

Artículo original

Mortalidad a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda



Nuria Vallejo Camazón^{a,b}, Germán Cediél^a, Raquel Núñez Aragón^c, Lourdes Mateu^c, Cinta Llibre^a, Nieves Sopena^c, Francisco Gual^a, Elena Ferrer^a, María Dolores Quesada^d, Elisabeth Berastegui^a, Albert Teis^a, Jorge López Ayerbe^a, Gladys Juncà^a, Ainhoa Vivero^c, Christian Muñoz Guijosa^a, Lluisa Pedro-Botet^{b,c} y Antoni Bayés-Genís^{a,b,*}

^a Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2019

Aceptado el 19 de septiembre de 2019

On-line el 3 de febrero de 2020

Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Intervención quirúrgica

Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: En endocarditis infecciosa (EI), la decisión quirúrgica es difícil. Un alto porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica no son intervenidos. El objetivo fue evaluar el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica, comparando los que se sometieron a cirugía con los que no lo hicieron.

Métodos: Se incluyeron 271 pacientes con EI izquierda e indicación quirúrgica tratados en el centro desde 2003 a 2018. Ochenta y tres pacientes (31%) no fueron finalmente operados. El objetivo primario fue la mortalidad a 60 días y el secundario desde el día 61 a los 3 años de seguimiento. Se realizó regresión de Cox multivariable y emparejamiento por puntuación de propensión.

Resultados: A los 60 días, 40 (21,3%) pacientes operados y 53 (63,9%) pacientes no intervenidos fallecieron ($p < 0,001$). El riesgo de mortalidad a 60 días fue superior en los pacientes no intervenidos (HR = 3,59; IC95%, 2,16-5,96; $p < 0,001$). La ausencia de diagnóstico microbiológico, la insuficiencia cardiaca, el shock y el bloqueo auriculoventricular fueron otros predictores independientes del objetivo primario. Del día 61 a los 3 años del seguimiento no hubo diferencias significativas del riesgo de muerte entre el grupo operado y los no intervenidos (HR = 1,89; IC95%, 0,68-5,19; $p = 0,220$). Las variables independientes asociadas con el objetivo secundario fueron los antecedentes de EI, diabetes mellitus y el índice de Charlson. Los resultados fueron consistentes tras el emparejamiento por puntuación de propensión.

Conclusiones: Dos tercios de los pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos fallecieron antes de 60 días. Entre los supervivientes, la mortalidad a largo plazo depende más de factores relacionados con comorbilidad previa que del tratamiento recibido durante el ingreso.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Short- and long-term mortality in patients with left-sided infective endocarditis not undergoing surgery despite indication

ABSTRACT

Introduction and objectives: In infective endocarditis (IE), decisions on surgical interventions are challenging and a high percentage of patients with surgical indication do not undergo these procedures. This study aimed to evaluate the short- and long-term prognosis of patients with surgical indication, comparing those who underwent surgery with those who did not.

Methods: We included 271 patients with left-sided IE treated at our institution from 2003 to 2018 and with an indication for surgery. There were 83 (31%) surgery-indicated not undergoing surgery patients with left-sided infective endocarditis (SINUS-LSIE). The primary outcome was all-cause death by day 60 and the secondary outcome was all-cause death from day 61 to 3 years of follow-up. Multivariable Cox regression and propensity score matching were used for the analysis.

Results: At the 60-day follow-up, 40 (21.3%) surgically-treated patients and 53 (63.9%) SINUS-LSIE patients died ($P < .001$). Risk of 60-day mortality was higher in SINUS-LSIE patients (HR, 3.59; 95%CI, 2.16–5.96; $P < .001$). Other independent predictors of the primary endpoint were unknown etiology, heart failure, atrioventricular block, and shock. From day 61 to the 3-year follow-up, there were no significant differences in the risk of death between surgically-treated and SINUS-LSIE patients (HR, 1.89; 95%CI,

Keywords:

Infective endocarditis

Surgical intervention

Mortality

* Autor para correspondencia: Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

0.68-5.19; $P = .220$). Results were consistent after propensity score matching. Independent variables associated with the secondary endpoint were previous IE, diabetes mellitus, and Charlson index.

Conclusions: Two-thirds of SINUS-LSIE patients died within 60 days. Among survivors, the long-term mortality depends more on host conditions than on the treatment received during admission.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

EI: endocarditis infecciosa
EII: endocarditis infecciosa izquierda
IQNO-EII: pacientes con EII e indicación quirúrgica no operados
TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) es una entidad grave, impredecible y compleja de grandes morbilidad y mortalidad (20-30%) a pesar de los recientes avances introducidos en las estrategias diagnósticas y terapéuticas¹⁻⁴. La epidemiología de la endocarditis infecciosa izquierda (EII) ha cambiado⁵⁻⁹ en los pacientes ingresados que presentan múltiples comorbilidades. La cirugía cardíaca es un tratamiento bien establecido para la EI, que resulta necesario en aproximadamente la mitad de los pacientes a causa de complicaciones graves¹⁰⁻¹². Durante la fase activa, la cirugía se asocia con un riesgo significativo y resulta difícil determinar si debe practicarse o no y el momento adecuado para hacerlo. En estudios recientes se ha demostrado que se opera a menos del 50% del total de pacientes con EII e indicación quirúrgica tras la evaluación de su riesgo perioperatorio¹³⁻¹⁵. Las puntuaciones de riesgo quirúrgico clásicas (STS/EuroSCORE) no son exactas en el caso de la EI, y se están examinando nuevas puntuaciones para evaluarlo¹⁶⁻¹⁸. La identificación de factores de riesgo específicos es imprescindible en esta enfermedad, en la que la cirugía implica un riesgo que no es desdeñable.

