

# Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda

Teresa Sevilla<sup>a</sup>, Ana Revilla<sup>a</sup>, Javier López<sup>a</sup>, Isidre Vilacosta<sup>b</sup>, Cristina Sarriá<sup>c</sup>, Itziar Gómez<sup>a</sup>, Héctor García<sup>a</sup> y José A. San Román<sup>a</sup>

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

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Las mujeres presentan diferencias clínicas y pronósticas en muchas enfermedades cardiovasculares e infecciosas respecto a los varones. El objetivo de este trabajo es comparar el perfil de la endocarditis infecciosa izquierda entre varones y mujeres. Se analizó un total de 621 episodios de endocarditis infecciosa izquierda (395 en varones, 226 en mujeres). Se realizó un análisis comparativo de variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y pronósticas. A pesar de notables diferencias epidemiológicas, ecocardiográficas y microbiológicas entre los dos sexos, las características clínicas, la estrategia de tratamiento y el pronóstico (mortalidad intrahospitalaria, el 28% en varones y el 35% en mujeres;  $p = 0,1$ ) fueron similares en nuestra serie.

**Palabras clave:** Endocarditis infecciosa. Género. Pronóstico.

## Influence of Sex on Left-Sided Infective Endocarditis

In many cardiovascular and infectious diseases, there are clinical and prognostic differences between men and women. The aim of this study was to compare the presentation of left-sided infective endocarditis in the two sexes. A total of 621 episodes of left-sided infective endocarditis (395 in men, 226 in women) were studied. The comparative analysis considered epidemiological, clinical, microbiological, echocardiographic and prognostic variables. Despite marked epidemiological, echocardiographic and microbiological differences between men and women, clinical characteristics, treatment approaches and outcomes (in-hospital mortality: 28% in men and 35% in women;  $P=0.1$ ) were similar in our patient series.

**Key words:** Infective endocarditis. Sex. Prognosis.

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

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares e infecciosas presentan diferencias relevantes en el perfil clínico y el pronóstico entre varones y mujeres. Por regla general, las enfermedades cardiovasculares se manifiestan más tardíamente en la mujer, por lo que suelen conllevar más comorbilidad relacionada con la edad que los varones en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>. Varios estudios han demostrado que las mujeres reciben con menor frecuencia los tratamientos indicados por las guías de

práctica clínica y se someten en menor medida a procedimientos invasivos<sup>2-4</sup>. Además, la valvulopatía mitral es más común en la mujer, mientras que la aórtica lo es en el varón<sup>5</sup>. Algunos estudios han demostrado que hay diferencias entre los sexos en algunas enfermedades infecciosas, como la sepsis, la neumonía o las infecciones de tejidos blandos<sup>6,7</sup>. A la vista de estos hechos, se podría especular que la endocarditis infecciosa (EI) presenta características diferentes en varones y mujeres; sin embargo, este hecho se encuentra todavía sometido a debate. Son escasos los trabajos que han estudiado la influencia del sexo en la EI, y además presentan resultados contradictorios<sup>8,9</sup>. Este estudio representa la serie más amplia publicada hasta la fecha que analiza la influencia del sexo en las principales características de la EI izquierda.

## MÉTODOS

De un total de 621 episodios de EI izquierda diagnosticados consecutivamente en 600 pacientes entre 1996 y 2007, en tres centros terciarios con cirugía cardíaca, 395 eran varones (64%) y 226, mujeres

El presente trabajo ha sido financiado parcialmente por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. T. Sevilla.  
Hospital Clínico Universitario.  
Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.  
Correo electrónico: [tereseru@gmail.com](mailto:tereseru@gmail.com)

Recibido el 28 de octubre de 2009.  
Aceptado para su publicación el 19 de enero de 2010.

