



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

Cumplimiento de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y morbimortalidad por endocarditis infecciosa



CrossMark

M. Rodríguez Esteban*, L. Carballo Arzola, S. Miranda Montero, M. Farrais Villalba, J.A. Medina García y J. Ode Febles

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido el 2 de junio de 2015; aceptado el 5 de julio de 2015

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Endocarditis infecciosa;
Tratamiento;
Propensity score matching

Resumen

Objetivo: El tratamiento antibiótico recomendado para la endocarditis infecciosa (EI) tiene un nivel de evidencia bajo. Nuestro objetivo fue comprobar si la adherencia a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se relaciona con una menor morbimortalidad intrahospitalaria de la enfermedad.

Métodos: Estudio retrospectivo de 162 casos de EI diagnosticados entre 2005 y 2014. Se realizó un análisis de *propensity score matching* para determinar el efecto del tratamiento en la mortalidad intrahospitalaria.

Resultados: No hubo diferencias en cuanto a complicaciones de la enfermedad entre los grupos de tratamiento. La mortalidad intrahospitalaria fue del 29,2% cuando el tratamiento fue ajustado a las guías, y del 28,2% cuando no lo fue (OR = 1,048; IC 95%: 0,442-2,484; p = 0,916).

Conclusión: El uso de las guías de la ESC no parece traducirse en una reducción de la morbimortalidad intrahospitalaria por EI cuando se compara con regímenes de tratamiento antibiótico alternativos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Infectious endocarditis;
Treatment;
Propensity score matching

Compliance with the guidelines of the European Society of Cardiology and morbidity and mortality from infectious endocarditis

Abstract

Objective: The antibiotic treatment recommended for infectious endocarditis (IE) has a low level of evidence. Our objective was to determine whether compliance with the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) was related to lower in-hospital morbidity and mortality for this disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mrodest@gmail.com (M. Rodríguez Esteban).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.07.008>

0014-2565/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Methods: A retrospective study was conducted on 162 cases of IE diagnosed between 2005 and 2014. A propensity score-matching analysis was performed to determine the effect of treatment on hospital mortality.

Results: There were no differences in terms of disease complications between the treatment groups. Hospital mortality was 29.2% when the treatment was adjusted to the guidelines and 28.2% when the treatment was not adjusted (OR = 1.048; 95% CI: 0.442-2.484; $P = .916$).

Conclusion: The use of the ESC guidelines does not appear to translate into a reduction in hospital morbidity and mortality due to IE when compared with alternative antibiotic treatment regimens.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es heterogénea en su forma de presentación y etiología. Su mortalidad es alta, y las recomendaciones terapéuticas se basan principalmente en opiniones de expertos¹. Aunque existen recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), aprobadas por la *International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer* (ISC) y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), las pautas antimicrobianas empleadas por los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de la enfermedad son heterogéneas. El objetivo de este estudio ha sido comprobar si la adherencia al tratamiento antibiótico recomendado por las guías de la ESC se relaciona o no con una reducción en la mortalidad y complicaciones intrahospitalarias de la enfermedad en un centro hospitalario universitario.

Pacientes y métodos

Entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de marzo de 2014 se incluyeron todos los casos de EI diagnosticados consecutivamente en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife). La recogida de datos se realizó de forma sistemática y prospectiva y se incluyó en una base de datos anónima. La población de referencia del hospital es de unos 600.000 habitantes, entre Tenerife, La Gomera y El Hierro. En todos los enfermos se evaluó la gravedad de la enfermedad mediante la escala *Simplified Acute Physiologic Score-II* (SAPS II)², y la comorbilidad, a través del índice de Charlson³. El riesgo quirúrgico se calculó con la escala Euroscore II⁴. Definimos la insuficiencia renal aguda según los criterios RIFLE⁵. Para el diagnóstico de complicaciones cerebrovasculares o embolia periférica se requirió una prueba de imagen de confirmación.

Un cardiólogo con experiencia en el manejo de la enfermedad, que desconocía los datos personales de los pacientes y los facultativos que los habían asistido, comprobó si el tratamiento antibiótico empleado, una vez identificado el germen y el antibiograma, se ajustaba o no a las recomendaciones de la ESC vigentes en el momento del diagnóstico, publicadas en 2004 y 2009^{1,6}. Se excluyeron aquellos casos en los que no se llegó a identificar el microorganismo o cuyo tratamiento antibiótico no estaba incluido en las guías.

El periodo de seguimiento tomado para la detección de eventos fue el del ingreso hospitalario, y los sucesos a comparar entre los grupos de tratamiento fueron la muerte, el desarrollo de insuficiencia cardiaca o de insuficiencia renal, la aparición de embolias y la afectación anular valvular.