Hay poca información sobre las características clínicas y los resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con EII e indicación quirúrgica no operados (IQNO-EII). Varios estudios^{13,19,20} han comparado a pacientes tratados quirúrgicamente con pacientes no operados. Se presume que la mortalidad hospitalaria de los IQNO-EII es alta; sin embargo, esto no se ha examinado prospectivamente de manera rigurosa. Además, son inciertos los resultados en los pacientes que sobreviven a la hospitalización y son objeto de un seguimiento estricto por un equipo multidisciplinario. En consecuencia, el presente estudio de una cohorte contemporánea de pacientes con EII se diseñó para evaluar el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes con indicaciones quirúrgicas según la guía de práctica clínica vigente²¹ comparando a los que fueron operados con los que no.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Este estudio de cohorte prospectivo, observacional y de pacientes consecutivos se llevó a cabo en el Hospital Germans Trias i Pujol, un hospital de asistencia terciaria de 650 camas que presta asistencia a una población de ~850.000 habitantes. El centro dispone de un equipo multidisciplinario de endocarditis (creado en 2009) del que forman parte especialistas en cardiología, enfermedades infecciosas, medicina interna, neurología, microbiología, diagnóstico por imagen cardíaca y cirugía cardíaca. El equipo multidisciplinario de EI celebra reuniones de manera regular para examinar y evaluar las estrategias terapéuticas para los pacientes con EI. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes adultos (edad ≥ 18 años) consecutivos con un

diagnóstico definitivo de EII (criterios de Duke modificados o criterios modificados de la ESC desde 2015) que ingresaron en nuestro centro entre enero de 2003 y marzo de 2018. Se excluyó a los pacientes con EI derecha o relacionada con dispositivos cardíacos. De los pacientes que ingresaron en más de una ocasión por una EII durante el periodo de estudio, se registró solo el primer episodio de ingreso.

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, diagnósticos (parámetros de diagnóstico por la imagen, microbiológicos y analíticos) y datos de seguimiento a partir de las historias clínicas de los pacientes mediante formularios de notificación estandarizados. La endocarditis asociada con la asistencia sanitaria se definió como una EI aparecida más de 48 h después de un ingreso hospitalario o una EI contraída como resultado de una intervención invasiva practicada en las 8 semanas previas a la aparición de los signos o síntomas o diagnosticada en las primeras 48 h siguientes al ingreso de los pacientes con un amplio contacto extrahospitalario con el sistema de asistencia sanitaria (tratamiento intravenoso o hemodiálisis)²². Se utilizó el índice de Charlson²³ al ingreso para estratificar la comorbilidad general. La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) se determinó con el método de la *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*. La enfermedad renal moderada o grave se define por una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² al ingreso. La cirugía se definió como el reemplazo o la reparación de la válvula afectada durante la hospitalización índice. Las indicaciones para la cirugía se validaron prospectivamente durante el episodio índice por el equipo multidisciplinario de endocarditis e incluyeron las siguientes: insuficiencia cardíaca, evento embólico, bacteriemia persistente, complicaciones locales/paravalvulares, insuficiencia valvular aguda grave, tamaño de las vegetaciones, EI precoz en válvula protésica y microorganismos multirresistentes. Se registraron también las razones por las que no se realizó una intervención quirúrgica. Se incluyó en el grupo de cirugía a los pacientes que fueron dados de alta con un reingreso posterior programado para tratamiento quirúrgico durante el curso del tratamiento.

Objetivos del estudio y seguimiento

El objetivo principal de este estudio es la mortalidad por cualquier causa hasta el día 60. El objetivo secundario es la mortalidad por cualquier causa entre el día 61 y los 3 años de seguimiento (el seguimiento se inicia el día de inicio del tratamiento antibiótico para la endocarditis). Después del alta, los supervivientes fueron objeto de un seguimiento prospectivo con visitas regulares predefinidas (a los 1, 3 y 6 meses, 1 año y 3 años) por el equipo de EI. En cada visita regular se realizó una ecocardiografía. Se contactó por teléfono con los pacientes que no acudían a alguna de las visitas regulares. Por lo demás, la información se obtuvo de la historia clínica del paciente y consultando el registro de mortalidad del gobierno regional. Este estudio se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje. Las variables continuas se expresan en media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según cuál sea su distribución (normal o no normal). La normalidad de la distribución se evaluó mediante gráficos C-C normales. La significación estadística en las comparaciones entre distintos grupos se determinó con la prueba de la

χ^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con la prueba de la t de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Se compararon las características de los pacientes tratados quirúrgicamente con las de los IQNO-EII. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados incluyendo todas las variables de la base de datos que pudieran estar asociadas con los objetivos primario y secundario.

