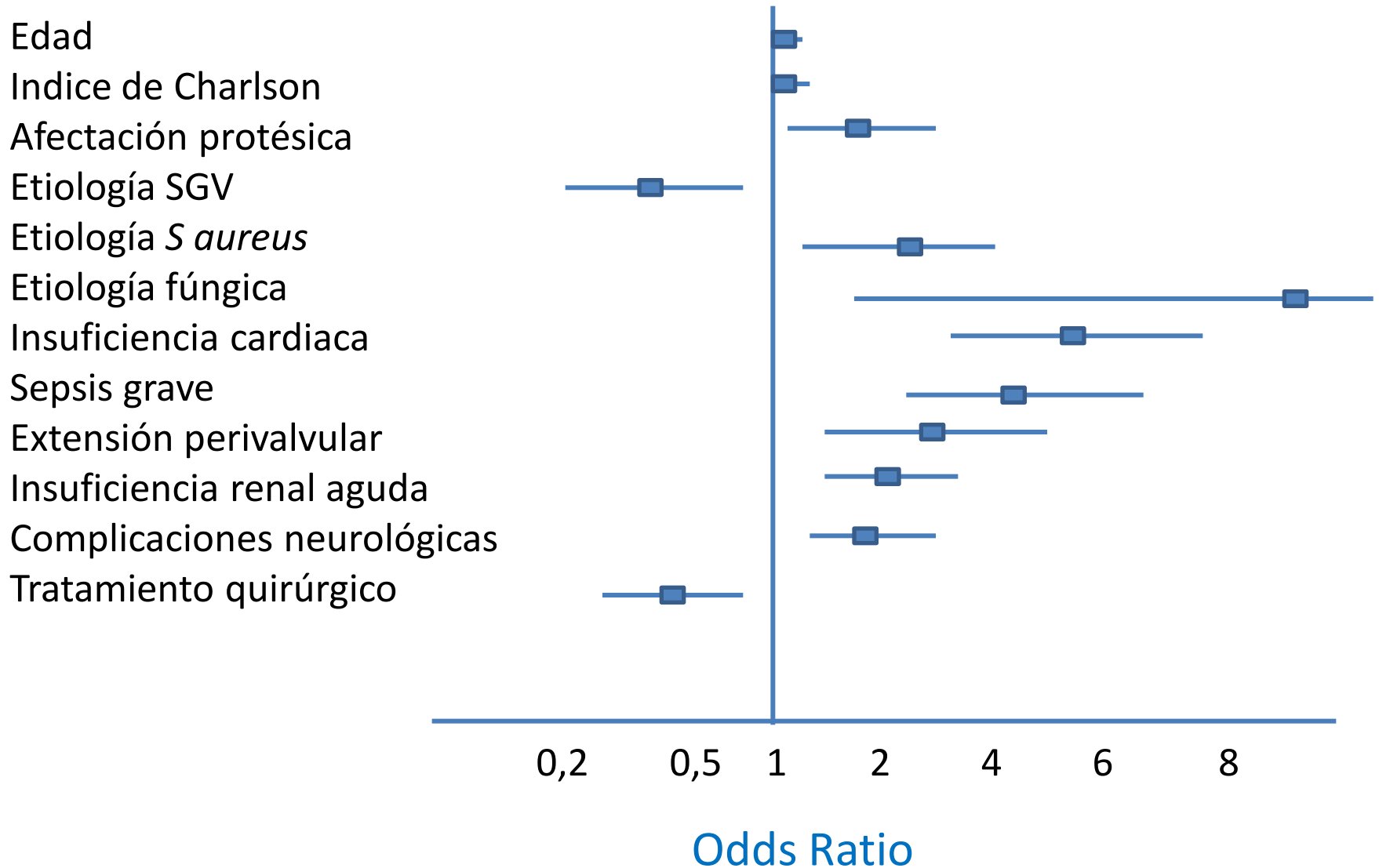
Factores pronósticos: Etiología

| Variable | Análisis univariante | | Análisis multivariante | |
|------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-------|
| | OR(IC95%) | p | OR(IC95%) | p |
| <i>S aureus</i> | 3,02(2,12-4,31) | <0,01 | 2,52(1,59-3,99) | <0,01 |
| SGV | 0,23(0,14-0,38) | <0,01 | 0,44(0,25-0,78) | 0,01 |
| ECN | 1,65(1,11-2,47) | 0,01 | - | - |
| <i>Enterococcus sp</i> | 0,97(0,61-1,55) | 0,92 | - | - |
| <i>S agalactiae</i> | 2,04(0,83-4,99) | 0,11 | - | - |
| <i>S bovis</i> | 0,41(0,15-1,07) | 0,06 | - | - |
| Grupo HACEK | 0,70(0,67-0,73) | 0,03 | - | - |
| Hongos | 7,58(2,03-28,6) | <0,01 | 8,68(1,91-39,4) | 0,01 |
| Cultivo negativo | 0,62(0,37-1,04) | 0,07 | - | - |

