

Artículo original

Influencia de una estrategia de alerta multidisciplinaria en la mortalidad por endocarditis infecciosa izquierda



Fernando Carrasco-Chinchilla^{a,*}, Gemma Sánchez-Espín^a, Josefa Ruiz-Morales^b, Isabel Rodríguez-Bailón^a, Jose M. Melero-Tejedor^a, Rada Ivanova-Georgieva^b, Victoria García-López^c, Antonio Muñoz-García^a, Juan J. Gómez-Doblas^a y Eduardo de Teresa-Galván^a

^aUnidad del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^bUnidad de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^cUnidad de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de julio de 2013

Aceptado el 16 de septiembre de 2013

On-line el 17 de enero de 2014

Palabras clave:

Endocarditis
Complicaciones
Ecocardiografía

RESUMEN

Introducción y objetivos: La mortalidad por endocarditis infecciosa izquierda continúa siendo muy elevada. El objetivo de este estudio es valorar el impacto en la mortalidad precoz de la endocarditis infecciosa izquierda de una estrategia de alerta multidisciplinaria (AMULTEI, basada en la alerta clínica, ecocardiográfica y microbiológica) iniciada en 2008 en un centro hospitalario de tercer nivel.

Métodos: Estudio de cohortes que compara nuestra serie histórica (1996-2007) con la serie de pacientes de 2008-2011 diagnosticada de endocarditis izquierda (AMULTEI).

Resultados: La cohorte AMULTEI incluye a 72 pacientes, frente a los 155 de la cohorte histórica. Los pacientes AMULTEI presentaron significativamente más edad (62,5 frente a 57,9 años en la cohorte histórica; $p = 0,047$) y más comorbilidad (índice de Charlson, 3,33 frente a 2,58 en la cohorte histórica; $p = 0,023$). Se observó una tendencia a más etiología enterocócica (el 20,8% del grupo AMULTEI frente al 11,6% de la cohorte histórica; $p = 0,067$). Se realizó cirugía sin demora durante el ingreso hospitalario más frecuentemente (el 48,6 frente al 23,2%; $p < 0,001$). Se redujo significativamente la incidencia de shock séptico (el 9,7 frente al 24,5%; $p = 0,009$) y hubo una tendencia a reducirse las complicaciones neurológicas (el 19,4 frente al 29,0%; $p = 0,25$) y la insuficiencia cardiaca grave (el 12,5 frente al 18,7%; $p = 0,24$). Las mortalidades hospitalaria y durante el primer mes de seguimiento disminuyeron significativamente (el 16,7 frente al 36,1%; $p = 0,003$).

Conclusiones: A pesar de la tendencia a mayor edad y más comorbilidad medida por índice de Charlson, los pacientes tratados con la estrategia AMULTEI presentaron una reducción significativa de la mortalidad precoz.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Influence of a Multidisciplinary Alert Strategy on Mortality Due to Left-sided Infective Endocarditis

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Mortality from left-sided infective endocarditis remains very high. The aim of this study was to assess the impact of a multidisciplinary alert strategy (AMULTEI), based on clinical, echocardiographic and microbiological findings, implemented in 2008 in a tertiary hospital.

Methods: Cohort study comparing our historical data series (1996-2007) with the number of patients diagnosed with left-sided endocarditis from 2008-2011 (AMULTEI).

Results: The AMULTEI cohort included 72 patients who were compared with 155 patients in the historical cohort. AMULTEI patients were significantly older (62.5 vs 57.9 years in the historical cohort; $P = .047$) and had higher comorbidity (Charlson index, 3.33 vs 2.58 in the historical cohort; $P = .023$). There was also a trend toward more enterococcal etiology in the AMULTEI group (20.8% vs 11.6% in the historical cohort; $P = .067$). In the AMULTEI group, early surgery was more frequently performed (48.6% vs 23.2%; $P < .001$) during hospitalization, the incidence of septic shock was significantly lower (9.7% vs 24.5%; $P = .009$) and there was a trend toward reductions in neurological complications (19.4% vs 29.0%; $P = .25$) and severe heart failure (12.5% vs 18.7%; $P = .24$). In-hospital mortality and mortality during the first month of follow-up were significantly lower in the AMULTEI group (16.7% vs 36.1%; $P = .003$).

Conclusions: Despite the trend toward older age and more comorbidity measured by the Charlson index, early mortality was significantly lower in patients treated with the AMULTEI strategy.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Endocarditis
Complications
Echocardiography

* Autor para correspondencia: Unidad del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos s/n, 29010 Málaga, España. Correo electrónico: fernandocarrascochinchilla@gmail.com (F. Carrasco-Chinchilla).