Se elaboró un modelo de regresión de Cox multivariable con un ajuste por las variables que mostraron una asociación significativa con la variable de estudio ($p < 0,05$) y otros factores de confusión. Las covariables en el modelo multivariable para la mortalidad a 60 días fueron las siguientes: edad, sexo, EI asociada con la asistencia sanitaria, etiología desconocida, recuento leucocitario, recuento de plaquetas, TFGe, insuficiencia cardiaca, bloqueo auriculoventricular, shock, infección por *Staphylococcus aureus*, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Las covariables en el modelo multivariable para el objetivo secundario fueron: edad, sexo, EI previa, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, índice de Charlson, hemoglobina, TFGe, shock, infección por *Enterococcus* y EuroSCORE. Teniendo en cuenta la dificultad que implica cuantificar la repercusión pronóstica de la cirugía de manera no sesgada, se realizó también un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión, con un modelo de regresión logística. La variable dependiente fue la realización de cirugía cardiaca para la EI durante la hospitalización índice y se seleccionó un total de 24 covariables (tabla 1 del material adicional). La exactitud predictiva del modelo logístico se evaluó con el área bajo la curva de características operativas del receptor (estadígrafo c), que fue 0,82.

Según la puntuación de propensión, se seleccionó a los pacientes mediante un emparejamiento en una relación 1:1 sin sustitución, utilizando el método del paciente más próximo. Se utilizó una amplitud de calibrado de 0,2 diferencias estandarizadas para el emparejamiento. Además, determinamos el equilibrio de la distribución de las características iniciales entre los 2 grupos mediante el examen de las diferencias estandarizadas absolutas. En los pacientes IQNO-EII, se utilizaron análisis de regresión de Cox para identificar las variables asociadas con la mortalidad a 60 días. Se generaron gráficos de probabilidad de supervivencia acumulada. Todas las comparaciones de la significación estadística fueron bilaterales, y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para todos los análisis se utilizó el programa STATA V.13.0 (College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características iniciales

Durante el periodo de estudio, ingresaron en nuestro centro 353 pacientes con EI, y 271 de ellos tenían indicaciones para la cirugía, por lo que se los incluyó en el análisis. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo del estudio. La mediana de seguimiento de los supervivientes fue 4,3 [2,3-8,4] años. La cohorte total incluía a 201 varones (74,2%) y la media de edad fue 64,3 años. Se observó una EI asociada con la asistencia sanitaria en el 37,3% de los pacientes y 96 (35,4%) presentaban EI en una válvula protésica. Alrededor del 50% de nuestros pacientes con EI habían sido trasladados desde otros hospitales locales. Había evidencia de administración previa de antibióticos en el 28% de los pacientes, y en el 65% de los sujetos la etiología era desconocida. En la tabla 1 se detallan las características basales de los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos (cohortes sin emparejamiento y con emparejamiento por puntuación de propensión). Se practicó una intervención quirúrgica a 188 pacientes (53%), mientras que 83 no fueron operados a pesar de que había indicaciones para ello. En los IQNO-EII fueron más frecuentes los antecedentes de EI y la EI asociada con la asistencia sanitaria y hubo más comorbilidades según el índice de Charlson que entre los pacientes tratados con una intervención quirúrgica. También presentaban mayores disfunción renal y concentraciones de proteína

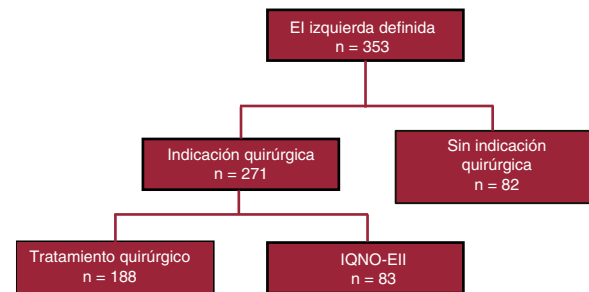


Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio. IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.

C reactiva al ingreso. No hubo diferencias entre los grupos por lo que respecta a la afección valvular cardiaca de la EI, como la insuficiencia aórtica moderada o grave de nueva aparición, la perforación valvular, los abscesos o las complicaciones paravalvulares. En los pacientes sometidos a cirugía, fue más probable una infección causada por especies de *Streptococcus*, a diferencia de lo observado en los IQNO-EII, en los que fue más frecuente la infección por *S. aureus*. Durante el ingreso, el ictus y la embolia sistémica fueron más frecuentes en los IQNO-EII. La insuficiencia valvular grave, las complicaciones locales y la insuficiencia cardiaca fueron las principales indicaciones para la cirugía cardiaca en ambos grupos (tabla 2 del material adicional). En los IQNO-EII, las principales razones para no practicar la intervención quirúrgica fueron el riesgo quirúrgico elevado (66,7%), la muerte antes de la cirugía (13,1%), el ictus (10,7%) y el rechazo del paciente (2,4%).

