

### ***The spectrum of cardiovascular infections due to Salmonella enterica. A review of clinical features and factors determining outcome***

*Abanico de infecciones cardiovasculares por Salmonella enterica. Revisión de características y factores determinantes del resultado*

**M.L. Fernández-Guerrero, J.M. Aguado, A. Arribas, C. Lumbreras y M. de Gorgolas**

**Medicine. 2004;83:123-38.**

Las infecciones cardiovasculares debidas a *Salmonella enterica* con frecuencia no se notifican, por lo que sus características clínicas, pronósticos y tratamiento óptimo no se conocen completamente. La mortalidad asociada a las aortitis y endocarditis asociadas a *Salmonella* no tifoidea se mantiene excesivamente alta.

En esta revisión de casos de infecciones cardiovasculares debidas a *S. enterica* estudiados en 2 hospitales de Madrid, tratamos de evaluar las manifestaciones clínicas y los procedimientos que conducen al diagnóstico, además del tratamiento y el resultado. Para completar el espectro de infecciones relacionadas con la cirugía, se incluyeron también casos de mediastinitis y pericarditis postoperatorias, e infecciones de prótesis cardiovasculares.

Se revisó a 23 pacientes: 11 presentaron aneurismas micóticos, 7, endocarditis, 2, infecciones protésicas, y 3, respectivamente, pericarditis, mediastinitis e infección de una fístula arteriovenosa. El riesgo de infección intravascular en pacientes mayores de 60 años con bacteriemia debida a *Salmonella* no tifoidea fue del 23%. Una gran mayoría de los pacientes con aortitis tenía factores de riesgo de aterosclerosis, y 6 presentaban aneurismas aórticos ateroscleróticos preexistentes. Todos los pacientes con endocarditis, excepto 1, tenían alteraciones cardíacas subyacentes. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) fue, en 1 paciente con aortitis y en otro con endocarditis, uno de los mayores factores de riesgo para la bacteriemia por *Salmonella*. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron la fiebre, la sepsis no remitente, y la bacteriemia disruptiva y recidivante. Además, en pacientes con aortitis y endocarditis, respectivamente, el dolor abdominal o torácico y el fallo cardíaco fueron características comunes. Las herramientas diagnósticas utilizadas fueron, principalmente, el examen por tomografía computarizada, la arteriografía y la ecocardiografía.

La mortalidad asociada a aneurismas micóticos y endocarditis debida a *S. enterica* fue del 45 y el 28%, respectivamente. Los aneurismas torácicos, la rotura y el shock en el momento del diagnóstico se asociaron con un incremento de la mortalidad en pacientes con aortitis. En la mayoría de los casos, se realizó con éxito un injerto

de derivación *in situ*. Después de la intervención quirúrgica, la terapia antimicrobiana se continuó durante 4-9 semanas. No se observaron recaídas después de un seguimiento medio de 64 meses. La terapia antimicrobiana aislada o combinada con sustitución de válvula o escisión de aneurisma ventricular fue un tratamiento exitoso en la mayoría de pacientes con endocarditis por *Salmonella*. Los pacientes con mediastinitis y pericarditis requirieron tratamiento combinado médico y quirúrgico, y aquellos con infecciones relacionadas con objetos protésicos requirieron la extracción de éstos.

El diagnóstico de aortitis debido a *Salmonella* no tifoidea tuvo que establecerse lo más rápidamente posible para reducir la mortalidad. Aquellos pacientes mayores de 60 años con cultivo sanguíneo positivo para *Salmonella* y fiebre con dolor abdominal, en la espalda o el pecho, tendrían que someterse a una exploración intensiva para aortitis infecciosa. La terapia antimicrobiana bactericida tendría que instaurarse de forma inmediata y realizar un examen por tomografía computarizada con indicación de emergencia. Si se detectara un aneurisma micótico, se tendría que realizar la resección quirúrgica lo más pronto posible. El procedimiento de elección para la resección del aneurisma es el injerto de derivación *in situ*. Para prevenir recidivas parece suficiente la terapia antimicrobiana posquirúrgica por un período de 6-8 semanas. El tratamiento óptimo para aquellos pacientes con endocarditis acaecida en aneurismas ventriculares ha de comportar la resección del saco aneurísmico. La endocarditis por *Salmonella* puede tratarse satisfactoriamente únicamente con terapia antimicrobiana. La sustitución de válvulas se ha de reservar para aquellos pacientes con fallo cardíaco o sepsis persistente, y para aquellos con recidiva después de la discontinuación de la terapia antimicrobiana.

