

Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer

Juan C. Castillo, Manuel P. Anguita, Mónica Delgado, Martín Ruiz, Dolores Mesa, Elías Romo, Manuel Crespín, Daniel García, José M. Arizón y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción y objetivos. El pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer ha sido poco estudiado. El objetivo del presente estudio es analizar las características clínicas y el pronóstico de las mujeres con endocarditis infecciosa atendidas en nuestra institución en los últimos 20 años.

Métodos. Análisis comparativo de 288 pacientes con endocarditis infecciosa desde 1987 hasta 2006. De ellos, 104 (36%) eran mujeres.

Resultados. La media de edad fue similar en ambos grupos (50 ± 18 años los varones y 52 ± 21 las mujeres), así como la incidencia de endocarditis sobre prótesis precoz y tardía (endocarditis protésica precoz: varones, 42%; mujeres, 49%). La infección se localizó con mayor frecuencia en la válvula mitral en las mujeres (el 54 frente al 39%) y en la válvula aórtica en los varones (el 50 frente al 29%; $p < 0,01$). La tasa de complicaciones severas durante la fase activa fue similar en ambos grupos (el 73% en varones y el 76% en mujeres). Se intervino a mujeres con menor frecuencia durante la fase activa de la enfermedad (el 44 frente al 58%; $p < 0,03$) y hubo una tendencia a una mayor mortalidad precoz en las mujeres que en los varones (el 24 frente al 20,7%; $p < 0,1$). La supervivencia a los 5 años fue similar en ambos grupos (el 85% en los varones y el 83% en las mujeres).

Conclusiones. Las características clínicas de la endocarditis infecciosa son similares en varones y mujeres; sin embargo, las mujeres se operan con menor frecuencia a pesar de una tasa similar de complicaciones severas durante la fase activa.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa. Sexo. Pronóstico.

Clinical Characteristics and Prognosis of Infective Endocarditis in Women

Introduction and objectives. Little is known about the prognosis of infective endocarditis in women. The objective of this study was to determine the clinical characteristics and prognosis of infective endocarditis in women diagnosed with the condition at our center during the last 20 years.

Methods. Comparative analysis of 288 patients diagnosed with infective endocarditis between 1987 and 2006. Of these, 104 (36%) were women.

Results. Mean age was similar in the two sexes, at 50 (18) years for men and 52 (21) years for women, as was the incidence of early and late prosthetic valve endocarditis: the incidence of early prosthetic endocarditis was 42% in men and 49% in women. Infection occurred more frequently in the mitral valve in women (54% vs. 39%) and more frequently in the aortic valve in men (50% vs. 29%; $P < 0.01$). The severe complication rate during the active disease phase was similar in the two sexes (76% for women and 73% for men). Fewer women underwent surgery during the active disease phase (44% versus 58%; $P < 0.03$), and there was a trend to higher mortality in women (24% versus 20.7%; $P < 0.1$). The 5-year survival rate was similar in the two sexes, at 85% in men and 83% in women.

Conclusions. The clinical characteristics of infective endocarditis were similar in men and women. However, women underwent surgery less frequently despite a similar rate of severe complications during the active disease phase.

Key words: Infective endocarditis. Sex. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.C. Castillo.
Gondomar, 9-11, 2.º A. 14003 Córdoba. España.
Correo electrónico: jcastillod@medynet.com

Recibido el 18 de mayo de 2007.
Aceptado para su publicación el 24 de septiembre de 2007.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de mortalidad en la mujer de los países desarrollados. En Europa, alrededor del 55% de todas las muertes de mujeres se debe a enfermedades cardiovasculares¹. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares pueden ser diferentes de las observadas en los varones y este factor puede condi-

ABREVIATURAS

EI: endocarditis infecciosa.

EISP: endocarditis sobre prótesis valvular.

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

cionar un reconocimiento insuficiente de estas enfermedades². Además el pronóstico de las mujeres con enfermedades cardiovasculares es peor que en los varones porque, entre otras cosas, las mujeres reciben con menor frecuencia tratamientos invasivos tales como trombólisis, angioplastia o cirugía de revascularización^{3,4}.