Abreviaturas

AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa
EII: endocarditis infecciosa izquierda

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa izquierda (EII) presenta una mortalidad muy elevada a corto plazo. Pese a los avances en su diagnóstico y tratamiento, la mortalidad continúa en un 15-25% por EII sobre válvulas nativas y un 30-50% por EII sobre válvulas protésicas¹⁻³. La presencia de gérmenes cada vez más virulentos y una población más envejecida y con mayor comorbilidad podrían explicar la persistencia de cifras elevadas de mortalidad⁴⁻⁶. En los últimos años se ha apreciado una mayor frecuencia de etiología estafilocócica, y cada vez más se comunican casos de infecciones sobre prótesis valvulares, dispositivos intracardiacos y, última-mente, endoprótesis. Además se ha observado un incremento de la concentración mínima inhibitoria de vancomina en algunas cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y *Staphylococcus coagulasa* negativos⁷.

Puesto que las complicaciones intracardiacas suelen ser graves y a menudo causa de muerte, se ha propuesto que un tratamiento más agresivo y precoz con indicaciones quirúrgicas tempranas puede mejorar el pronóstico^{8,9}, máxime si este se acompaña de un inicio precoz del tratamiento antibiótico eficaz para reducir la frecuencia de cardioembolia o *shock* séptico, fuertemente asociadas a mortalidad¹⁰.

Un análisis realizado en nuestro centro en 2007 objetivó una mortalidad total precoz del 36%. Se propuso entonces la hipótesis de que acortar el tiempo de diagnóstico y realizar un tratamiento médico y quirúrgico precoz podrían reducir la mortalidad. Con este fin se propuso la estrategia AMULTEI (Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa), una nueva forma de organización multidisciplinaria en la atención de los pacientes con EII en nuestro centro hospitalario.

El objetivo de este trabajo es analizar el efecto en la mortalidad precoz de la estrategia AMULTEI en pacientes con EII.

MÉTODOS

Estudio prospectivo de cohortes que incluye consecutivamente a los pacientes diagnosticados de EII con los criterios de Duke modificados, desde 2008 hasta 2011 (ambos inclusive), tratados con la estrategia de atención multidisciplinaria AMULTEI. Esta serie se compara con una cohorte histórica de pacientes diagnosticados en nuestro centro de endocarditis izquierda de 1996 a 2007, cuya información se recogía prospectivamente desde el año 1996.

El centro hospitalario en el que se desarrolla el estudio es de tercer nivel, dispone de 717 camas, cuenta con un servicio de cirugía cardiaca y es de referencia para esta patología. Trabaja en colaboración con otros centros hospitalarios de Andalucía dentro del Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones cardiovasculares de la Sociedad Andaluza para el estudio de Enfermedades Infecciosas y desde 2008 colabora con otros hospitales de ámbito nacional dentro del Grupo Español para el Manejo de la Endocarditis en España y de la Sociedad Española para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares. Colabora también con la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa como grupo clínico asociado en «Problema de Salud Endocarditis Infecciosa» y

en la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares.

La estrategia AMULTEI

La alerta multidisciplinaria en endocarditis tiene tres eslabones fundamentales: clínico (fundamentalmente medicina interna-enfermedades infecciosas), microbiológico y ecocardiográfico. Se estableció un facultativo responsable en cada una de estas disciplinas. Estos facultativos se comunican por vía telefónica ante un hallazgo clínico, ecocardiográfico o microbiológico compatible con endocarditis infecciosa y facilitan una evaluación integral del paciente de forma prioritaria. Ante un diagnóstico positivo (criterios de Duke modificados¹¹), se implica también al servicio de cirugía cardiaca que, independientemente de que haya indicación quirúrgica inicial o no, permanece al corriente de la evolución del paciente.

Estudio clínico

La variable dependiente primaria del estudio, mortalidad precoz, se definió como la mortalidad hospitalaria o durante el primer mes después del alta. Se consideró endocarditis protésica precoz la diagnosticada dentro del primer año desde el implante, y tardía la diagnosticada después. Los pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa son evaluados antes de su ingreso en urgencias por el equipo de medicina interna y cardiología de guardia, que inicia el tratamiento antibiótico empírico tras la extracción de hemocultivos.