(36%). En todos los pacientes se realizó un protocolo de evaluación diagnóstica, terapéutica y de seguimiento que ha sido descrito previamente<sup>10</sup>. Se definió cirugía urgente como la que se llevó a cabo antes de finalizar el tratamiento antibiótico. Las indicaciones de cirugía se decidieron por consenso entre los investigadores antes del inicio del estudio e incluyeron la insuficiencia cardiaca no controlada con tratamiento médico máximo, la endocarditis fúngica, la infección persistente (persistencia de fiebre o hemocultivos positivos tras 7 días de tratamiento antibiótico correcto, una vez descartados otros posibles focos de infección) y las embolias de repetición a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado con persistencia de vegetaciones en el ecocardiograma. Se definió cirugía electiva como la realizada tras completar el tratamiento antibiótico, y se indicó según las Guías de Enfermedad Valvular. Los criterios seguidos para indicar la cirugía fueron los mismos en los dos grupos. Si no se intervino a un paciente con indicación quirúrgica, fue por negativa del paciente o por riesgo quirúrgico prohibitivo. En todos los casos las decisiones las tomó un equipo multidisciplinario que incluía a cardiólogos, cirujanos cardíacos, microbiólogos y especialistas en enfermedades infecciosas.

## Estadística

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación típica y se compararon con el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney para las variables que no tenían una distribución normal. Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje; su comparación se realizó con la prueba de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando un valor de  $p < 0,005$ .

## RESULTADOS

Las principales diferencias entre los sexos se muestran en la tabla 1. Las mujeres tienen una edad más avanzada, son más frecuentemente diabéticas y se presentan como endocarditis de origen nosocomial y endocarditis protésica más habitualmente. También presentan más cardiopatía reumática como lesión predisponente, mientras que en los varones es más frecuente la endocarditis sin cardiopatía previa aparente. En cuanto al perfil clínico, la única diferencia observada es una mayor frecuencia de *shock* séptico al ingreso e infección persistente en la evolución en las mujeres respecto a los varones.

La localización de la infección fue con mayor frecuencia sobre prótesis mecánica mitral en las mujeres y sobre válvula aórtica nativa en los varones.

Estos presentaron con mayor frecuencia complicaciones como pseudoaneurismas, rotura valvular e insuficiencia valvular significativa.

El perfil microbiológico de nuestra serie se muestra en la tabla 2. El principal microorganismo causal fue *Staphylococcus aureus* en ambos sexos, seguido de *Streptococcus viridans* en los varones y los estafilococos coagulasa negativos en las mujeres.

No hay diferencias en el tratamiento entre los sexos (médico o una combinación de tratamiento médico y quirúrgico). Tampoco hay diferencias en la mortalidad total intrahospitalaria, aunque hay tendencia a mayor mortalidad entre las mujeres sometidas a cirugía electiva, sin alcanzarse la significación estadística. Hemos realizado un seguimiento a largo plazo de nuestros pacientes (mediana, 111 [intervalo intercuartílico, 32-154] meses). En el seguimiento durante el primer año, la incidencia de complicaciones (mortalidad, cirugía valvular, recaída o reinfección) fue del 12% en los varones (el 14,5% en los que recibieron tratamiento médico, el 16,4% en el grupo de cirugía urgente y el 5,9% en el de cirugía electiva) y el 8% en las mujeres (el 12,5% en las que recibieron tratamiento médico, el 3,8% en el grupo de cirugía urgente y el 4,8% en el de cirugía electiva), sin diferencias significativas entre sexos ( $p = 0,3$ ).

## DISCUSIÓN

Hasta la fecha sólo hay dos estudios publicados que analicen las diferencias entre sexos en la EI<sup>8,9</sup>. En ambos, las mujeres recibieron con menor frecuencia tratamiento quirúrgico a pesar de presentarse con un cuadro clínico similar al de los varones. Además, en uno de ellos<sup>8</sup> la mortalidad intrahospitalaria fue mayor entre las mujeres, aunque el sexo no resultó predictor independiente de mortalidad en ninguno de los dos trabajos. Ambas publicaciones incluyen endocarditis izquierdas y derechas, dos entidades que deben analizarse por separado, ya que presentan importantes diferencias clínicas y pronósticas. Otra limitación importante es que no se realiza de manera sistemática ecocardiograma transesofágico, lo que puede subestimar los hallazgos ecocardiográficos. Nuestro trabajo es único en varios aspectos: *a*) es la mayor serie que analiza la influencia del sexo en la EI; *b*) es el único en el que ambos sexos reciben el mismo tratamiento; *c*) exclusivamente incluye episodios de EI izquierda, y *d*) en todos los pacientes se realizó un ecocardiograma transesofágico al menos una vez.