Hay pocos estudios que hagan referencia específicamente a las valvulopatías en mujeres. Se conoce la influencia del sexo en la prevalencia de alguna de sus formas. Así, la estenosis mitral reumática es una enfermedad más frecuente en las mujeres, mientras que las valvulopatías degenerativas parecen afectar a ambos sexos por igual⁵. Por otra parte, se han estudiado ampliamente las características clínicas y el pronóstico de la endocarditis infecciosa (EI); sin embargo, disponemos de poca información sobre posibles diferencias entre sexos. El objetivo del presente estudio es evaluar las posibles diferencias entre varones y mujeres en el tratamiento y pronóstico de la EI. Para ello hemos analizado las características clínicas y el pronóstico de las mujeres con EI atendidas en nuestra institución en los últimos 20 años.

MÉTODOS

Entre enero de 1987 y diciembre de 2006 se diagnosticaron de forma consecutiva 288 casos de EI en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) en nuestro centro. Hasta 1994, el diagnóstico de EI se realizó de acuerdo con los criterios de Von Reyn et al⁶ y a partir de ese año se utilizaron los criterios de Durack et al⁷. Aplicados retrospectivamente, todos los casos cumplen los nuevos criterios de la Sociedad Europea de Cardiología⁸. De las endocarditis sobre prótesis valvular (EISP), se consideró como EISP precoces aquellas en las que el episodio de EI ocurrió en los 12 meses siguientes a la implantación de una prótesis valvular, mientras que se consideró EISP tardías los casos diagnosticados tras esos primeros 12 meses tras la cirugía. Las indicaciones de cirugía durante la fase activa de la enfermedad (cirugía precoz) fueron: desarrollo de insuficiencia cardiaca severa por disfunción valvular o protésica, persistencia de la sepsis a pesar de tratamiento antibiótico correcto, desarrollo de complicaciones locales tales como abscesos, pseudoaneurismas y fístulas, embolias repetidas y en casos causados por gérmenes agresivos que generalmente no responden a antibióticos, tales como hon-

gos, *Coxiella* spp. y *Brucella* spp. Se definió como cirugía urgente la que no podía posponerse más de 24 h sin riesgo para la vida del paciente, mientras que se consideró cirugía electiva la que sí podía demorarse unos días sin aumento del riesgo vital.

Se incluyó a todos los pacientes que sobrevivieron a la fase activa de la EI en un protocolo de seguimiento a largo plazo en nuestras consultas. En caso de que el paciente no acudiera a la consulta programada, se estableció contacto telefónico con su domicilio. No se produjo ninguna pérdida durante el seguimiento. La muerte precoz se definió como la que tuvo lugar durante la fase hospitalaria, antes del alta. Las muertes producidas tras el alta se consideraron tardías.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas, como porcentajes. Las diferencias entre los distintos grupos de pacientes estudiados se han evaluado mediante las pruebas de la χ^2 o la exacta de Fisher para las variables cualitativas y la de la t de Student para los datos no emparejados para las variables cuantitativas. Para comprobar la influencia del sexo en la mortalidad se realizó un análisis multivariable, con la mortalidad como variable dependiente y el sexo como variable independiente, ajustado por las variables que presentaron diferencias ($p < 0,1$) entre ambos sexos en el análisis univariable. Se muestran las curvas de supervivencia generadas por el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS[®] versión 10.0.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 288 pacientes no UDVP diagnosticados de EI fueron tratados en nuestro centro; 104 (36%) pacientes eran mujeres y 184 (64%) varones, con una relación varones:mujeres de 1,8:1. Las principales características clínicas se muestran en la tabla 1. La media de edad fue similar en ambos grupos (50 ± 18 años en varones y 52 ± 21 años en mujeres). No hubo diferencias en cuanto a número de episodios previos de EI (12 casos en los varones y 7 casos en las mujeres). Se pudo identificar una puerta de entrada para la infección en el 38% de los casos de EI en varones y el 39% en mujeres. La puerta de entrada más frecuente fue la dental, con un 9% en ambos subgrupos. El número de casos de EI sobre válvula nativa fue similar: 133 (72%) casos en varones y 67 (64%) en mujeres. La incidencia de EI sobre prótesis precoz y tardía fue similar en ambos grupos: EI sobre prótesis precoz, el 42% en varones y el 49% en mujeres; EI sobre prótesis tardía, el 58% en varones y el 51% en mu-