### **COMENTARIO**

*Las infecciones por agentes del género Salmonellae se encuentran ampliamente distribuidas en la población general, de tal manera que, anualmente, se diagnostican muchas decenas de miles de casos en el mundo. Adicionalmente, es muy posible que estos casos sólo sean la expresión de un mayor número del total de infecciones que permanecen silentes o temperadas. Afortunadamente, la mortalidad es baja, y no llega al 1% de los enfermos en condiciones normales. La enorme infectividad de Salmonella se debe a que la dosis infectiva no tiene que ser tan alta como se pensaba en un principio, hace algunos años (parece que 50 cfu, en comparación con la idea inicial de 1.000.000 cfu)<sup>1</sup>.*

*La expresividad clínica de la infección por Salmonella es muy variada; pero, desde luego, las infecciones del aparato cardiovascular no son frecuentes<sup>2</sup>. No obstante, en ellas, la mortalidad que las acompaña sí resulta elevada y puede oscilar entre el 20 y el 70% de los enfermos, dependiendo del proceso cardiovascular que se trate.*

El trabajo de Fernández Guerrero et al, además de revisar el problema de las infecciones cardiovasculares por *Salmonella*, ofrece una serie retrospectiva de casos de infecciones del aparato cardiovascular generadas por *Salmonella* no tifoidea, y recogidas en 2 grandes hospitales de Madrid. Es preciso considerar la zona geográfica donde tiene lugar el estudio habida cuenta de las notables diferencias de prevalencia de infección por *Salmonella* en las distintas áreas geográficas.

Los datos que se presentan se refieren a 23 enfermos con algún tipo de infección cardiovascular por *Salmonella* no tifoidea, una situación típica, aunque rara. El 47,8% de los casos (11 pacientes) presentó un aneurisma arterial; el 30,4% (7 enfermos), una endocarditis; el 8,6% (2 pacientes), tenía colocado algún dispositivo en el aparato cardiovascular; un enfermo presentó una pericarditis, otro una mediastinitis, y el último una infección de fístula arteriovenosa. Los autores, además de revisar los aspectos clínicos relacionados con cada una de las localizaciones, ofrecen los casos más ilustrativos de cada tipo de enfermos.

Sin duda, la serie más interesante la representan los enfermos con aneurisma o endocarditis por este motivo. De la lectura del trabajo cabe extraer una primera idea general: la infección del aparato cardiovascular por *Salmonella* es más frecuente cuando existe una lesión previa. Esto acontece en los pacientes que desarrollan una forma aneurismática de la enfermedad infecciosa, entre los cuales se identifica un elevado porcentaje (54,5%) de pacientes con lesión aneurismática previa, con enfermedad arteriosclerótica evidente previa, o con agrupación de factores de riesgo cardiovascular (63,6%). Del mismo modo, el grupo de enfermos con endocarditis y/o aortitis por *Salmonella* tenían, en un elevado porcentaje de casos (85,7%), lesiones cardíacas previas (valvulopatía degenerativa, reumática o protésica; aneurisma postinfarto). Estos datos son coincidentes con un trabajo clásico de Cohen et al<sup>3</sup> en el que ya se pudo demostrar que en los pacientes con bacteriemia por *Salmonella* se desarrollaban con frecuencia infecciones vasculares que se localizaban en las placas ateroscleróticas de la aorta y de sus ramas principales.