La EI afecta con más frecuencia a los varones, con una relación en torno a 2:1<sup>11</sup>. Se ha propuesto que factores hormonales podrían proteger a las mujeres del daño endotelial<sup>12</sup>, aunque no se conocen con certeza las causas de esta diferencia. En nuestra

**TABLA 1. Principales características clínicas, ecocardiográficas y pronósticas de la endocarditis izquierda en los dos sexos**

	Varones, n (%)	Mujeres n (%)	p
Edad (años)	59 ± 15	63 ± 15	< 0,01
Endocarditis nosocomial, n (%)	103 (26)	79 (35)	0,03
Diabetes mellitus	67 (17)	59 (26)	< 0,01
Retraso en el diagnóstico (días)	10,1	8,1	0,07
Cardiopatía previa	263 (67)	174 (78)	< 0,01
Reumática	28 (7)	28 (13)	0,03
Degenerativa	39 (10)	31 (14)	0,1
Prótesis valvular	145 (37)	105 (47)	0,01
Ninguna	119 (30)	45 (20)	< 0,01
Localización de la endocarditis			
Válvula aórtica nativa	172 (37)	49 (18)	< 0,01
Válvula mitral nativa	138 (29)	95 (35)	0,09
Prótesis mecánica aórtica	58 (12)	31 (12)	0,7
Prótesis mecánica mitral	57 (12)	74 (28)	< 0,01
Datos ecocardiográficos			
Complicaciones perianulares	95 (24)	42 (19)	0,1
Abscesos	57 (14)	28 (12)	0,5
Seudoaneurismas	44 (11)	13 (6)	0,03
Fístulas	10 (2,5)	9 (4)	0,3
Rotura valvular	36 (9)	10 (4,5)	0,03
Insuficiencia valvular significativa	259 (67)	106 (48)	< 0,01
Curso clínico			
Insuficiencia cardíaca	64 (27)	46 (34)	0,1
Insuficiencia renal	84 (25)	60 (31)	0,1
Shock séptico	35 (9)	26 (13)	0,2
Ictus	31 (9)	14 (8)	0,5
Infección persistente	125 (32)	91 (40)	0,03
Embolia sistémica	110 (28)	68 (30)	0,5
Tratamiento			0,08
Tratamiento médico	153 (39)	108 (48)	
Cirugía urgente	112 (28)	54 (24)	
Cirugía electiva	130 (33)	64 (28)	
Mortalidad intrahospitalaria	112 (28)	78 (35)	0,1
Mortalidad (cirugía urgente)	37 (33)	16 (30)	0,6
Mortalidad (cirugía electiva)	25 (19)	20 (31)	0,06
Mortalidad (tratamiento médico)	50 (33)	42 (39)	0,3

**TABLA 2. Perfil microbiológico**

	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
<i>Streptococcus bovis</i>	16 (4)	9 (4)	0,9
<i>Streptococcus viridans</i>	66 (17)	24 (11)	0,04
<i>Enterococci</i>	38 (10)	13 (6)	0,09
<i>Staphylococcus aureus</i>	71 (18)	44 (20)	0,6
Estafilococos coagulasa negativos	63 (16)	40 (18)	0,5
Bacilos Gram negativos	10 (2,5)	19 (8)	0,001
Hongos	4 (1)	6 (3)	0,2
HACEK	3 (0,8)	1(0,4)	0,9
Endocarditis polimicrobiana	21 (5)	17 (7,5)	0,3
Cultivos negativos	63 (16)	31 (14)	0,4

HACEK: *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

serie la relación varones:mujeres es similar a datos previos (1,7:1). Las mujeres de nuestro grupo son mayores que los varones, lo que explica una prevalencia superior en ellas de determinadas comorbili-

dades como la diabetes mellitus, que presenta una estrecha relación con la edad<sup>13</sup>.