Desenlaces

En el seguimiento de 60 días, fallecieron 40 pacientes sometidos a cirugía (21,3%) y 53 IQNO-EII (63,9%; $p < 0,001$) (figura 2). En el seguimiento realizado desde el día 61 hasta los 3 años, fallecieron 21 operados (11,1%) y 11 IQNO-EII (13,3%; $p = 0,624$). En el conjunto de pacientes con indicaciones quirúrgicas, los análisis de regresión de Cox multivariables mostraron que la etiología desconocida (hazard ratio [HR] = 2,19; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,07-4,50; $p = 0,033$), ser IQNO-EII (HR = 3,59; IC95%, 2,16-5,96; $p < 0,001$), la insuficiencia cardiaca (HR = 1,73; IC95%, 1,07-2,80; $p = 0,027$), el bloqueo auriculoventricular (HR = 2,04; IC95%, 1,14-3,62; $p = 0,016$) y el shock (HR = 1,64; IC95%, 1,01-2,69; $p = 0,048$) eran factores independientes predictivos del objetivo primario del estudio (tabla 2).

Asimismo, en el modelo multivariable las variables independientes asociadas con la mortalidad por cualquier causa entre el día 61 y los 3 años de seguimiento fueron la EI previa (HR = 15,54; IC95%, 4,44-54,4; $p < 0,001$), la diabetes mellitus (HR = 3,17; IC95%, 1,13-8,90; $p = 0,028$) y el índice de Charlson (HR = 1,27; IC95%, 1,07-1,51; $p = 0,007$), tal como se muestra en la tabla 3 del material adicional. Es de destacar que, en el seguimiento del día 61 a los 3 años, las tasas de mortalidad fueron muy similares entre los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII (figura 2), y no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte entre los 2 grupos de pacientes (HR = 1,89; IC95%, 0,68-5,19; $p = 0,220$) (tabla 3). Las características de los pacientes incluidos en el análisis a largo plazo se muestran en la tabla 4 del material adicional.

Resultados clínicos en los pacientes emparejados por puntuación de propensión

El emparejamiento por puntuación de propensión produjo 66 pares de pacientes de los 2 grupos. La distribución de la puntuación de propensión creada y las diferencias estandarizadas

Tabla 1
Características demográficas, clínicas y microbiológicas iniciales de los sujetos del estudio