Una segunda conclusión que ha de señalarse es la elevada mortalidad que acompaña a estas situaciones, que es todavía superior (45%) en los casos de aneurisma que en los de endocarditis (28%). En este sentido, el diagnóstico temprano de la situación clínica puede condicionar de forma importante esta mortalidad, y esto es particularmente importante en los enfermos con más de 60 años de edad.

Precisamente la población más susceptible de presentar este problema es aquella que, por su edad, tiene aneurisma o placas aórticas de origen aterosclerótico. Estas lesiones ateroscleróticas preexistentes, una vez que llegan a infectarse, pueden sufrir necrosis; y este hecho tiene especial trascendencia a la luz del papel que pueden jugar las infecciones en la desestabilización de la placa de ateroma y, en consecuencia, en la aparición de una complicación atero-trombótica.

Aunque no existen datos definitivos que sugieran que la infección por *Salmonella* pueda estar implicada en el ini-

cio y desarrollo de la placa de ateroma, tal y como ocurre con *Chlamydia pneumoniae*, el citomegalovirus o *Helicobacter pylori*<sup>4</sup>, no cabe duda de que la infección de la pared vascular y, más concretamente, de las células endoteliales, puede ser el origen de complicaciones vasculares.

Este razonamiento apoya el hecho de que el diagnóstico temprano desempeña un papel importante en el tratamiento temprano. En este sentido, el fármaco de elección para las arteritis y endocarditis de esta etiología son las cefalosporinas de tercera generación y, por su comodidad, las fluorquinolonas, que gozan de una excelente capacidad de penetración intracelular<sup>5</sup>.

## J. Millán Núñez-Cortés

### Bibliografía

1. Blasser MJ, Newman LS. A review of human salmonellosis.1. Infective dose. Rev Infect Dis. 1982;4:1096-106.
2. Cohen JI, Barlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. Medicine (Baltimore). 1987;66:349-88.
3. Cohen PS, O'Brien TF, Schoenbaum SC, Medeiros AA. The risk of endothelial infection in adults with *Salmonella* bacteraemia. Ann Intern Med. 1978;89:931-2.
4. Millán Núñez-Cortés J. Infección, *Chlamydia* y arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscl. 2003;15:24-8.
5. Bryan JP, Rocha H, Scheld WM. Problems in salmonellosis: rationale for clinical trials with newer beta-lactam agents and quinolones. Rev Infect Dis. 1986;8:189-207.

## *The role of age in cardiovascular risk factor clustering in non-diabetic population free of coronary heart disease*

El papel de la edad en la agrupación de factores de riesgo cardiovascular en una población no diabética libre de enfermedad cardíaca coronaria

**R. Ramos, J. Marrugat, X. Basagaña, J. Sala, R. Masiá y R. Elosua por los Investigadores del REGICOR**

*Eur J Epidemiol.* 2004;19:299-304.

**Antecedentes y objetivos.** Los objetivos de este trabajo fueron analizar si los factores de riesgo cardiovascular aparecían simultáneamente en la población y determinar si esto dependía de la edad. Los participantes pertenecían a una muestra aleatoria de individuos entre 25-74 años de edad, representativos de una población no diabética libre de enfermedad cardíaca coronaria de la provincia de Girona, España, estudiados entre 1994 y 1996.

**Métodos.** Se realizó un análisis exploratorio de factores para determinar la agrupación de factores de riesgo cardiovascular y un análisis de factores confirmatorio para comparar agrupaciones entre grupos etarios (25-54 y 55-74 años).

**Resultados.** En el grupo de edad de 25-54 años, observamos en ambos sexos el factor del síndrome metabólico central, que incluyó glucosa, lípidos y la relación cintura/cadera, y el factor de la hipertensión metabólica, que incluyó las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas, la relación cintura/cadera, las lipoproteínas de baja densidad, la glucemia y los triglicéridos. En el grupo de edad de 55-74 años observamos en ambos sexos el factor del síndrome metabólico central, con la misma composición que en las personas más jóvenes, y el de la hipertensión aislada, compuesto sólo por las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas. En ambos sexos, el valor de  $\chi^2$  para el modelo con los grupos de edad combinados fue superior que la suma de los valores de  $\chi^2$  de los modelos mejores para cada grupo de edad por separado ( $p < 0,01$ ), lo que indica que ambos sexos presentaron estructuras de factores que diferían para cada grupo etario.