Se evaluó el índice de comorbilidad de Charlson¹² al ingreso de todos los pacientes. Se consideró índice de Charlson elevado valores ≥ 3 . Se diagnosticó insuficiencia cardiaca de acuerdo con los criterios de Framingham, y se consideró grave cuando fue preciso tratamiento con inotrópicos intravenosos o ventilación mecánica. Se definió *shock* séptico según los estándares habituales¹³. Se diagnosticó insuficiencia renal aguda como concentración de creatinina $> 1,5$ mg/dl en pacientes con función renal basal normal o una caída $> 25\%$ en el aclaramiento de creatinina de pacientes con insuficiencia renal crónica. Se consideró ancianos a los pacientes con edad ≥ 75 años.

Se consideró afección del sistema nervioso central en caso de meningitis, embolias o hemorragias cerebrales o encefalopatías, con su adecuado correlato en imágenes radiológicas, análisis de líquido cefalorraquídeo o autopsia.

El riesgo quirúrgico potencial se estimó mediante el EuroSCORE I. Se consideró que la cirugía cardiaca se había realizado con demora cuando se operaba al paciente tras más de 48 h en insuficiencia cardiaca grave o tras 7 días con insuficiencia cardiaca progresiva pese a tratamiento médico. Se definió como tiempo hasta la cirugía el transcurrido desde la fecha de ingreso hospitalario hasta la fecha de la cirugía.

Estudio microbiológico

Se realizó mediante hemocultivos (sistema automatizado BACTEC[®]), por cultivo valvular u otro material obtenido durante la cirugía. En la cohorte AMULTEI también se analizó la proteína C reactiva panbacteriana de muestras quirúrgicas. Los hemocultivos se obtuvieron por venopunción directa y se realizaron, además, controles a la semana de finalizar el tratamiento a los 2 meses del alta.

Estudio ecocardiográfico

Se solicitó ecocardiografía transtorácica a todos los pacientes con sospecha clínica o microbiológica de endocarditis. Se realizó

estudio transeofágico a todos los pacientes que tenían un estudio transtorácico negativo o dudoso o portadores de prótesis valvulares, siguiendo la estrategia de actuación recomendada en la bibliografía¹⁴ y posteriormente ratificada por la comisión de expertos en endocarditis de la Sociedad Europea de Ecocardiografía¹⁵. Las sondas transeofágicas usadas fueron monoplanares o biplanares hasta 2008 y multiplanares a partir de entonces. El estudio se realizó en el laboratorio de ecocardiografía o en el área de críticos cuando el paciente presentaba inestabilidad hemodinámica o precisaba ventilación mecánica. Además, en todos los casos operados a partir de 2008, se realizó ecocardiografía transeofágica intraoperatoria. El diagnóstico de vegetación se realizó por el hallazgo de imágenes de masa móvil situada sobre estructuras valvulares o zona de impacto de chorros patológicos con vibración o movimiento errático diferente del de la estructura valvular donde asientan. Se constató su tamaño y su grado de movilidad. Se definió absceso como la presencia de zonas hipocogénicas o de ecogenicidad irregular sin evidencia de flujo en su interior, situadas en las inmediaciones de la válvula afectada. Los pseudoaneurismas se diagnosticaron por presencia de zonas anecoicas con flujo en su interior y expansión sistólica. Finalmente, se denominó fístulas a las comunicaciones anormales entre dos cavidades cardíacas. El grado de disfunción valvular se cuantificó siguiendo las normas de la *American Society of Echocardiography*¹⁶.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha empleado el *software* SPSS 15.0 para Windows.

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar. La comparación de medias entre ambos grupos

se realizó mediante el test de la t de Student, y se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC95%) para la diferencia de medias.

Las variables cualitativas se expresan mediante porcentajes; su asociación se estableció mediante las *odds ratio* (OR) y sus IC95% y la significación estadística, mediante el test de la χ^2 .

El análisis multivariable se ha realizado mediante regresión logística. Para dicho análisis se han incluido todas las variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariable, así como las tradicionalmente asociadas a mortalidad tras una revisión de la literatura científica. Se asumió un error alfa máximo del 5%.

Para el estudio de la mortalidad, se han construido igualmente curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se ha estudiado a un total de 227 pacientes diagnosticados de EII de acuerdo con los criterios de Duke, 72 (31,7%) tratados con la estrategia AMULTEI y 155 (68,3%) pertenecientes a la cohorte histórica (1996-2007).

La *tabla 1* recoge la comparación de las características clínicas de ambos grupos de pacientes. Los pacientes tratados con la estrategia AMULTEI tenían significativamente más edad ($62,5 \pm 16,0$ frente a $57,9 \pm 16,0$ años; $p = 0,047$) y acumulaban más comorbilidad en el momento del diagnóstico, con un índice de comorbilidad de Charlson significativamente mayor ($3,33 \pm 2,39$ frente a $2,58 \pm 2,09$; $p = 0,023$). No hubo diferencias en cuanto al sexo de los pacientes.

