

VARIABLES PREDICTORAS DE EMBOLIAS EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA

ALBERTO R. CREMONA¹, SANTIAGO J. RAMIREZ BORGA¹, JUAN F. LOSINNO¹,
 LUIS R. CARTASEGNA², EDUARDO M. ESCUDERO², JOSE L. FERNANDEZ³,
 GUSTAVO E. CREMONA³, MIRIAM E. BLANCO⁴

¹Servicio de Infectología, ²Servicio de Cardiología, ³Servicio de Terapia Intensiva,
⁴Laboratorio Central de Análisis Clínicos y Microbiológicos del Hospital Italiano de La Plata

Resumen El evento embólico (EE) aumenta la morbi-mortalidad de la endocarditis infecciosa (EI). La prevalencia de EE oscila entre 22% y 50%, pudiendo ocasionar hasta el 25% de las muertes de los pacientes que lo presentan. El EE puede ocurrir previamente al diagnóstico, durante el tratamiento o bien posteriormente al mismo. Nuestro objetivo fue analizar las características demográficas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y terapéuticas, de pacientes con EI (con y sin embolias) para tratar de establecer variables predictoras del EE. Se realizó en el Hospital Italiano de La Plata, desde marzo de 1996 hasta diciembre de 2004, un estudio descriptivo observacional de una cohorte de pacientes con diagnóstico de EI. Se analizaron en forma retrospectiva 53 pacientes con EI (35 sin EE y 18 con EE). La presencia de vegetación (en el ecocardiograma transtorácico (ETT) y/o en el transesofágico (ETE) al momento del diagnóstico, el tamaño ≥ 10 mm y el compromiso de la válvula mitral nativa, fueron las variables en las que existió una asociación estadísticamente significativa con el EE para ser consideradas como predictoras. El tamaño ≥ 10 mm fue la única variable asociada a EE en el análisis de regresión logística. Durante el tratamiento antibiótico electivo hubo una reducción de EE, no observándose a partir de la segunda semana.

Palabras clave: endocarditis, embolia, ecocardiograma

Abstract *Embolism predictors of infective endocarditis.* The embolic event (EE) increases the morbidity and mortality of infective endocarditis (IE). Prevalence of EE ranges between 22% and 50%, death rates being up to 25% of patients. EE may occur prior to diagnosis, during treatment or afterwards. The objective of this study was to evaluate the demographic, clinical, microbiological, echocardiographic and therapeutic characteristics in patients suffering from IE (with or without emboli) in order to determine predictors for EE. A descriptive study based on observations of patient population diagnosed with IE was conducted at the Hospital Italiano of La Plata during the period March 1996 - December 2004. Fifty-three patients with IE were analyzed (35 without EE and 18 with EE) in retrospect. We found that the presence of vegetations in the transthoracic (TTE) and/or transesophageal (TEE) echocardiographies at the time of diagnosis, the size ≥ 10 mm and the compromise of the native mitral valve were the variables that showed significant statistical association with EE to be considered as predictors. The size ≥ 10 mm was the only variable associated with EE in the logistic regression analysis. During the elective antibiotic treatment, there was a reduction in EE, without their being present from the second week onwards.

Key words: endocarditis, embolism, echocardiography

El evento embólico (EE) es una complicación frecuente de la endocarditis infecciosa (EI), con un impacto negativo en el pronóstico del paciente debido a su mayor morbi-mortalidad¹⁻³. Se genera por el desprendimiento de un fragmento o la totalidad de la vegetación. La vegetación es la lesión característica de la EI; conformada por una masa de fibrina, plaquetas, eritrocitos y leucocitos con bacterias adheridas a la superficie del endocardio⁴ y es

una de las complicaciones más graves de la EI, pudiendo resultar en una disfunción orgánica y/o en la muerte del paciente. Este puede presentarse: previo al diagnóstico, durante el tratamiento o bien posteriormente al mismo^{1, 5, 6}.