**Conclusiones.** El factor del síndrome metabólico central fue común para los 4 grupos de sexo y edad estudiados. En las personas más jóvenes la presión sanguínea se relacionó con los lípidos, la obesidad y la glucemia, lo que sugirió la existencia de un factor de hipertensión metabólica, mientras que se encontró que las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas fueron las únicas variables significativas en el factor hipertensión después de los 54 años.

## COMENTARIO

La valoración del riesgo cardiovascular (CV) y de las intervenciones terapéuticas con fines preventivos se basa en el concepto de factores de riesgo. En la actualidad, las aproximaciones que evalúan factores de forma global aportan una mejor valoración individual del riesgo CV y probablemente de las indicaciones de tratamiento.

Parece que los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tienden a agruparse en edades tempranas y predicen su agrupamiento en el adulto. Por otro lado, la práctica clínica observa la presencia de diferentes FRCV asociados en pacientes. En este sentido, se han reconocido síndromes que agrupan FRCV, como el síndrome metabólico<sup>1</sup>.

En cambio, el papel que desempeña la edad en el agrupamiento de los FRCV no es del todo conocido. En este sentido, el trabajo de Ramos et al<sup>2</sup> plantea analizar si diferentes FRCV, como la glucemia, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta y baja densidad, los triglicéridos y el índice cintura/cadera aparecen de forma simultánea y si esta agrupación depende de la edad en población no diabética sin enfermedad coronaria.

Se trata de un estudio de prevalencia de FRCV en una población elegida de forma aleatoria y representativa de in-

dividuos entre 25 y 74 años de la provincia de Girona (REGICOR). Para el actual análisis, se excluyó a las personas con diabetes y con antecedentes de infarto de miocardio.

Los resultados muestran que los valores de los FRCV clásicos como la presión arterial sistólica y diastólica, glucemia, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad e índice cintura/cadera son significativamente mayores en personas de mayor edad (grupo de 55-74 años) tanto en varones como en mujeres. En el estudio, destaca que los FRCV encontrados como agrupación y denominados síndrome metabólico central incluyen glucemia, lípidos plasmáticos e índice cintura/cadera, aparecen en ambos rangos de edad (25-54 y 55-74 años). En cambio, la agrupación denominada hipertensión metabólica, que incluye presión arterial sistólica y diastólica, índice cintura/cadera, lipoproteínas de baja densidad, glucemia y triglicéridos, permanece en ambos sexos en el rango de edad comprendido entre los 25 y 54 años, mientras que en personas mayores (rango, 55-74 años) emerge el factor denominado hipertensión aislada, que incluye aisladamente los valores de presión arterial sistólica y diastólica, sin asociación con otros FRCV metabólicos.

En primer lugar, destaca del estudio el elevado porcentaje de personas con agrupación de diferentes FRCV, tanto en mujeres como en varones y en ambos rangos de edad relacionados con un mecanismo común que es la resistencia a la insulina (RI). El agrupamiento simultáneo de FRCV encontrado y denominado por Ramos et al<sup>2</sup> como síndrome metabólico central tiene como base común la resistencia a la insulina y es reconocido por las definiciones actuales de síndrome metabólico basadas en el consenso del ATP III<sup>1</sup>. El agrupamiento encontrado y denominado como hipertensión metabólica incluye, a diferencia del anterior, el factor hipertensión arterial y es muy prevalente en personas jóvenes (25-54 años); en cambio, este mismo factor no requiere de este agrupamiento metabólico y emerge aisladamente en personas mayores (55-74 años). Estas diferencias se han encontrado en otras poblaciones estudiadas como los propios autores comentan. Estos hallazgos demuestran que la edad establece una clara separación entre factores metabólicos e hipertensión arterial. Lo que es difícil de explicar es la base fisiopatológica de dicha separación.