No se identifican diferencias significativas en cuanto a la afección nativa o protésica, si bien hay mayor frecuencia de endocarditis protésicas precoces y de EII con afección concomitante de dispositivos intracardiacos en la cohorte AMULTEI (*tabla 1*).

Tabla 1
Características generales de la población estudiada

	Cohorte AMULTEI (n = 72)	Cohorte histórica (n = 155)	OR (IC95%)	p
Edad (años)	62,5 \pm 16,0	57,9 \pm 16,0	4,6 (9,10-0,06)	0,047
Varones, (%)	70,8	72,9	1,11	0,76
Hipertensión arterial, (%)	23,6	12,3	2,21 (1,07- 4,50)	0,029
Diabetes mellitus, (%)	18,1	10,3	1,91 (0,86-4,22)	0,10
Dislipemia (%)	16,7	1,9	10,13 (2,76-37,18)	0,0001
Insuficiencia renal previa, (%)	22,2	3,9	7,09 (2,64-19,03)	< 0,0001
Ictus previo, (%)	11,1	4,5	2,63 (0,91-7,59)	0,06
Hepatopatía, (%)	1,4	6,5	2,04 (0,026-1,62)	0,10
Cardiopatía isquémica, (%)	5,6	8,4	0,64 (0,20-2,04)	0,57
EPOC, (%)	8,3	4,5	1,92 (0,62-5,90)	0,62
Neoplasias	5,6	4,5	1,24 (0,35-4,39)	0,73
Índice de Charlson	3,33 \pm 2,39	2,58 \pm 2,09	0,75 (0,14-1,37)	0,023
Endocarditis previa, (%)	8,3	11,6		0,465
Endocarditis nativa, (%)	63,9	70,3	0,74 (0,41-1,39)	0,33
Endocarditis protésica precoz, (%)	22,2	14,8	1,64 (0,80-3,33)	0,17
Endocarditis protésica tardía, (%)	12,5	14,8	0,82 (0,35-1,87)	0,63
Cardiopatía predisponente, (%)				
Degenerativa	32,4	3,9	11,8 (4,57-35,93)	< 0,001
Reumática	11,3	29,7	0,30 (0,13-0,68)	0,003
Ninguna	49,7	54,2	0,83 (0,47-1,46)	0,53
Localización, (%)				
Válvula aórtica	69,4	61,9	1,39 (0,77-2,53)	0,27
Válvula mitral	50	51	0,96 (0,55-1,68)	0,89
Válvula tricúspide	4,2	2,6	1,64 (0,36-7,53)	0,52

AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%; intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*. Las variables categóricas se expresan en porcentajes y *odds ratio*; las variables continuas, en media \pm desviación estándar, diferencia de medias e intervalo de confianza del 95% de la diferencia de medias.

Tabla 2

Espectro de gérmenes causantes de endocarditis

	Cohorte AMULTEI (n = 72)	Cohorte histórica (n = 155)	OR (IC95%)	p
Germen no filiado	6,9	14,8	0,48 (0,15-1,17)	0,09
<i>Streptococcus viridans</i>	22,2	16,8	1,41 (0,70-2,84)	0,325
<i>Enterococo</i>	20,8	11,6	2,00 (0,94-4,24)	0,067
<i>Estafilococos</i>	31,9	33,6	0,93 (0,51-1,68)	0,81
<i>Staphylococcus aureus</i>	11,1	15,5	0,682 (0,290-1,60)	0,378
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	20,8	18,1	1,190 (0,592-2,40)	0,62
Otros estreptococos	6,9	7,7	0,89 (0,30-2,60)	0,83
Otros gérmenes	11,3	15,5	0,68 (0,29-1,60)	0,38

AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Tabla 3

Realización de tratamiento quirúrgico en cada cohorte

	Cohorte AMULTEI (n = 72)	Cohorte histórica (n = 155)	OR (IC95%)	p
Tratamiento quirúrgico, (%)	55,6	46,4	1,44 (0,82-2,52)	0,20
Cirugía durante ingreso, (%)	51,4	39,3	1,63 (0,93-2,86)	0,09
Demorada	2,8	16,1	0,15 (0,03-0,64)	< 0,001
Sin demora	48,6	23,2	3,13 (1,72-5,66)	0,004
Cirugía tras ingreso hospitalario, (%)	4,2	7,1	0,57 (0,15-2,11)	0,39
EuroSCORE	25,1	25,4	0,30 (-8,10 a 8,64)	0,95

AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

El espectro de microorganismos causantes de la endocarditis difiere entre los grupos (tabla 2), si bien no se alcanza significación estadística. La cohorte AMULTEI presenta tendencia a menor porcentaje de casos con germen no filiado (el 6,9 frente al 14,8%; $p = 0,09$) y mayor porcentaje de endocarditis por enterococo (el 20,8 frente al 11,6%; $p = 0,067$).