	Cohorte sin emparejamiento				Cohorte con emparejamiento		
	Todos (n = 271)	Cirugía (n = 188)	IQNO-EII (n = 83)	p	Cirugía (n = 66)	IQNO-EII (n = 66)	p
Edad (años)	64,3 ± 13,7	62,5 ± 12,8	68,4 ± 14,9	0,001	66,8 ± 11,4	68,3 ± 14,2	0,514
Varones	201 (74,2)	141 (75)	60 (72,3)	0,638	48 (72,7)	49 (74,3)	0,844
El asociada con asistencia sanitaria	101 (37,3)	59 (31,4)	42 (50,6)	0,003	31 (46,7)	33 (50)	0,728
El en válvula protésica	96 (35,4)	63 (33,5)	33 (39,8)	0,322	27 (40,9)	29 (43,9)	0,725
Historia clínica							
El previa	16 (6,0)	8 (4,3)	8 (9,9)	0,074	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
Enfermedad coronaria	48 (22,4)	29 (19,5)	19 (29,2)	0,115	15 (25,9)	16 (30,8)	0,568
EPOC	61 (22,5)	45 (23,9)	16 (19,3)	0,397	13 (19,7)	13 (19,7)	1,000
Diabetes mellitus	81 (30,0)	54 (28,9)	27 (32,5)	0,546	22 (33,3)	21 (31,8)	0,853
Cáncer	32 (11,8)	22 (11,7)	10 (12,1)	0,935	8 (12,1)	8 (12,1)	1,000
VIH	7 (2,6)	3 (1,6)	4 (4,8)	0,123	3 (4,6)	2 (3,0)	0,648
Índice de Charlson	2 [1-5]	2 [1-4]	4 [2-6]	<0,001	3 [1-5]	3 [2-6]	0,482
Análisis de laboratorio							
Recuento leucocitario ($\times 10^9/l$)	12,2 ± 6,6	12,1 ± 6,5	12,4 ± 7,1	0,718	12,5 ± 7,5	12,5 ± 7,5	0,952
Hemoglobina (g/dl)	10,5 ± 2,2	10,5 ± 1,8	10,5 ± 2,8	0,814	10,2 ± 1,8	10,6 ± 2,9	0,393
Recuento plaquetario ($\times 10^9/l$)	214 ± 105	226 ± 102	186 ± 106	0,003	199 ± 92	178 ± 104	0,208
PCR (mg/l)	86 [41-148]	82 [30-134]	101 [48-181]	0,033	85 [33-141]	116 [50-175]	0,168
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	58,7 ± 30,9	61,7 ± 29,4	51,8 ± 33,4	0,016	56,8 ± 31,8	52,3 ± 32,3	0,423
Ecocardiografía							
Vegetaciones	220 (82,1)	151 (81,2)	69 (84,1)	0,560	52 (78,8)	54 (81,8)	0,662
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	232 (89,6)	161 (89,9)	71 (88,8)	0,771	56 (84,9)	59 (89,4)	0,436
Perforación	59 (21,8)	45 (23,9)	14 (16,9)	0,194	8 (12,1)	11 (16,7)	0,457
Absceso	97 (35,8)	68 (36,2)	29 (34,9)	0,846	27 (40,9)	23 (34,9)	0,473
Fístula	1 (0,4)	1 (0,5)	0	0,506	1 (1,5)	0	0,315
Dehiscencia	11 (4,1)	8 (4,3)	3 (3,6)	0,805	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310
FEVI (%)	60,1 ± 11,5	60,7 ± 11,1	58,8 ± 12,2	0,245	59,2 ± 10,4	58,9 ± 12,5	0,909
Microbiología							
<i>Staphylococcus aureus</i>	97 (35,8)	61 (32,5)	36 (43,4)	0,084	26 (39,4)	29 (43,9)	0,596
<i>Streptococcus</i> spp.	76 (28,0)	59 (31,4)	17 (20,5)	0,066	15 (22,7)	12 (18,2)	0,517
<i>Enterococcus</i> spp.	43 (15,9)	27 (14,4)	16 (19,3)	0,307	11 (16,7)	13 (19,7)	0,652
Bacterias gramnegativas	8 (3,0)	8 (4,3)	0	0,056	2 (3,0)	0	0,154
Hongos	5 (1,9)	2 (1,1)	3 (3,6)	0,150	1 (1,5)	3 (4,6)	0,310
Desconocido	32 (11,8)	24 (12,8)	8 (9,6)	0,462	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
Complicaciones							
Insuficiencia cardiaca	155 (60,6)	111 (63,4)	44 (54,3)	0,166	37 (56,1)	33 (50)	0,485
Bloqueo AV	35 (13,7)	27 (15,4)	8 (9,9)	0,229	7 (10,6)	6 (9,1)	0,770
Shock	60 (23,4)	37 (21,1)	23 (28,4)	0,203	21 (31,8)	20 (30,3)	0,851
Ictus	61 (22,5)	30 (16,0)	31 (37,4)	<0,001	22 (33,3)	23 (34,9)	0,854
Embolización	151 (58,8)	96 (54,6)	55 (67,9)	0,043	41 (62,1)	45 (68,2)	0,465
EuroSCORE I (%)	20 [9-39]	14 [7-28]	34 [16-54]	<0,001	25 [12-41]	28 [15-47]	0,304
Resultados							
Mortalidad días 0 a 60	93 (34,3)	40 (21,3)	53 (63,9)	<0,001	16 (24,2)	40 (60,6)	<0,001
Mortalidad de 61 días a 3 años	32 (11,8)	21 (11,1)	11 (13,3)	0,624	11 (16,7)	8 (12,1)	0,457

AV: auriculoventricular; EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; PCR: proteína C reactiva; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media ± 1 desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

absolutas en los pacientes sin emparejar y emparejados se muestran en la [figura 1 del material adicional](#). El riesgo de muerte a los 60 días fue mayor en los IQNO-EII (HR = 3,17; IC95%, 1,77-5,67; p < 0,001), pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte durante el seguimiento del día 61 a los 3 años (HR = 1,25; IC95%, 0,42-3,76; p = 0,679) ([tabla 3](#)).

Factores predictivos de la mortalidad a corto plazo en los IQNO-EII

En el subgrupo de IQNO-EII y después del análisis de regresión de Cox multivariable, las variables con asociación independiente con la mortalidad a 60 días fueron el *shock*, la infección por *S. aureus*, la

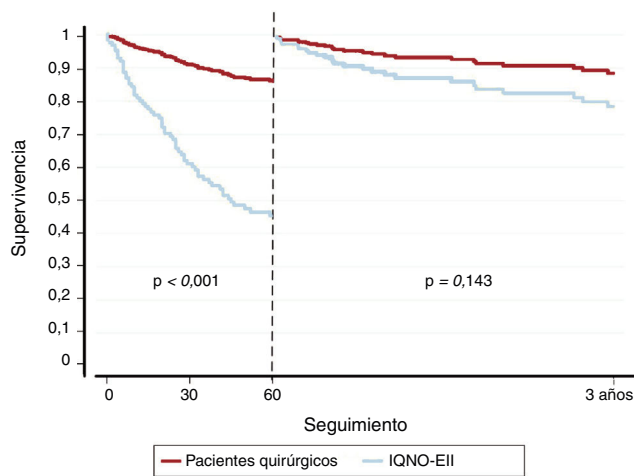


Figura 2. Supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía y los IQNO-EII. IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda.

insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición y el recuento leucocitario (tabla 4). Los análisis exploratorios de los IQNO-EII con infección por *S. aureus* indicaron que esta infección se implicaba más frecuencia en las EI asociadas con la asistencia sanitaria (tabla 5 del material adicional).

DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características clínicas y evalúa el pronóstico a corto y a largo plazo de los pacientes con EI e indicación quirúrgica. El principal resultado fue que no se opera a casi un tercio de esos pacientes durante la hospitalización inicial. Los IQNO-EII presentan un aumento del riesgo de muerte a corto plazo en comparación con los tratados quirúrgicamente, pero las tasas de mortalidad entre los 61 días y los 3 años de seguimiento son similares.

Se observa una tasa de mortalidad a 60 días del 34,3% en el conjunto de los pacientes con EI e indicaciones quirúrgicas. Este porcentaje es más alto que el descrito en otros estudios, en los que las tasas de mortalidad hospitalaria estimadas están entre el 15 y el 20%^{14,24,25}. Esta diferencia podría explicarse por los ampliamente descritos cambios de la epidemiología de la EI con el paso del tiempo^{8,9,26}. Estos cambios incluyen tasas superiores de episodios relacionados con la asistencia sanitaria^{22,27} y corresponden en gran parte a pacientes frágiles con múltiples comorbilidades que tienen un alto riesgo inherente de muerte, con independencia del tipo de EI y del tratamiento recibido.

Las guías de consenso establecen las indicaciones específicas en las que se recomienda el tratamiento quirúrgico²¹. Las decisiones acerca de las intervenciones quirúrgicas son complejas y, aunque la cirugía cardiaca puede salvar la vida del paciente, su empleo también conlleva un riesgo significativo. Esto hace que a veces no se realice la cirugía a pesar de que esté indicada, debido a comorbilidades graves o un fallo multiorgánico grave en el momento en que se toma la decisión. Es de destacar que, en nuestro estudio, los IQNO-EII

Tabla 2

Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable para la mortalidad de los días 0 a 60

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (años)	1,02 (1,01-1,04)	0,007		
Varones	0,88 (0,56-1,39)	0,579		
EI asociada con asistencia sanitaria	1,60 (1,06-2,41)	0,023		
EI en válvula protésica	1,28 (0,85-1,94)	0,241		
Etiología desconocida	1,98 (1,16-3,40)	0,013	2,19 (1,07-4,50)	0,033
IQNO-EII	4,03 (2,66-6,09)	< 0,001	3,59 (2,16-5,96)	< 0,001
EI previa	1,16 (0,51-2,65)	0,726		
Enfermedad coronaria	1,14 (0,62-2,09)	0,669		
EPOC	0,80 (0,48-1,33)	0,387		
Diabetes mellitus	0,99 (0,64-1,52)	0,949		
Cáncer	1,48 (0,84-2,61)	0,179		
VIH	1,56 (0,49-4,92)	0,451		
Índice de Charlson	1,07 (0,99-1,15)	0,079		
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	< 0,001		
Hemoglobina	0,97 (0,87-1,07)	0,547		
Recuento de plaquetas	0,99 (0,99-0,99)	0,019		
TFGe	0,98 (0,97-0,99)	< 0,001		
Presencia de vegetaciones	0,95 (0,56-1,61)	0,841		
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	1,33 (0,83-2,15)	0,237		
Insuficiencia cardiaca	1,63 (1,03-2,55)	0,035	1,73 (1,07-2,80)	0,027
Bloqueo auriculoventricular	1,56 (0,92-2,66)	0,096	2,04 (1,14-3,62)	0,016
Shock	2,53 (1,65-3,88)	< 0,001	1,64 (1,01-2,69)	0,048
Embolización	1,24 (0,81-1,90)	0,330		
Ictus	1,28 (0,81-2,04)	0,291		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,48 (0,98-2,24)	0,058		
<i>Enterococcus</i>	0,44 (0,21-0,91)	0,027		
EuroSCORE	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001		

EI: endocarditis infecciosa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IQNO-EII: pacientes con indicación quirúrgica no operados con endocarditis infecciosa izquierda; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3

Riesgo de mortalidad bruto y ajustado a corto y largo plazo de los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	Bruto		Ajuste multivariable		Emparejamiento por PP	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad días 0 a 60	4,03 (2,66-6,09)	< 0,001	3,59 (2,16-5,96)	< 0,001	3,17 (1,77-5,67)	< 0,001
Mortalidad del día 61 a 3 años	3,19 (1,53-6,62)	0,002	1,89 (0,68-5,19)	0,220	1,25 (0,42-3,76)	0,679

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PP: puntuación de propensión.