Por un lado, diferentes estudios sugieren que la RI está presente en edades muy tempranas teniendo claramente una base genética. En un reciente trabajo de nuestro grupo la prevalencia de la RI en personas jóvenes (25-34 años) era del 25%, mientras que la prevalencia de obesidad abdominal (13%) y de síndrome metabólico (SM) definido por criterios ATP III era muy inferior (5%)<sup>3</sup>. En cambio, y de forma creciente con la edad, la prevalencia de SM y obesidad abdominal se incrementaba de forma significativa (RI: 47%, SM: 49% y obesidad abdominal: 52%) en personas de la década de mayor edad (55-64 años). Estos hallazgos junto con los de otros autores sugieren que la RI precede al desarrollo de los diferentes componentes del SM.

Por otro lado, en personas mayores (rangos de edad por encima de los 65 años) consistentemente y en concordancia

cia con los datos encontrados por Ramos et al<sup>2</sup>, aparece de forma aislada la hipertensión arterial como FRCV sin necesariamente estar asociado a otros elementos que tienen como base común la RI. Probablemente, en estos rangos altos de edad los cambios en la composición corporal, envejecimiento tisular y otros exógenos (tratamiento de los FRCV) contribuyen a la diferencia encontrada.

No encuentro limitación en el estudio al no tener datos biológicos de RI (insulinemia, HOMA), como comentan los autores. En nuestro estudio el mejor predictor de RI fue la cintura y la trigliceridemia<sup>3</sup>. Estos elementos quedan representados en el agrupamiento síndrome metabólico central e hipertensión metabólica indicando la base patológica común del agrupamiento.

En resumen, este estudio contribuye a señalar la importancia de la edad y probablemente la evolución temporal de los agrupamientos de FRCV asociados con RI y sin que la presencia de RI como base patológica de los diferentes FRCV sea necesaria.

## J.T. Real

### Bibliografía

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
2. Ramos R, Marrugat J, Basagaña X, et al. The role of age in cardiovascular risk factor clustering in non-diabetic population free of coronary heart disease. *Eur J of Epidemiol*. 2004;19:299-304.
3. Ascaso JF, Romero P, Real JT, et al. Abdominal obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101-6.

## Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins

Resultado favorable del pretratamiento con estatinas en pacientes con infarto cerebral isquémico

J. Martí-Fàbregas, M. Gomis, A. Arboix, A. Aleu, J. Pagonabarraga y R. Belvis

*Stroke*. 2004;35:1117-21.

**Antecedentes y objetivo.** Las estatinas pueden ser beneficiosas en pacientes con infarto cerebral isquémico agudo. Comprobamos la hipótesis de que el pretratamiento con estatinas al inicio del infarto presenta unos efectos neurológicos de menor gravedad y un mejor pronóstico. **Métodos.** Incluimos de forma prospectiva a pacientes consecutivos con infarto isquémico de menos de 24 h

de duración. Registramos datos demográficos, factores de riesgo vascular, clasificación de Oxfordshire, puntuación en la Escala de Infarto del Instituto Nacional de la Salud (NIHSS), glucosa sanguínea y temperatura corporal en admisión, causa (criterio TOAST [Trial of Org 10172 in Acute Treatment]), progresión neurológica en el tercer día, tratamiento previo con estatinas y resultado a los 3 meses. Analizamos los datos por métodos univariados y regresión logística con variable dependiente "buen resultado" (escala modificada de Rankin [mRS], de 0 a 1, índice de Barthel [BI], de 95 a 100).

**Resultados.** Incluimos a 167 pacientes (edad media, 70,7 ± 12 años, 94 varones). Treinta pacientes (18%) utilizaban estatinas en el momento de la admisión. En el grupo de estatina, la puntuación NIHSS media no fue significativamente menor, y el riesgo de progresión no se vio disminuido de forma significativa. Resultados favorables a los 3 meses fueron más frecuentes en el grupo estatina (el 80 frente al 61,3%; p = 0,059 con el mRS; el 76,7 frente al 51,8%; p = 0,015 con el BI). Los predictores de resultado favorable con el BI fueron: puntuación NIHSS en admisión (*odds ratio* [OR] = 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,65-0,80; p < 0,0001), la edad (OR = 0,96; IC del 95%, 0,92-0,99; p = 0,017) y el grupo estatina (OR = 5,55; IC del 95%, 1,42-17,8; p = 0,012).