Se realizó ecocardiograma transtorácico al 100% de los pacientes AMULTEI frente al 98,7% de la cohorte histórica. Se añadió además estudio transesofágico en el 73,6% de los pacientes AMULTEI frente al 60,8% ($p = 0,06$). El ecocardiograma presentó vegetaciones en el 66,7% de los pacientes AMULTEI frente al 65,8% de la cohorte histórica ($p = 0,89$) y extensión perivalvular en el 22,2

frente al 16,8% (OR = 1,41; IC95%, 0,70-2,85; $p = 0,33$). De los pacientes sin vegetación detectada en ecocardiografía, tenían extensión perivalvular el 29,2% de la cohorte AMULTEI y el 32,1% en la cohorte histórica. Se diagnosticó dehiscencia periprotésica en el 16,7 y el 15,5% respectivamente.

Se realizó cirugía cardíaca durante el ingreso hospitalario el 51,4% de los pacientes AMULTEI frente al 39,3% de la cohorte histórica ($p = 0,09$) (tabla 3). Se realizó cirugía cardíaca diferida tras el alta al 4,2 frente al 7,1% ($p = 0,39$). En la cohorte AMULTEI se observa un aumento significativo de la realización de cirugía definida como sin demora (el 48,6 frente al 23,2%; $p < 0,001$). Paralelamente, también disminuye significativamente el porcentaje de cirugía realizada con demora (tabla 3). El tiempo desde el ingreso hasta la cirugía fue de $14,5 \pm 20,9$ días para los pacientes AMULTEI y $15,1 \pm 21,0$ días para la cohorte histórica ($p = 0,85$). La estancia hospitalaria media fue de 37,4 frente a 36,4 días.

La mortalidad quirúrgica total se ha reducido del 37,7% de la cohorte histórica al 13,5% (OR = 0,25; IC95%, 0,09-0,75; $p = 0,01$). La mortalidad de la cirugía no demorada también se ha reducido, y es del 33,3% en la cohorte histórica y del 14,3% en la cohorte AMULTEI (OR = 0,63; IC95%, 0,41-0,96; $p = 0,06$). La mortalidad de la cirugía demorada de la cohorte histórica fue del 44%. Se operó con demora solo a 2 pacientes de la cohorte AMULTEI, y ambos sobrevivieron.

La mortalidad durante el ingreso y el primer mes tras el alta hospitalaria fue del 16,7% de la cohorte AMULTEI frente al 36,1% de la cohorte histórica (OR = 0,35; IC95%, 0,17-0,71,30; $p = 0,003$). La figura muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de cada cohorte.

Los principales factores asociados a mortalidad hospitalaria en el análisis univariable se presentan en la tabla 4. La asociación estadística más fuerte se encontró en la aparición de shock séptico, insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia renal, la edad avanzada, la presencia de manifestaciones neurológicas o el hecho de tratarse de EII protésica. Aislar *Streptococcus viridans* o la estrategia AMULTEI mostraron un papel protector. La realización de cirugía cardíaca presentó una tendencia no significativa a reducir la mortalidad.

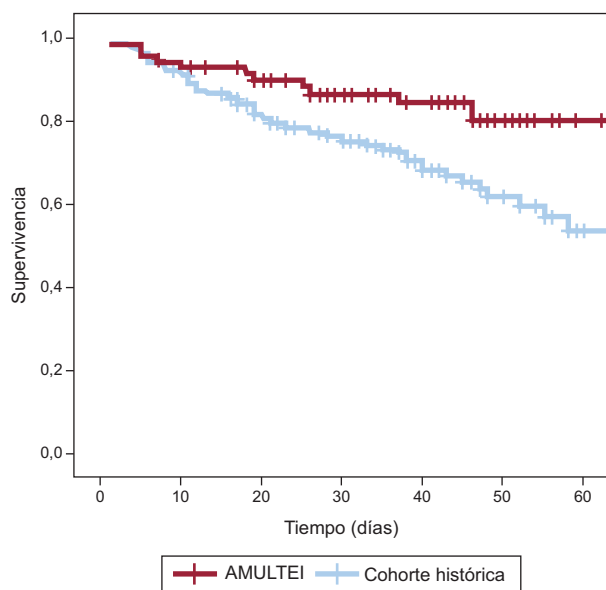


Figura. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de cada cohorte. AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa.