La prevalencia del EE oscila entre 22% y 50% de los casos de EI. Existen variaciones de acuerdo a la definición y metodología aplicada para el estudio de la misma^{1, 5, 6}.

Conocer las variables predictoras del EE debiera ser uno de los objetivos para el manejo de la EI.

En este estudio se analizaron las variables demográficas, clínicas, microbiológicas, ecocardiográficas y terapéuticas, de una cohorte de pacientes con EI, para tratar de establecer su asociación con el EE.

Recibido: 10-XI-2005

Aceptado: 23-XI-2006

Dirección postal: Dr. Alberto Rubén Cremona, Calle 37 N° 1720, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina
 Fax: (54-221) 453-5926 e-mail :acremona63@yahoo.com.ar

Materiales y métodos

Se realizó en el Hospital Italiano de La Plata, desde marzo de 1996 hasta diciembre de 2004, un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de EI.

Se incluyeron en el estudio 53 pacientes con EI, a estos se los dividió en dos grupos: grupo I, pacientes que no presentaron EE (n = 35) y grupo II, pacientes que presentaron EE (n = 18), de los que se analizaron variables y su asociación con EE. Fueron consideradas: edad, sexo, cardiopatía predisponente de EI, microorganismo, ecocardiograma transtorácico (ETT) y/o transesofágico (ETE), sitio de afectación endocárdica, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, presencia y momento del EE y mortalidad.

Para establecer el diagnóstico de EI se utilizaron los criterios modificados de Dukes (Tabla 1). Se incluyeron para el análisis los casos definidos y probables^{7, 8}.

Se consideró evento embólico (EE) a la disfunción orgánica de comienzo brusco determinada por isquemia, con traducción clínica (por ejemplo: accidente cerebrovascular) y confirmado por estudios complementarios según el caso. No se incluyeron embolias menores o sin traducción clínica. Las

manifestaciones cutáneas de la EI fueron excluidas del análisis debido a su patogenia cuestionable y al escaso impacto en la morbi-mortalidad de la enfermedad⁹.

Los hemocultivos fueron procesados por métodos automatizados (Bactec 9120). Los antibiogramas se efectuaron por el método de difusión en disco y se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) por dilución y/o por E-test, según normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (Actualmente, *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI).

El tratamiento fue instituido según el aislamiento del microorganismo en los cultivos, basado en las recomendaciones de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC)¹⁰.

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados con un equipo ATL 3500 con transductor transtorácico o transesofágico. Se realizó ETT y/o ETE para el diagnóstico de todos los pacientes. Se definió como vegetación a la presencia de una masa ecogénica adherida al endocardio. Las vegetaciones fueron medidas en varios planos, se tomó para el análisis el máximo diámetro medido. En caso de varias vegetaciones o lesiones en más de una estructura, fue analizada la de mayor tamaño. No se tuvieron en cuenta otras variables ecocardiográficas de la vegetación.

TABLA 1.- Criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa (EI) de Dukes, modificados