TABLA 1. Características generales de la endocarditis infecciosa según el sexo

	Mujeres (n = 104)	Varones (n = 184)
Edad (años)	52 ± 21	50 ± 18
El previa	7 (6,7%)	12 (6,5%)
Lugar de la infección ^a		
Mitral	56 (54%)	73 (40%)
Aórtica	30 (29%)	92 (50%)
Otras	17 (17%)	19 (11%)
Tipo de cardiopatía predisponente ^b		
Reumática	39 (37%)	45 (25%)
Degenerativa	15 (14%)	32 (18%)
Congénita	18 (17%)	52 (29%)
Ninguna	32 (31%)	53 (29%)
Tipo de endocarditis infecciosa		
Sobre válvula nativa	67 (64%)	133 (72%)
Sobre prótesis	37 (36%)	51 (28%)
Vegetaciones en la eco-TT	67 (65%)	121 (66%)
Vegetaciones en la eco-TE	73 (96%)	134 (93%)
Tamaño de la vegetación	11,9 ± 5	11,2 ± 4

eco-TT: ecocardiograma/transtorácico; eco-TE: ecocardiograma transesofágico; EI: endocarditis infecciosa; ^ap < 0,01. ^bp < 0,05.

jer. Con relación a la lesión predisponente, la enfermedad reumática fue más frecuente en la mujer (el 38 frente al 25%) y la enfermedad valvular degenerativa en el varón (el 29 frente al 17%; p < 0,05). La infección se localizó con mayor frecuencia en la válvula mitral en la mujer (el 54 frente al 39%) y en la válvula aórtica en el varón (el 50 frente al 29%; p < 0,01). El ecocardiograma (transtorácico y/o transesofágico) detectó vegetaciones en similar proporción (el 90% en varones y el 92% en mujeres). La tasa de hemocultivos negativos fue similar en ambos grupos de pacientes (el 11% en varones y el 15% en mujeres) y no hubo diferencias significativas en cuanto al germen causal (tabla 2). Durante la fase activa de la enfermedad hubo una tasa elevada de complicaciones severas, que fue similar en ambos grupos (el 73% en varones y el 76% en mujeres). Las tasas de insuficiencia cardiaca, embolias periféricas, abscesos y complicaciones neurológicas fueron similares en ambos grupos (tabla 3).

Con respecto al tratamiento recibido durante la fase hospitalaria, se intervino a mujeres con menor frecuencia durante la fase activa de la enfermedad (47 mujeres [44%] frente a 107 varones [58%]; p < 0,03), mientras que la proporción de cirugía urgente fue similar entre ambos grupos (21 mujeres [20%] y 33 varones [18%]). Las indicaciones de cirugía en la fase activa fueron igualmente similares, con predominio del desarrollo de insuficiencia cardiaca (el 33% en mujeres y el 30% en varones) y la persistencia de la sepsis (el 11% en mujeres y el 15% en varones).

Durante la fase hospitalaria fallecieron 25 mujeres (24%) y 38 varones (21%) (p < 0,1). No hubo diferencias en la mortalidad respecto al tipo de tratamiento

TABLA 2. Gérmenes causantes de endocarditis infecciosa

Gérmenes	Mujeres (n = 104)	Varones (n = 184)
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (26%)	37 (20%)
<i>S. epidermidis</i>	14 (14%)	25 (14%)
<i>Streptococcus viridans</i>	23 (22%)	39 (22%)
Enterococos	13 (13%)	27 (15%)
Difteroides	1 (1%)	11 (6%)
Brucella	—	3 (2%)
<i>Coxiella burnetii</i>	3 (3%)	10 (5%)
Hongos	2 (2%)	3 (2%)
Otros	4 (4%)	8 (4%)
Desconocido	16 (15%)	18 (11%)