Tabla 4

Factores asociados a mortalidad precoz

	OR (IC95%)	p
<i>Análisis univariable</i>		
EII protésica	1,70 (1,15-2,57)	0,009
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,03 (0,94-4,36)	0,06
<i>Streptococcus viridans</i>	0,49 (0,17-0,96)	0,037
Charlson ≥ 3	1,55 (0,87-2,77)	0,13
Complicaciones neurológicas	2,89 (1,55-5,38)	0,001
Insuficiencia renal aguda	2,60 (1,45-4,66)	0,001
Edad > 75 años	2,61 (1,25-5,45)	0,009
Extensión perivalvular	1,78 (0,89-3,58)	0,09
Insuficiencia cardiaca	3,38 (1,83-6,22)	0,0001
Shock séptico	9,98 (4,76-20,93)	0,0001
AMULTEI	0,35 (0,17-0,71)	0,003
Tratamiento quirúrgico	0,63 (0,35-1,1)	0,1
<i>Análisis multivariable</i>		
EII protésica	3,63 (1,50-8,81)	0,004
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,37 (0,45-4,20)	0,57
Charlson elevado	1,78 (0,75-4,24)	0,19
Complicaciones neurológicas	7,13 (2,75-18,48)	< 0,001
Insuficiencia renal aguda	1,25 (0,51-3,06)	0,62
Edad > 75 años	3,06 (1,004-9,36)	0,004
Extensión perivalvular	1,81 (0,56-5,78)	0,32
Insuficiencia cardiaca	2,41 (0,95-6,08)	0,062
Insuficiencia cardiaca grave	10,33 (3,14-33,94)	0,001
Shock séptico	3,53 (1,25-10,01)	0,017
Tratamiento quirúrgico	0,60 (0,21-1,69)	0,34
AMULTEI	0,27 (0,10-0,71)	0,008

AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa; EII: endocarditis infecciosa izquierda; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

En el análisis multivariable se asociaron significativamente con la mortalidad la estrategia AMULTEI en su papel protector y la aparición de insuficiencia cardiaca grave, shock séptico, endocarditis protésica o manifestaciones neurológicas o la edad avanzada como factores predictores de mortalidad independientes.

Se ha construido además un modelo multivariable incorporando adicionalmente la cohorte histórica dividida en tres periodos independientes de 4 años, junto con la cohorte AMULTEI; estos tres

Tabla 5

Distribución de los principales factores asociados a mortalidad precoz en cada cohorte

	Cohorte AMULTEI (n = 72)	Cohorte histórica (n = 155)	OR (IC95%)	p
Endocarditis protésica	36,1	29,7	1,33 (0,74-2,42)	0,33
Complicaciones neurológicas	19,4	29,0	0,59 (0,30-1,16)	0,25
Insuficiencia cardiaca	48,6	51,0	0,91 (0,52-1,59)	0,74
Insuficiencia cardiaca grave	12,5	18,7	0,62 (0,28-1,39)	0,24
Insuficiencia renal aguda	40,3	35,5	1,23 (0,69-2,18)	0,48
Extensión perivalvular	22,2	16,8	1,41 (0,71-2,85)	0,33
Shock séptico	9,7	24,5	0,33 (0,14-0,79)	0,009

AMULTEI: Alerta Multidisciplinaria en Endocarditis Infecciosa; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

periodos históricos muestran como predictores independientes de mortalidad de manera muy cercana a la significación: periodo 1, OR = 5,06 (IC95%, 1,60-15,90; p = 0,006); periodo 2, OR = 2,90 (IC95%, 0,93-9,01; p = 0,065), y periodo 3, OR = 2,70 (IC95%, 0,96-7,42; p = 0,059).

La tabla 5 presenta la distribución de todos estos factores asociados a la mortalidad en cada cohorte. Se observan tendencia a reducirse la incidencia de insuficiencia cardiaca grave y las manifestaciones neurológicas y una reducción significativa de casos de shock séptico en la cohorte AMULTEI.

DISCUSIÓN

Los datos de este estudio indican que es posible disminuir la mortalidad precoz de la EII. Los pacientes AMULTEI tenían significativamente mayor edad y más comorbilidad, lo que concuerda con lo recientemente comunicado en la literatura científica. Esto probablemente haya determinado la elevada prevalencia de endocarditis por enterococo en la cohorte AMULTEI, superior a la observada en la cohorte histórica de forma casi significativa, pues estos gérmenes frecuentemente asientan en individuos ancianos con cardiopatía habitualmente degenerativa y comorbilidades¹⁷. La endocarditis enterocócica, consecuentemente, tiene una elevada mortalidad¹⁸. En una reciente serie publicada con 500 casos de endocarditis enterocócicas, se observó una mortalidad anual del 28,9%, significativamente mayor que por otros estreptococos¹⁹.