Como era de esperar, la enfermedad asentó mayoritariamente en las mujeres en posición mitral

(válvula nativa o protésica), mientras que en los varones la afección aórtica fue la más habitual. Este patrón sigue la distribución de las valvulopatías en función del sexo<sup>5</sup>.

El patrón microbiológico fue muy similar entre ambos sexos. La mayor presencia de *S. viridans* en los varones se explica por el hecho de que presentan endocarditis sobre válvula nativa con mayor frecuencia. Por su parte, en las mujeres hay mayor tasa de infección por bacilos Gram negativos, probablemente por el mayor número de infecciones genitourinarias que padecen.

Los hallazgos ecocardiográficos fueron muy similares en ambos sexos. Aunque los varones mostraron una tasa ligeramente superior de insuficiencia valvular significativa, probablemente por la mayor afección de válvulas nativas, ello no ha ocasionado diferencias clínicas relevantes.

La mortalidad intrahospitalaria es elevada en ambos grupos, pero similar (el 28% de los varones y el 35% de las mujeres;  $p = 0,1$ ). En el análisis por subgrupos de tratamiento, hay una mayor mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico electivo en las mujeres que en los varones. Este hecho podría explicarse por la edad más avanzada ( $61 \pm 13$  frente a  $56 \pm 14$ ;  $p = 0,013$ ) y la mayor frecuencia de reintervención en la mujeres (el 58 frente al 40%;  $p = 0,019$ ). Ambos hechos incrementan sustancialmente el riesgo de la cirugía. En el resto de los grupos de tratamiento no se observaron diferencias por sexo en la mortalidad. Es conocido que el sexo femenino se asocia a una mayor mortalidad en la cirugía cardíaca coronaria y por ello se considera un factor de riesgo en las escalas de pronóstico quirúrgico como el EuroSCORE<sup>14</sup>. Sin embargo, no parece que el sexo femenino aumente la mortalidad en la EI, precise o no cirugía.

Nuestro análisis es el primero que no objetiva diferencias por sexo en el tratamiento de la EI. Además tampoco hay diferencias en el pronóstico intrahospitalario ni a largo plazo. Estas son, en nuestra opinión, las principales novedades que aporta nuestro trabajo. A pesar de que serían necesarios estudios aleatorizados que permitan confirmarlo, nuestros datos indican que ambos sexos deberían recibir el mismo tratamiento.

## CONCLUSIONES

A pesar de que en nuestra serie las mujeres presentan un perfil epidemiológico más desfavorable

que los varones, el patrón clínico es muy similar en los dos sexos y no hay diferencias significativas en el tratamiento ni en el pronóstico entre varones y mujeres con EI izquierda.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, Hsueh WA, Kelsey SF, Klein R, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation. Current Status and Future Research Directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. Section 5: Gender-Related Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2004;109:e56-8.
2. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:940-53.
3. Alonso J, Bueno H, Bardaji A, García-Moll X, Badia X, Layola M, et al. Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:8D-22D.
4. Jiménez-Navarro MF, Anguita-Sánchez M. Insuficiencia cardíaca en la mujer. Diferencias de sexo en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:23D-9D.
5. Gómez-Doblas JJ. Valvulopatías en la mujer: diferencias de sexo en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:42D-8D.
6. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg*. 1998;133:1200-5.
7. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA*. 1999;282:2143-8.
8. Aksoy O, Meyer L, Cabell C, Kourany W, Pappas P, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: Pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:101-7.
9. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Romo E, et al. Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:36-40.
10. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007;28:760-5.
11. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004;363:139-49.
12. Bakir S, Mori T, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen receptor dependent: evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. *Circulation*. 2000;101:2342-4.
13. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1853-78.
14. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.