TABLA 3. Complicaciones cardiacas y extracardiacas en pacientes con endocarditis infecciosa

	Mujeres (n = 104)	Varones (n = 184)
Insuficiencia cardiaca	44 (42%)	87 (47%)
Complicaciones neurológicas*	19 (18%)	32 (17%)
Sepsis persistente	26 (25%)	42 (23%)
Embolias	22 (21%)	40 (22%)
Abscesos	12 (11%)	22 (12%)
Disfunción renal (creatinina > 2 mg/dl)	8 (8%)	12 (6%)

*Ictus por embolias, hemorragia cerebral, encefalitis, meningitis y aneurismas micóticos.

(médico o quirúrgico) recibido durante la fase activa: fallecieron 12 mujeres en el subgrupo quirúrgico y 13 en el subgrupo médico. De las 12 mujeres intervenidas y que fallecieron en la fase activa, 9 habían sido intervenidas de forma urgente y 3 de forma electiva (p < 0,01). Tras un seguimiento medio similar en ambos grupos (69 ± 70 meses en los varones y 63 ± 71 meses en las mujeres), la supervivencia al año y a los 5 años de los pacientes supervivientes a la fase activa de la enfermedad fue similar en ambos grupos. Las distribuciones de supervivencia de varones y mujeres fueron comparadas a través de los modelos de regresión univariante y multivariante (fig. 1).

Tras realizar un análisis multivariante ajustado por las variables con diferencias significativas entre ambos sexos, esto es, el tipo de cardiopatía predisponente, la localización de la infección y la necesidad de cirugía en la fase activa, el sexo no resultó predictor independiente de mortalidad (*hazard ratio* [HR] = 1,15; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75-1,77; p = 0,53).

DISCUSIÓN

La EI en mujeres parece tener un comportamiento muy similar al de los varones, como se desprende de nuestro trabajo. En nuestra serie, al igual que comuni-

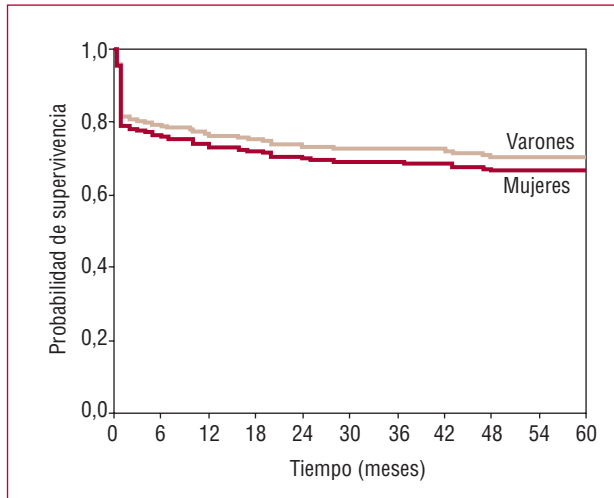


Fig. 1. Supervivencia a largo plazo de varones y mujeres con endocarditis infecciosa.

can otros autores⁹, la infección fue más frecuente en varones que en mujeres, con una razón de 2:1. No hay una explicación plausible para justificar esta posible menor susceptibilidad de las mujeres a la infección valvular, aunque se ha propuesto las diferencias hormonales como posible explicación.

En cuanto al manejo de las enfermedades cardiovasculares según el sexo del paciente, sabemos que el sexo femenino se asocia con un menor uso de procedimientos diagnósticos y tratamientos agresivos, lo que le confiere un peor pronóstico. Asimismo, las mujeres tienen en la actualidad una mayor mortalidad en la cirugía cardíaca valvular. De hecho, escalas pronósticas como EuroSCORE consideran el sexo femenino un factor de riesgo¹⁰. Recientemente se ha publicado un registro de intervenciones quirúrgicas en pacientes con valvulopatías¹¹, y en el análisis de factores predictivos de mortalidad, el sexo femenino se configura como un factor predictivo independiente de mortalidad con *odds ratio* = 1,37.