El estudio fue aprobado por el comité ético del centro y se respetaron las normas vigentes en el uso de datos de los pacientes.

Estudio estadístico

Se utilizó el test de Kolmogorov Smirnov para comprobar si las variables continuas seguían una distribución normal. Estas se presentan como mediana (rango intercuartílico) o como media (desviación estándar), según proceda. Los datos categóricos se muestran como número absoluto (porcentaje).

Para comparar las diferencias entre los grupos de pacientes se empleó el test de la Chi-cuadrado en caso de variables categóricas y el test de la U de Mann Whitney o la t de Student para las continuas.

El índice de propensión se calculó mediante regresión logística binaria, usándose como variable dependiente el tratamiento definitivo. Se utilizaron como covariables la edad, el índice SAPS II, la afectación protésica, las complicaciones anulares, la infección por *Staphylococcus aureus*, el desarrollo de insuficiencia cardiaca o renal y la necesidad de cirugía. Tras obtener la probabilidad o índice de propensión se aplicó el método de apareamiento para equilibrar las distribuciones de ambos grupos y homogeneizarlos. Para ello se decidió utilizar un ratio de apareamiento 1:2. Asimismo se aplicó el criterio de apareamiento al vecino más próximo. Todos los análisis estadísticos realizados se han llevado a cabo con el programa SPSS (Versión 21) y el paquete PS Matching.

Resultados

En el periodo de estudio se diagnosticaron 162 casos de EI. El 95,6% cumplían los criterios modificados de Duke⁷ para EI definitiva. En 31 de los casos no logró identificarse el microorganismo ($n = 15$), se produjo el fallecimiento antes de conocerse el resultado de los hemocultivos, o el agente

Tabla 1 Características clínicas de los 2 grupos de pacientes

	Ajustado a guía (n = 85)	No ajustado (n = 46)	p
Edad (años)	61,2 (15,9)	60,6 (15,7)	0,84
Sexo varón	70 (82,3)	34 (73,9)	0,25
Índice de Charlson	4 (2-5,4)	3 (2-5)	0,61
RAS	20 (23,5)	14 (30,4)	0,69
Nosocomial	16 (18,8)	11 (23,9)	
Nosohusial	4 (4,7)	3 (6,5)	
El aguda	36 (42,4)	25 (54,3)	0,19
El recurrente	6 (7,1)	4 (8,7)	0,74
ADVP	6 (7,1)	1 (2,2)	0,42
Diabetes	26 (30,6)	15 (32,6)	0,81
Hemodiálisis	7 (8,2)	2 (4,3)	0,40
El protésica	17 (20)	10 (21,7)	0,81
Localización			0,08
Aórtica	37 (43,5)	25 (54,3)	
Mitral	24 (28,2)	6 (13)	
Mitral y aórtica	2 (2,4)	5 (10,9)	
Tricuspídea	9 (10,6)	2 (4,3)	
MCP/DAI	11 (12,9)	6 (13,0)	
Otras	2 (2,4)	2 (4,3)	
SAPS II	24 (18-29)	24,5 (20,5-36,2)	0,08
Euroscore II ^a	3,9 (1,7-8,9)	6,3 (1,6-15,5)	0,40
Cirugía	51 (60)	27 (58,7)	0,89
S. aureus	19 (22,4)	18 (39,1)	0,8
SCN	15 (17,6)	4 (8,7)	
S. viridans	26 (30,6)	7 (15,2)	
S. bovis	4 (4,7)	2 (4,3)	
Otros estreptococos	4 (4,7)	2 (4,3)	
Enterococo	13 (15,3)	9 (19,6)	
HACEK	0 (0)	1 (2,2)	
Otros	4 (4,7)	3 (6,5)	

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; El: endocarditis infecciosa; MCP/DAI: infección relacionada con marcapasos o desfibrilador automático implantable; RAS: relacionada con la atención sanitaria; SCN: estafilococo coagulasa negativo.

^a Euroscore II solo calculado para pacientes quirúrgicos.

causal no se encontraba recogido en las guías (*Pseudomonas* sp., *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Bacillus* sp., *Lactobacillus* sp.).