**Conclusiones.** Las estatinas pueden proporcionar beneficios en los resultados funcionales a largo plazo cuando se administran antes del inicio de la isquemia cerebral. Sin embargo, serán necesarios ensayos controlados y aleatorizados para evaluar la validez de nuestros resultados.

### COMENTARIO

En los últimos años, a raíz de estudios tanto clínicos como experimentales de isquemia cerebral, están adquiriendo cada vez más relevancia las acciones beneficiosas de las estatinas no relacionadas directamente con el descenso de la colesterolemia.

En el endotelio vascular, las estatinas estabilizan la placa de ateroma, tienen una acción antitrombótica que inhibe la agregación plaquetaria, y reducen la expresión de moléculas inflamatorias y de metaloproteinasas de matriz que se hallan relacionadas con un peor pronóstico en pacientes con ictus agudo por condicionar una mayor prevalencia de deterioro neurológico temprano, incremento de edema cerebral y transformación hemorrágica del infarto cerebral. Diversos estudios experimentales en modelos animales apoyan la importancia de las estatinas y determinan un mejor pronóstico funcional mediado por mecanismos implicados en la plasticidad neuronal induciendo angiogenia, neurogenia y sinaptogenia. Todas estas acciones explicarían el efecto beneficioso de las estatinas detectado en diversos estudios, no explicables por su efecto hipolipemiente, y que actuaría en la fase aguda del episodio isquémico.

El trabajo de Martí-Fàbregas et al es el primer estudio clínico diseñado para analizar el efecto del tratamiento con

estatinas en la fase aguda del infarto cerebral. Los autores demuestran que el pronóstico funcional a medio/largo plazo es significativamente más favorable en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con estatinas en el momento de presentar el infarto cerebral, obteniendo un resultado notable, dado que en este grupo existe un 25% más de pacientes funcionalmente independientes a los 3 meses.

El mecanismo por el que actuarían las estatinas en el paciente que presenta un ictus isquémico no es conocido y el trabajo que comentamos no aporta información concluyente al respecto. Los mecanismos implicados podrían actuar tanto en la fase aguda del ictus (efecto neuroprotector, agregación plaquetaria, propiedades antiapoptóticas, etc.) disminuyendo la gravedad del infarto cerebral y consecuentemente mejorando el pronóstico funcional de los pacientes, como en la fase subaguda favoreciendo los mecanismos de regeneración neuronal y, subsecuentemente, permitiendo una mejor recuperación funcional (reorganización de circuitos neuronales, ampliación de procesos de neurogenia, angiogenia y sinaptogenia). Aunque el estudio no está diseñado para valorar el mecanismo de acción de las estatinas, sus resultados

sugieren que el beneficio obtenido a largo plazo depende de las acciones de las estatinas en la fase aguda del ictus y, por tanto, requiere el tratamiento previo con estatinas o su inicio en las primeras horas tras presentar el infarto cerebral. La menor gravedad del infarto cerebral (NIHSS, subtipo de ictus) y la menor frecuencia de deterioro neurológico temprano, a pesar de no ser estadísticamente significativas, sugieren la importancia del efecto neuroprotector de las estatinas en la fase aguda del ictus.

En el momento actual, en espera de la realización de nuevos estudios experimentales y clínicos, no puede realizarse una recomendación sobre el uso de estatinas en el infarto cerebral agudo. Sin embargo, los resultados del presente estudio, la evidencia procedente de estudios experimentales en modelos animales y los resultados de un estudio aleatorizado, actualmente en curso, sobre el tratamiento con estatinas en fase aguda del ictus (estudio MISTICS) sugieren que existiría un efecto beneficioso de las estatinas si el tratamiento se instaura tempranamente, en las primeras horas tras presentar el ictus.

**J. Serena**