Criterios mayores	<ul style="list-style-type: none"> * Microorganismos típicos en 2 hemocultivos separados: <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK y <i>Staphylococcus aureus</i> o bacteriemia de la comunidad por <i>Enterococcus</i> (los dos últimos sin foco primario). * Microorganismo compatible con endocarditis infecciosa aislado de hemocultivos persistentemente positivos. * Hemocultivo único positivo para <i>Coxiella burnetti</i> o IgG positiva mayor a 1:800. * Evidencia de compromiso endocárdico: vegetación, absceso, nueva dehiscencia de válvula protésica. * Nuevo soplo regurgitativo.
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"> * Cardiopatía predisponente o drogadicción endovenosa. * Fiebre >38 °C. * Fenómenos vasculares: embolias mayores, infartos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway. * Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoideo. * Evidencia microbiológica con hemocultivos positivos que no cumplen con el criterio mayor anterior, o evidencia serológica de infección activa por microorganismo compatible con EI.
Diagnóstico	
EI definida	<ul style="list-style-type: none"> a. Criterios patológicos: Microorganismo demostrado en el cultivo o la histología de la vegetación, en una embolia o absceso intracardiaco confirmado por histología. b. Criterios clínicos: 2 criterios mayores, 1 mayor y 3 menores, o 5 menores.
EI probable	Hallazgos compatibles con EI que no cumple criterios de definida o rechazada.
EI rechazada	Firme diagnóstico alternativo que explique las manifestaciones de endocarditis, la resolución del cuadro en menos de 4 días con antibióticos, ausencia de evidencia patológica en cirugía/autopsia, luego de menos de 4 días de antibióticos.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron como porcentajes, y las continuas como media más/menos un desvío estándar ($\bar{x} \pm DS$). Las diferencias entre variables continuas se analizaron mediante el test T de Student y las categóricas, mediante el test del Chi Cuadrado (χ^2). Se realizó además un análisis de regresión logística para medir asociación. Se calculó para cada caso el indicador *Odds Ratio* (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC). Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. Los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico *Stata/SE 8.0* para *Windows, Copyright 1985-2003* (Statacorp Inc.).

Resultados

El diagnóstico de EI fue definida en 25 pacientes (71%) y probable en 14 pacientes (29%) del grupo I; en el grupo II, en todos los pacientes el diagnóstico de EI fue definida. Las características de la cohorte de pacientes se presentan en la Tabla 2, así como su análisis estadístico. La relación varón: mujer para el grupo I fue 25:10 y para el grupo II de 11: 7. En el grupo I, la mediana de la edad fue de 63 años y en el grupo II la mediana fue de 63.5 años; en ambos grupos, el 75% tenía 75 años o menos. Presentaron cardiopatías predisponentes 19 pacientes (54%) del grupo I y 8 (44%) del grupo II, con una distribución por grupo (I/II) de la siguiente manera: valvulopatía aórtica (5/2), valvulopatía mitral incluído prolapsos de la válvula con insuficiencia (3/5), estenosis subaórtica hipertrófica idiopática (1/0), válvula protésica mitral y/o aórtica (7/0), endocarditis infecciosa previa (1/0) y marcapaso (2/1).

Se aisló microorganismo causal en los hemocultivos de 49 pacientes (92%): 32 del grupo I (91%) y 17 del grupo II (94%). En todos los casos la EI fue monomicrobiana. El rescate microbiológico está reflejado en la Tabla 3.

No se encontró asociación entre edad, sexo, valvulopatía predisponente y microorganismo con EE.

Los sitios más frecuentes de afectación endocárdica fueron válvula mitral y aórtica nativa. En el grupo I con 7 y 11 casos y en el grupo II con 9 y 4 casos, respectivamente. Se observó asociación de los EE en la EI con compromiso de válvula mitral nativa. (OR 4.00; IC95% 0.99-16.84) $p = 0.024$ (Tabla 2).

Se observaron vegetaciones en los ecocardiogramas (ETT y/o ETE realizado al momento del diagnóstico) de 39 pacientes con EI (73%): 22 en el grupo I (63%) y 17 en el grupo II (94%). La asociación de presencia de vegetación y EE fue estadísticamente significativa. (OR 10.05; IC95% 1.15-226.03) $p = 0.014$.

Presentaron EE 14 de 24 pacientes con vegetaciones ≥ 10 mm. (OR 8.75; IC95% 1.99-42.02) $p = 0.0018$ (Tabla 2, Fig. 1).

El análisis de regresión logística de las variables determinó que la presencia de vegetación ≥ 10 mm fue la única que se asoció significativamente al EE, (OR 6.6; IC 95% 1.62-26.9) $p = 0.008$.

Se realizó cirugía de reemplazo valvular en 17 (32%) de los 53 pacientes, 12 del grupo I (34%) y 5 del grupo II (28%).