Factores pronósticos: Complicaciones y tratamiento

| Variable | Análisis univariante | | Análisis multivariante | |
|------------------------------|------------------------|-------------|------------------------|-------|
| | OR (IC95%) | p | OR(IC95%) | p |
| Duración síntomas | - | <0,01 | - | - |
| Insuficiencia cardiaca | 3,89(2,86-5,30) | <0,01 | 4,84(3,13-7,49) | <0,01 |
| Sepsis grave | 8,04(5,22-12,3) | <0,01 | 3,67(2,22-6,05) | <0,01 |
| Insuficiencia renal aguda | 2,27(1,85-2,77) | <0,01 | 2,49(1,37-4,53) | <0,01 |
| Complicaciones neurológicas | 2,22(1,62-3,04) | <0,01 | 1,74(1,19-2,54) | <0,01 |
| Extensión perivalvular | 2,40(1,59-3,61) | <0,01 | 1,94(1,30-2,88) | 0,01 |
| Vegetaciones (ETT/ETE) | 1,26(0,89-1,77) | 0,18 | - | - |
| Vegetaciones>20mm | 1,94(1,18-3,18) | 0,01 | - | - |
| Insuficiencia aórtica severa | 1,23(0,88-1,83) | 0,22 | - | - |
| Insuficiencia mitral severa | 1,43(0,98-2,09) | 0,06 | - | - |
| Indice Euroscore | - | 0,01 | - | - |
| Tratamiento quirúrgico | 1,27(0,94-1,71) | 0,11 | 0,53(0,33-0,85) | 0,01 |

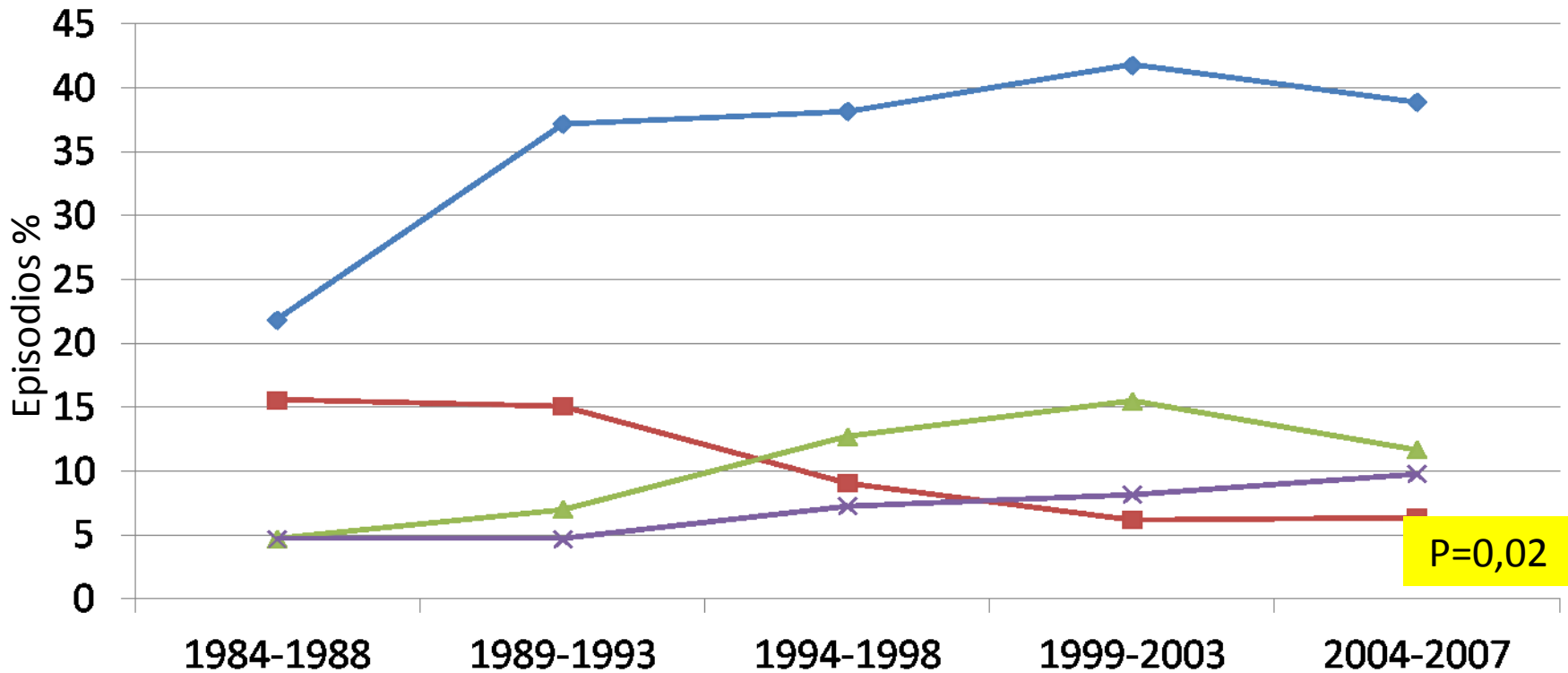
Factores pronósticos : modelo multivariante