Nuestros datos ilustran que el sexo en sí no parece ser un factor pronóstico a pesar de un manejo diferente de las mujeres con EI durante la fase activa. En nuestro centro se intervino a las mujeres en la fase activa con menor proporción que los varones; sin embargo, las mujeres que sólo recibieron tratamiento médico durante la fase activa de la EI, sin precisar cirugía (el 56% de las 104 mujeres), tuvieron unos resultados comparables a los de las que fueron operadas (mortalidad precoz, el 23 frente al 26%). No obstante, en este grupo se incluyen dos subgrupos muy distintos: el de mujeres de bajo riesgo y buen pronóstico, que evolucionan de forma favorable sin ninguna complicación, y el subgrupo de mujeres con indicación para la cirugía, en las que ésta se ha descartado por alto riesgo quirúrgico (por tanto, de muy mal pronóstico), por lo que los

resultados de ambos grupos resultan difícilmente comparables. Por otra parte, la tasa de complicaciones severas durante la fase activa fue similar en ambos sexos; sin embargo, se intervino a los varones con más frecuencia, probablemente porque la infección en ellos se localizó con más frecuencia en posición aórtica y, como se desprende de la mayoría de los trabajos publicados, la EI aórtica se asocia con una mayor tasa de complicaciones (como abscesos, defectos de conducción, fístulas, etc.) y necesita con mayor frecuencia de cirugía durante la fase activa^{12,13}.

Respecto al pronóstico y el manejo de la endocarditis infecciosa en la mujer, tan sólo hay un estudio de la Universidad de Duke publicado recientemente¹⁴. En el análisis univariable de dicho trabajo hubo resultados llamativos y estadísticamente significativos en relación con el uso de la cirugía durante la fase activa de la enfermedad. Un tercio de los pacientes varones con EI se operaron durante la fase activa, frente a sólo una quinta parte de las mujeres (proporción muy inferior a la de nuestra serie). La mortalidad durante la fase hospitalaria también fue llamativa, pues la mortalidad a corto plazo en las mujeres fue el doble de la de los varones. Sin embargo, estas diferencias desaparecieron en el análisis multivariable, de manera que en los diferentes modelos usados el sexo nunca fue un factor pronóstico independiente. Aunque ambos hospitales son centros de tercer nivel, con el consiguiente sesgo de selección, nuestros datos no son comparables, pues provienen de poblaciones distintas y abarcan períodos de estudio también diferentes.

CONCLUSIONES

Las características clínicas de la EI son similares en varones y mujeres; sin embargo, las mujeres se operaron con menor frecuencia a pesar de una tasa similar de complicaciones severas durante la fase activa. Probablemente por eso, la mortalidad durante la fase activa de las mujeres con EI tiende a ser superior a la de los varones. Una vez superada la fase activa de la infección, el pronóstico a largo plazo es similar en ambos sexos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Statistical Information System 2004. Disponible en: www.who.int/whosis/
2. Stramba-Badiale M, Priori SG. Estrategias actuales para reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1190-3.
3. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NT, Anderson HV, Aguirre FV, Grange CB, et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1999; 84:1145-50.
4. Ghali WA, Fraiss PD, Glabraith PD, Norris Cm, Curtis MJ, Saunders LD, et al. Sex difference in access to coronary revasculariza-

- tion after cardiac catheterisation: importance of detailed clinical data. *Ann Intern Med.* 2002;136:723-32.
5. Tornos P. Enfermedad valvular en mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:832-6.
 6. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* 1981;94:505-17.
 7. 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.
 8. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267-76.
 9. Van der Meer J, Thompson J, Valkenbrug H, Michel M. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patients characteristics. *Arch Intern Med.* 1992;152:1863-8.
 10. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, De Vicentis, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the euroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiovasc Surg.* 1999;15:816-23.
 11. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:547-57.
 12. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol.* 2006;98:1254-60.
 13. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med.* 2007;120:369.
 14. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre and comorbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:101-7.