TABLA 2.– Características de la cohorte de pacientes según grupos

Variables	Grupo I n=35	Grupo II n=18	Test Chi ²	Probabilidad p
Sexo (♂) (n=36)	25	11	0.58	0.446
Cardiopatía predisponente (n=27)	19	8	0.46	0.497
Hemocultivos positivos (n=49)	32	17	0.15	0.694
Ausencia vegetación (n=14)	13	1		
Presencia vegetación (n=39)	22	17	6.10	0.014
Vegetación < 10 mm (n=15)	12	3		
Vegetación ≤ 10 mm (n=24)	10	14	9.71	0.002
Sitio afectado:				
Mitral nativa (n=16)	7	9	5.07	0.024
Aórtica nativa (n=15)	11	4	0.49	0.481
Protésica (aórtica o mitral) (n=7)	7	0	2.59	0.108
Tricúspidea nativa (n=3)	1	2	0.36	0.545
Otras (n=4)	2	2	0.49	0.481
No reconocida (n=8)	7	1	0.97	0.324
Cirugía (n=17)	12	5	0.23	0.631
Mortalidad (n=13)	6	7	3.03	0.081

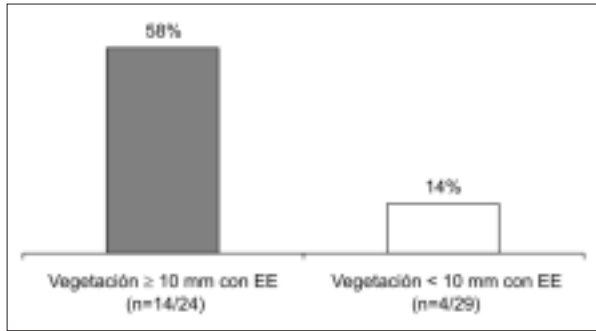


Fig. 1.— Evento embólico según tamaño de vegetación

TABLA 3.— *Rescate microbiológico*

Microorganismos	Grupo I (32/35)	Grupo II (17/18)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	1
<i>Streptococcus viridans</i>	6	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1
<i>Streptococcus bovis</i>	1	3
HACEK*	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0

*HACEK: (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Elkenella corrodens* y *Kingella kingae*)

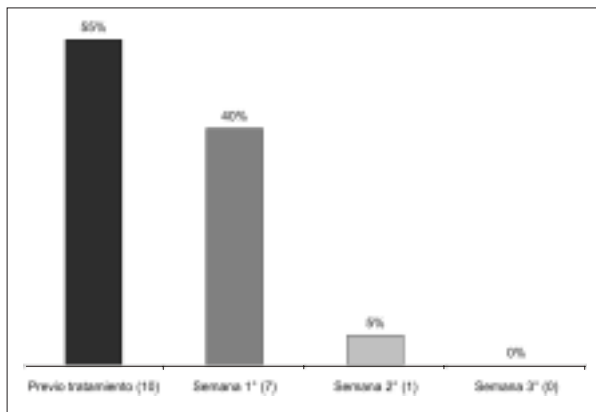


Fig. 2.— Momento del evento embólico según tratamiento antibiótico

La mortalidad global fue de 13 pacientes (24%); en el grupo II la misma fue de 7/18 pacientes (39%), encontrándose sólo en los EE de cavidades izquierdas 7/14 (50%). Los sitios de embolia fueron 11 a SNC, 4 a pulmón y 1 a bazo, arteria mesentérica y miembro inferior.

En nuestra cohorte se evidenció una disminución de los EE en las dos primeras semanas del tratamiento antibiótico electivo, sin observarse fenómenos embólicos a partir de la segunda semana (Fig. 2).

Discusión

Los EE son responsables del 25% de las muertes en la EI en forma directa y de secuelas irreversibles¹⁻⁶. Se ha sugerido que la simple identificación de la vegetación está asociada a un incremento de insuficiencia cardíaca, muerte y/o embolia¹¹.