Evolución del momento de la cirugía

N= 327 (37,8%)

- ◆— Cirugía en ingreso
- Cirugía diferida
- ▲— Cirugía 1ª semana
- ×— Indicada/No realizada



P=0,02

Factores relacionados con el tratamiento quirúrgico

N= 327 (37,8%)

| Variable | β | OR | IC95% | p |
|-------------------------------|---------|-------|------------|-------|
| Extensión perivalvular | 2,410 | 11,52 | 6,06-21,89 | <0,01 |
| Insuficiencia cardiaca grave | 1,788 | 6,06 | 4,19-8,77 | <0,01 |
| Insuficiencia aórtica severa | 1,771 | 5,54 | 3,60-8,53 | <0,01 |
| Endocarditis protésica precoz | 1,201 | 3,10 | 1,67-5,77 | <0,01 |
| Insuficiencia mitral severa | 1,163 | 3,22 | 2,02-5,13 | <0,01 |
| Complicaciones neurológicas | -0,506 | 0,60 | 0,39-0,91 | 0,02 |

Características de la cohorte completa y de los casos emparejados por índice propensivo (1)

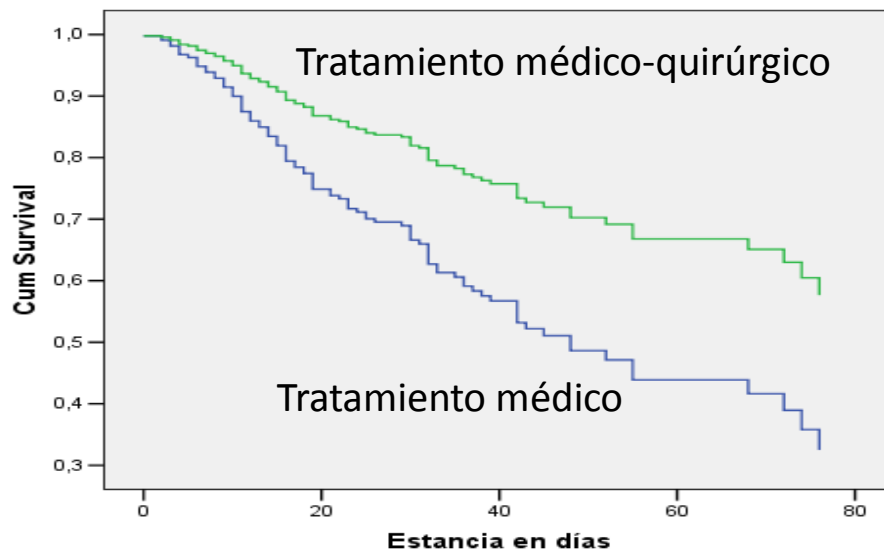
| Variables | Cohorte completa | | | Casos emparejados | | |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|-------------|
| | Intervenidos (n=326) | No intervenidos (n=540) | p | Intervenidos (n=126) | No intervenidos (n=126) | p |
| Edad, años | 54,8(24) | 57,7(25) | 0,40 | 54,4(16) | 57,2(17,4) | 0,18 |
| Género varón | 71,2% | 66,5% | 0,50 | 69,8% | 65,9% | 0,50 |
| Periodo 1996-2007 | 80,1% | 73,5% | 0,01 | 76,2% | 74,6% | 0,77 |
| Trasladados | 25,5% | 12,8% | <0,01 | 15,9% | 14,3% | 0,73 |
| Nosocomiales | 31,6% | 18,9% | <0,01 | 27,8% | 30,2% | 0,68 |
| Ind Charlson | 1,6(3) | 2,3(4) | 0,01 | 1,6(2) | 2,3(2) | 0,01 |
| Protésicas | 30,4% | 20,7% | <0,01 | 28,7% | 29,5% | 0,82 |