En los últimos años se han comunicado un mayor número de endocarditis estafilocócicas en detrimento de *S. viridans*, tanto en estudios realizados en España^{4,5} como en otros países occidentales²⁰⁻²². En nuestra serie, los estafilococos se mantienen en torno a un 30-35% en ambas cohortes. Parece que se detecta una tendencia no significativa a mayor incidencia de endocarditis protésica precoz en los últimos años, difícil de justificar, en lo que las mayores edad y comorbilidad de los pacientes y la mayor agresividad de los gérmenes hospitalarios pueden tener un papel fundamental.

La estrategia AMULTEI ha contribuido a una mayor sensibilización para sospechar EII en las distintas áreas del hospital, incluso en las no directamente relacionadas con ella, particularmente el área de urgencias, lo que permite llevar a cabo las medidas oportunas para el diagnóstico y el tratamiento precoces. De esta forma, en la cohorte AMULTEI se ha obtenido un menor número de hemocultivos negativos (el 6,9 frente al 14,8%; p = 0,09), lo que consideramos principalmente relacionado con la alta sospecha clínica y el menor uso de tratamiento antibiótico empírico previa a su extracción en urgencias, lo que facilita administrar un tratamiento antibiótico eficaz guiado por antibiograma.

Asimismo, la alerta microbiológica en los casos de bacteriemia persistente de gérmenes inductores de endocarditis infecciosa, informando personalmente al clínico responsable, ha contribuido a una terapia precoz eficaz, dato importante para el control de la bacteriemia y las complicaciones cardioembólicas¹⁰ en los casos finalmente diagnosticados de endocarditis. De hecho, se aprecia una tendencia a haberse reducido las manifestaciones neurológicas en la cohorte reciente (el 19,4 frente al 29,0; p = 0,25) y una reducción significativa de los casos de shock séptico (el 9,7 frente al 24,5%; p = 0,009).

Se ha registrado una tendencia a mayor uso de la ecografía transesofágica (el 73,6 frente al 60,8%; p = 0,06), lo que puede facilitar el diagnóstico de las complicaciones intracardiacas, frecuentes en esta entidad y que habitualmente requieren cirugía. Probablemente ello, junto con la mayor incidencia de endocarditis protésicas, justifique la tendencia a realizar más cirugía durante el ingreso hospitalario que hemos observado en la cohorte reciente.

Los datos recogidos en la [tabla 5](#) ponen de manifiesto una tendencia a realizar más cirugía durante el ingreso cercana a la significación estadística; sin embargo, esta por sí sola no se asoció de manera independiente a menor mortalidad en el análisis multivariable. Por otra parte, un número de pacientes significativamente menor llegan a la cirugía tras lo que hemos definido de forma cualitativa como demora en el diagnóstico y/o la indicación quirúrgica, circunstancia esta que los coloca en peor situación clínica para la tolerancia a la cirugía o el postoperatorio. De hecho, es bien conocido el contraste entre la elevada mortalidad de la cirugía emergente frente a la electiva y cómo ello se relaciona con la mortalidad hospitalaria final²³, lo que hace recomendable tratar a los pacientes con EI en centros con cirugía cardíaca, donde realizar precozmente la cirugía si surge indicación.

La posibilidad de disminuir la mortalidad con indicaciones de cirugía más amplias y precoces se ha analizado en varios estudios, con resultados generalmente favorables^{24–28}. Dos factores pueden haber contribuido a la mejora en las cifras de mortalidad quirúrgica de los pacientes AMULTEI. Por una parte, se ha realizado más cirugía sin demora; por otra, la mortalidad de la cirugía sin demora también se ha reducido de forma casi significativa, hecho potencialmente relacionado con una mejora de su manejo médico prequirúrgico. Los pacientes con mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico son los que más se beneficiarían de la cirugía. Varios trabajos han analizado los factores pronósticos en estos pacientes^{29,30} y han encontrado que la endocarditis sobre prótesis, la etología estafilocócica, la insuficiencia cardíaca³¹, las alteraciones neurológicas, las complicaciones perivalvulares y las embolias del sistema nervioso central condicionan el pronóstico, en concordancia con lo encontrado en nuestro estudio. Además, existe una escala de estratificación precoz del riesgo² que se ha validado recientemente³² e identifica en las primeras 72 h del ingreso a los pacientes más graves (con infección por estafilococos, insuficiencia cardíaca y abscesos perivalvulares).