En nuestra cohorte de pacientes las variables predictoras (al momento del diagnóstico de EI) en las que se encontró una asociación estadísticamente significativa a desarrollar EE fueron: la presencia de vegetación, el tamaño de la misma ≥ 10 mm y el compromiso de la válvula mitral nativa. De estas, el tamaño de la vegetación ≥ 10 mm fue la única variable asociada a EE en el análisis de regresión logística.

En la bibliografía la presencia de vegetación, el tamaño de la misma y el sitio endocárdico afectado, son puntos controvertidos respecto a su asociación con EE^{9, 12-20, 27}.

Pocos estudios evalúan el riesgo de embolias en función del tiempo posterior a la terapia antibiótica. En la publicación de Steckelberg et al, ocurrieron 13 EE %/días pacientes en la 1ª semana, con una disminución a 1.2 EE %/días pacientes después de la 2ª semana. En nuestra cohorte de pacientes hubo una reducción de los EE durante el tratamiento antibiótico, sin evidencia clínica de EE a partir de la segunda semana de instaurado^{9, 27}.

Se debe valorar el riesgo "clínico" de la embolia (morbi-mortalidad según sitio afectado); este es mayor cuando el sitio afectado es el SNC que cuando es el sistema hepatoesplenorenal y/o el pulmón. Lamentablemente el sitio no se puede predecir antes de que el evento ocurra²⁵⁻²⁷. En nuestra cohorte la mortalidad en el grupo de pacientes con EE se relacionó con el sitio de embolia: 6 en SNC y 1 en arteria mesentérica. Las embolias en pulmón, sistema hepatoesplenorenal y miembro inferior no presentaron mortalidad.

Si bien el número de pacientes de nuestra cohorte es reducido, los resultados de publicaciones actuales con un mayor número de pacientes llegan a conclusiones similares. Algunos autores proponen cambios terapéuticos considerando las variables asociadas al riesgo de embolia^{17, 20}.

La EI es una enfermedad poco frecuente que genera un serio problema de salud, con una mortalidad que llega hasta el 40% de los que la padecen. El EE es una de las complicaciones más graves, y una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad de la enfermedad; el conocimiento del momento del EE en relación con la evolu-

ción, el impacto clínico del émbolo según el órgano afectado y las variables predictoras del mismo, son elementos a tener en cuenta para la toma de decisiones en el manejo de esta enfermedad^{6, 17, 21-24, 27, 28}.

Agradecimientos: al Licenciado Fernando Poletta del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de La Plata por la asesoría metodológica y estadística.

Bibliografía

1. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
2. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
3. Moreillon P, Que YA: Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
4. Murtagh B, Frazier OH, Letsou GV. Diagnosis and management of bacterial endocarditis in 2003. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 106-10.
5. Horskotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association- executive summary: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: 3167-84.
7. Durak DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
8. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.
9. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-40.
10. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and hacek microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706-13.
11. Kemp WE Jr, Citrin B, Byrd BJ. Echocardiography in infective endocarditis. *South Med J* 1999; 92: 744-54.
12. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112: 107-13.
13. Jaffe WN, Morgan DE, Pearlman AS, et al. Infective endocarditis 1983-1988:echocardiographic findings and factor influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1227-33.
14. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1191-9.
15. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 799-801.
16. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1030-4.
17. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069-76.
18. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-8.
19. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography for the assessment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446-52.
20. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-95.
21. Bonow RV, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
22. Dinubile MJ. Surgery in active endocarditis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 650-9.
23. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 138-48.
24. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1636-43.
25. Mendez ML, Vilacosta I, Sarriá C, et al. Endocarditis infecciosa y embolias del eje hepatoesplenorenal. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1188-96.
26. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Arch Intern Med* 1992; 117: 560-6.
27. Reunión Anatómica. Síndrome mielodisplásico, endocarditis infecciosa y accidente vascular cerebral. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 419-26.
28. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006; 31: 274-352.