Características de la cohorte completa y de los casos emparejados por índice propensivo (2)

| Variables | Cohorte completa | | | Casos emparejados | | |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|-------------|
| | Intervenidos (n=326) | No intervenidos (n=540) | p | Intervenidos (n=126) | No intervenidos (n=126) | p |
| S aureus | 15,6% | 20,2% | 0,09 | 15,9% | 19% | 0,51 |
| SGV | 17,8% | 23,5% | 0,05 | 20,6% | 23,8% | 0,54 |
| Insuf cardiaca | 70,2% | 19,1% | <0,01 | 50,4% | 50,4% | 1 |
| Sepsis grave | 13,2% | 13,7% | 0,83 | 10,3% | 10,3% | 1 |
| Complicaciones neuroológicas | 20,2% | 33% | <0,01 | 21,4% | 21,4% | 1 |
| Extensión perivalvular | 28,5% | 3,1% | <0,01 | 9,3% | 9,3% | 1 |
| Indice Euroscore | 9(6) | 10(5) | 0,01 | 9,4(4) | 10,3(4) | 0,08 |
| Mortalidad intra-hospitalaria | 32,2% | 27% | 0,10 | 31% | 44,4% | 0,02 |

Influencia del tratamiento quirúrgico en los casos emparejados por índice propensivo (Análisis de supervivencia. Regresión de Cox)

| Variable | HR | IC95% | p |
|------------------------|-------------|------------------|-------------|
| Cirugía | 0,53 | 0,34-0,82 | 0,05 |
| Sepsis grave | 4,01 | 2,49-6,46 | <0,01 |
| Insuficiencia cardiaca | 2,47 | 1,58-3,88 | <0,01 |



Conclusiones

1. Hemos observado cambios importantes en las características clínico-epidemiológicas a lo largo del periodo de estudio, entre los que destaca el aumento progresivo de la edad de los pacientes, lo que a su vez condiciona otros cambios como el incremento de la comorbilidad, de las valvulopatías degenerativas y de algunos agentes etiológicos como enterococos y *Streptococcus bovis*
2. Se comprueba un descenso importante en la última década del número de casos relacionados con el consumo de drogas por vía parenteral.
3. Un número importante de casos son adquiridos durante la atención sanitaria, especialmente en relación con procedimientos intravasculares, circunstancia que puede ser prevenible con el manejo adecuado de estos procedimientos y de la bacteriemia que puedan ocasionar

4. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus grupo viridans* constituyen los principales agentes etiológicos. Aunque la incidencia es aún baja, se aprecia en los últimos años un incremento de casos ocasionados por cepas de *S aureus* resistentes a meticilina.
5. Existe un descenso de casos debidos a agentes productores de zoonosis, como *Brucella sp.* y *Coxiella burnetii*, siendo excepcionales el diagnóstico de otros agentes como *Bartonella sp.*

6. La mortalidad en nuestro estudio es elevada en relación a las últimas series publicadas con una tendencia a incrementarse a lo largo de los últimos años
7. Los factores pronósticos observados indican que la mortalidad viene determinada por múltiples factores, tanto del paciente (edad, comorbilidad) como del agente etiológico (*S aureus*), así como del desarrollo de complicaciones hemodinámicas (insuficiencia cardíaca), sépticas (sepsis, extensión perivalvular) y neurológicas.
8. Dichos factores pueden conocerse en las primeras 48-72 horas de ingreso, a la cabecera del paciente, siendo de ayuda para seleccionar aquellos que pueden beneficiarse de un manejo más agresivo.

9. La cirugía es el único factor pronóstico modificable, que tiene un efecto protector, con independencia del resto de las variables.
10. Una vez controlados los posibles sesgos de selección, se comprueba que el tratamiento quirúrgico realizado durante la fase activa de la enfermedad disminuye la mortalidad de los pacientes, tanto en fase aguda como en los meses posteriores
11. Es necesario valorar en cada caso de endocarditis izquierda la necesidad de tratamiento quirúrgico y llevarlo a cabo durante la fase inicial, siempre que lo permita la situación del paciente.
12. La tasa de recidivas es similar a las publicadas en otras series, sin que apenas existan características epidemiológicas que nos permitan predecirla