Tabla 4

Variables asociadas de manera independiente con la mortalidad a 60 días en los pacientes con indicación quirúrgica no operados y endocarditis infecciosa izquierda

	HR (IC95%)	p
Shock	7,69 (1,41-42,1)	0,019
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	5,12 (1,50-17,50)	0,009
Insuficiencia valvular moderada o grave de nueva aparición	3,73 (1,09-12,77)	0,036
Recuento leucocitario	1,00 (1,00-1,01)	0,016

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

constituían el 30,6% del total de pacientes con indicaciones quirúrgicas, lo cual está claramente dentro del intervalo de valores descrito por otros autores (el 24% en el estudio de Chu et al.¹³ y el 45% en el estudio de Fernández-Hidalgo et al.¹⁴). El perfil clínico de los IQNO-EII se caracteriza porque son de más edad y tienen más comorbilidades, una peor función renal y mayor frecuencia de ictus y embolias. La combinación de todos estos factores relacionados con el paciente y de las complicaciones clínicas conduce a un riesgo quirúrgico prohibitivo, lo cual hace que no se practique la intervención quirúrgica a estos pacientes. Como consecuencia de ello, el pronóstico a corto plazo de los IQNO-EII es malo (hasta un 64% de mortalidad en nuestra cohorte).

La decisión de practicar una intervención quirúrgica temprana en la EI ha sido siempre difícil; sin embargo, cada vez hay más evidencia de que un tratamiento quirúrgico temprano en la EI aumenta la supervivencia a corto plazo en comparación con el empleo de un tratamiento conservador y/o una intervención quirúrgica más tardía^{28,29}. Las puntuaciones tradicionales para la cirugía cardíaca (STS, EuroSCORE) no son específicas o carecen de exactitud para la EI, y en estudios anteriores se han descrito resultados contradictorios^{17,19,30,31}. Estos resultados indican que son necesarias nuevas investigaciones para evaluar el riesgo operatorio y facilitar la toma de decisiones clínicas respecto al tratamiento quirúrgico en la EI.

El papel del tratamiento quirúrgico temprano como factor pronóstico respecto a la supervivencia a largo plazo es objeto de controversia^{24,32}. Los estudios contemporáneos muestran un posible beneficio del tratamiento quirúrgico temprano^{13,14,20,33} por lo que respecta a la mortalidad a medio y largo plazo, en comparación con lo observado en un grupo con tratamiento médico. Otros estudios han mostrado unas tasas de mortalidad superiores en los pacientes con EI después de la hospitalización índice, sobre todo debido a trastornos no cardíacos³⁴⁻³⁶. En nuestro estudio no se observaron diferencias de mortalidad más allá de los primeros 60 días tras el alta entre los pacientes tratados quirúrgicamente y los IQNO-EII, y se identificó que la diabetes mellitus, el índice de Charlson y el antecedente de EI eran factores independientes predictivos de la mortalidad a largo plazo. Estos resultados respaldan la hipótesis de que el pronóstico a largo plazo depende en mayor medida de los trastornos y las comorbilidades del paciente que del tratamiento recibido durante el ingreso en el hospital^{17,37,38}. Algunos de los IQNO-EII que sobrevivieron más allá de los primeros 60 días pudieron obtener un beneficio con el tratamiento prolongado con antibióticos supresores. El papel del tratamiento antibiótico oral en la EI no está bien establecido. Los antibióticos orales parecen ser eficaces para acortar el tratamiento intravenoso en algunos casos seleccionados de EI izquierda no complicada³⁹. No hay información sobre el tratamiento con

antibióticos supresores a largo plazo en los IQNO-EII, y solo hay 1 descripción de presentaciones de casos⁴⁰ y menciones breves de este tratamiento en algunas series contemporáneas^{7,14}. En este contexto, como ya se ha indicado^{41,42}, se ha demostrado que un abordaje multidisciplinario mejora la mortalidad hospitalaria y a corto plazo de los pacientes con una EI de válvula nativa, mientras que la evidencia respecto a los resultados a largo plazo en la EI de válvulas protésicas es menor⁴³. Un abordaje basado en un seguimiento estricto y un tratamiento personalizado podría ser de especial utilidad en esta cohorte de IQNO-EII para mejorar el pronóstico a largo plazo.

En el conjunto de los pacientes con indicaciones quirúrgicas, se observa también que la ausencia de un diagnóstico microbiológico es un factor independiente predictivo de la mortalidad a corto plazo. Asimismo Díez Vilanueva et al.⁴⁴ han descrito anteriormente que la falta de un diagnóstico microbiológico es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria debido al retraso diagnóstico y la dificultad de determinar el tratamiento adecuado. No es de extrañar que en los IQNO-EII la infección por *S. aureus* se asociara de manera independiente con un peor resultado a corto plazo. Esta observación tiene interés teniendo en cuenta que *S. aureus* ha pasado a ser la especie predominante en la etiología de la EI en los países desarrollados⁴⁵ y que a menudo se asocia con tasas inferiores de tratamiento quirúrgico debido a complicaciones hemodinámicas o de órganos diana que aumentan el riesgo quirúrgico¹³.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, algunos de los pacientes fueron trasladados a nuestro centro terciario procedentes de otros centros, y sus datos pueden haberse visto afectados por un sesgo de remisión de pacientes. En segundo lugar, se incluyó solo a pacientes en los que se rechazó el tratamiento quirúrgico en la hospitalización índice, y no a los pacientes con complicaciones o indicaciones quirúrgicas cuyo tratamiento quirúrgico se rechazó en el seguimiento. En tercer lugar, no se registró el modo de muerte; por consiguiente, no se dispone de estimaciones de la proporción de muertes de causa cardiovascular. Por último, la principal limitación existente en la evaluación de la repercusión pronóstica del tratamiento quirúrgico en este contexto clínico radica en la dificultad de obtener una estimación no sesgada de este efecto, a pesar del ajuste estadístico aplicado.