Concluimos por lo anteriormente expuesto que esta reducción en la mortalidad está relacionada con la aproximación multidisciplinaria al diagnóstico y el tratamiento de esta grave enfermedad. Ello probablemente haya contribuido al diagnóstico rápido y el tratamiento precoz con disminución de complicaciones graves, como la afeción neurológica, la insuficiencia cardíaca grave y el shock séptico, que invariablemente son causa de muerte de estos pacientes. En el establecimiento de esta estrategia, la colaboración de cardiólogos con especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y cirujanos tiene un papel clave^{33,34}, y este no es el único trabajo en el que mejorar y simplificar la colaboración entre profesionales³⁵ se ha asociado a una reducción de la mortalidad³⁶.

Limitaciones

Este estudio presenta las limitaciones inherentes a su carácter observacional y al empleo de una cohorte histórica de comparación (como habitualmente se emplea en trabajos sobre endocarditis infecciosa). El número de casos del segundo periodo analizado (AMULTEI) es menor que en el primero y probablemente por esto algunos aspectos analizados no hayan alcanzado la significación estadística. De hecho, el número de acontecimientos mortales en la serie AMULTEI se limita a 12.

Por otra parte, no hemos podido analizar el tiempo transcurrido desde que se asienta la indicación quirúrgica hasta que finalmente se realiza la cirugía, cuando su disminución podría ser un importante determinante pronóstico.

CONCLUSIONES

A pesar de una tendencia a mayores edad y comorbilidad medida por índice de Charlson, los pacientes tratados con la

estrategia AMULTEI presentaron una reducción significativa de la mortalidad.

FINANCIACIÓN

Estudio realizado con recursos humanos del Instituto de la Salud Carlos III a través de la Beca Rio Hortega.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69–75.
- 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;120:369.e1–7.
- Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94–101.
- Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:594–8.
- Alonso-Valle H, Fariñas-Álvarez C, Bernal-Marco JM, García-Palomo JD, Gutiérrez-Díez F, Martín-Durán R, et al. Cambios en el perfil de la endocarditis sobre válvula protésica en un hospital de tercer nivel: 1986–2005. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:28–35.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI, cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:394–406.
- Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:755–71.
- Funakoshi S, Kaji S, Yamamuro A, Tani T, Kinoshita M, Okada Y, et al. Impact of early surgery in the active phase on long-term outcomes in left-sided native valve infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142: 836–842.e1.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery vs conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466–73.
- García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurologic complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127:2272–84.
- 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.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. *J Chron Dis*. 1987;40:373–83.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864–74.
- Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:614–7.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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). *Eur Heart J*. 2009;30:2369–413.
- Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–84.
- Castillo Domínguez JC, Anguita Sánchez MP, Ramírez Moreno A, Siles Rubio JR, Mesa Rubio D, Muñoz Carvajal I. Características clínicas y pronósticas de la endocarditis infecciosa en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1437–42.
- Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, De la Torre-Lima J, Plata-Ciézar A, Reguera-Iglesias JM, et al. Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Endocarditis por enterococo: análisis multicéntrico de 76 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:571–9.
- Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al; International Collaboration on Endocarditis Study Group. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International

- Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:1140-7.
20. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. 2012;40:527-35.
 21. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler Jr VG, Bayer AS, et al; International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, aetiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-73.
 22. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010;31:1890-7.
 23. Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, Delgado Ortega M, Mesa Rubio D, Ruiz Ortiz M, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un período de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1188-96.
 24. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290:3207-14.
 25. 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.
 26. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HM, Hoskin TL, Enders FB, et al. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2008;94:892-6.
 27. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32:2027-33.
 28. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler Jr VG, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121:1005-13.
 29. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010;22:10-7.
 30. Nomura A, Omata F, Furukawa K. Risk factors of mid-term mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1355-60.
 31. López J, Sevilla T, Vilacosta I, García H, Sarriá C, Pozo E, et al. Importancia clínica de la insuficiencia cardiaca congestiva en la endocarditis protésica. Multicenter study of 257 patients *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:384-90.
 32. López J, Fernández-Hidalgo N, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, et al. Internal and external validation of a model to predict adverse outcomes in patients with left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2011;97:1138-42.
 33. Robinson JO, Pozzi-Langhi S, Phillips M, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, et al. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2421-8.
 34. Yamamoto S, Hosokawa N, Sogi M, Inakaku M, Imoto K, Ohji G, et al. Impact of infectious diseases service consultation on diagnosis of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:270-5.
 35. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:728-33.
 36. Botelho-Nevers SE, Thuny F, Casalta JP, Riche H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009;169:1290-8.