CONCLUSIONES

En este estudio, llevado a cabo en una cohorte contemporánea de pacientes con EI e indicaciones para el tratamiento quirúrgico, casi un tercio de ellos no fueron operados durante la hospitalización índice. Los IQNO-EII tuvieron un mayor riesgo de mortalidad a corto plazo en comparación con los tratados quirúrgicamente, pero mostraron unas tasas similares de mortalidad entre los 61 días y los 3 años de seguimiento. En esta población es de crucial importancia un abordaje multidisciplinario, que debe considerarse obligatorio para los pacientes que presentan comorbilidades graves. Serán necesarios más estudios para determinar el riesgo operatorio real de estos pacientes por lo que respecta a los resultados a largo plazo, lo cual podría ser útil para tomar la decisión de practicar una intervención.

FINANCIACIÓN

A. Bayés-Genís ha recibido subvenciones del Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892), Fundació La Marató

de TV3 (201502, 201516), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) y AdvanceCat 2014.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En estudios previos se han evaluado los factores clínicos del riesgo de mortalidad en la EI, sin abordar la indicación quirúrgica. El papel de la cirugía en la EI es controvertido, en especial por lo que respecta a la mortalidad a largo plazo. Las puntuaciones de riesgo y los criterios quirúrgicos tienen en cuenta la mortalidad hospitalaria.
- Se ha observado que un abordaje multidisciplinario mejora el pronóstico en la EI.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio, llevado a cabo en un hospital terciario de España con un equipo de EI y un seguimiento multidisciplinario estricto, aporta la información más detallada existente sobre los pacientes con una indicación quirúrgica que no son operados.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.09.023>

BIBLIOGRAFÍA

- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379:965-975.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:325-344.
- Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425-1433.
- San Román JA, Vilacosta I, López J, Sarría C. Critical Questions About Left-Sided Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1068-1076.
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2795-2804.
- Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:728-733.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Current status of infectious endocarditis: New populations at risk, new diagnostic and therapeutic challenges. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2018;36:69-71.
- Delahaye F, Duclos A. Is Infective Endocarditis Changing Over Time? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2805-2807.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-473.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-2473.
- Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short-and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32:2003-2015.
- Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: Who and when? *Circulation*. 2010;121:1141-1152.
- Chu VH, Park LP, Athan E, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015;131:131-140.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E522-E530.
- lung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: Discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J*. 2016;37:840-848.
- Fernández-Hidalgo N, Ferreria-González I, Marsal JR, et al. A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1102e7-1102.e15.
- Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003016.
- Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2017;103:1435-1442.
- Rasmussen RV, Bruun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: Can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol*. 2011;149:304-309.
- Ostergaard L, Ostergaard LB, Lauridsen TK, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54:860-866.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-3128.
- Núñez Aragón R, Pedro-Botet Montoya ML, Mateu Pruñonosa L, et al. Associated factors and descriptive analysis of healthcare-related infective endocarditis in a tertiary reference hospital. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2013;31:15-22.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol*. 2014;175:133-137.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, et al. Long-term Outcome of Infective Endocarditis in Non-Intravenous Drug Users. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1213-1217.
- Cecchi E, Imazio M, Trincheri R. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:1365-1366.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care-Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1287-1297.
- Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239-2247.
- Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:950-957.
- Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:281-285.
- Wang TKM, Oh T, Voss J, Gamble G, Kang N, Pemberton J. Comparison of contemporary risk scores for predicting outcomes after surgery for active infective endocarditis. *Heart Vessels*. 2015;30:227-234.
- Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992;117:567-572.
- Heiro M, Helenius H, Hurme S, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: A study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49.
- Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Survival of surgically treated infective endocarditis: A comparison with the general dutch population. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1407-1412.
- Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, et al. Short- and long-term prognosis of infective endocarditis in non-injection drug users: improved results over 15 years (1987-2001). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1188-1196.
- Thuny F, Giorgi R, Habachi R, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94-101.
- Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000;8:525-530.
- Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002;88:61-66.
- Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-424.
- Baddour LM. Long-term suppressive therapy for Candida parapsilosis-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:773-775.
- Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espin. Ruiz-Morales J, et al. Influencia de una estrategia de alerta multidisciplinaria en la mortalidad por endocarditis infecciosa izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:380-386.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis-Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med*. 2009;169:1290-1298.
- Chirillo F, Scotton P, Rocco R, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112:1171-1176.
- Diez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality. *Int J Cardiol*. 2016;220:162-165.
- Selton-Suty C, Célaro M, Le Moing V, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230-1239.