Finalmente, el grupo de estudio incluyó 131 pacientes, de los que en 85 (64,9%) el tratamiento administrado seguía las recomendaciones de la ESC. En los restantes 46, las razones por las que no se siguieron fueron el uso de daptomicina (14 casos), vancomicina en ausencia de resistencia (9 casos), teicoplanina (5 casos) y otros antibióticos, como levofloxacino, imipenem o meropenem. En 37 casos (20 de ellos del grupo de tratamiento ajustado a guías) se decidió modificar los antimicrobianos empleados durante el transcurso de la enfermedad obedeciendo al antibiograma, principalmente

por fiebre persistente (17 casos) o sospecha de reacción adversa (5 casos).

La **tabla 1** recoge las características basales de los 2 grupos de tratamiento. No hubo diferencias en cuanto al grado de comorbilidad, localización o gravedad de la infección, tratamiento quirúrgico ni riesgo estimado por Euroscore II. Hubo mayor proporción de casos de *Streptococcus viridans* y menos de *Staphylococcus aureus* en el grupo de tratamiento ajustado a guía, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

La **tabla 2** resume las complicaciones durante el seguimiento. Después de aplicar el apareamiento basado en el índice de propensión, la mortalidad intrahospitalaria fue

Tabla 2 Complicaciones evolutivas entre grupos de tratamiento

	Ajustado a guía (n = 85)	No ajustado (n = 46)	OR (IC 95%)	p
Cerebrovasculares	16 (18,8)	11 (23,9)	0,805 (0,312-2,073)	0,49
IRA	36 (46,2)	24 (54,5)	0,76 (0,384-1,66)	0,34
IC	43 (50,6)	21 (45,7)	1,158 (0,529-2,536)	0,59
Embolia periférica	30 (35,3)	16 (34,8)	1,125 (0,487-2,601)	0,95
Afectación anular	19 (22,4)	13 (28,3)	1,034 (0,423-2,532)	0,45

IC: insuficiencia cardíaca; IRA: insuficiencia renal aguda.

del 29,2% cuando el tratamiento fue ajustado a las guías y del 28,2% cuando no lo fue (OR=1,048; IC 95%: 0,442-2,484; $p=0,916$). La sepsis fue la causa más frecuente de muerte en ambos grupos: 11 (42,3%) vs 7 pacientes (46,7%). La proporción de recurrencias durante el periodo de estudio fue similar en ambos grupos (2 pacientes en cada uno).

Discusión

En la serie de pacientes analizada, ni la mortalidad, ni las complicaciones intrahospitalarias ni la necesidad de cirugía fueron más frecuentes en los pacientes con EI a los que se aplicaron regímenes de terapia antibiótica alternativos al propuesto por la ESC. No obstante, el tratamiento se ajustó según el antibiograma, y los pacientes fueron tratados por personal con experiencia en esta enfermedad. Estos aspectos pueden justificar que no existieran diferencias en los resultados entre ambos grupos de pacientes: algo que debe subrayarse, ya que la utilización inadecuada de antibióticos se ha asociado con un aumento de la probabilidad de muerte intrahospitalaria por EI⁸. En el grupo de tratamiento no ajustado a las guías predominaba *Staphylococcus aureus*, y la utilización de antibióticos como daptomicina, teicoplanina y vancomicina (en ausencia de alergia o resistencia) fue común. Las razones que justifican el empleo de antibioterapia distinta a la recomendada pueden ser varias. Por una parte, la indicación del tratamiento antibiótico en la EI está basada en un grado de evidencia bajo¹. Existen diferentes alternativas, probablemente igual de eficaces cuando se utilizan correctamente, y de acuerdo con el patrón de resistencia del microorganismo. Además, las modificaciones de la antibioterapia en función de la evolución del enfermo son frecuentes en la práctica clínica. Todo ello hace que exista una tendencia a la variabilidad en la selección final del antibiótico empleado.

A pesar de la aparente ausencia de diferencias en los resultados en los pacientes tratados fuera de las recomendaciones de las guías, debe tenerse en cuenta que el periodo de seguimiento fue breve y pueden existir otros efectos adversos más difíciles de detectar, pero no por ello menos importantes. El uso de antibióticos de reciente incorporación puede suponer un coste económico mayor en comparación con tratamientos más baratos e igualmente eficaces, como los recomendados por las sociedades científicas, de modo que el beneficio clínico neto final puede no diferir, pero sí el coste. Este aspecto requeriría un análisis farmacoeconómico que supere al objetivo de nuestro trabajo para poder ser contestado. Por último, el posible impacto «ecológico» producido por la aparición de microorganismos multirresistentes debe considerarse como un posible efecto adverso de la no adherencia a las guías. De hecho, la aparición de resistencias ha hecho necesaria la implementación nacional de programas de protocolización consensuada de uso de antibióticos⁹, problema especialmente acuciante en las unidades de críticos, que requiere la implicación de todo el personal sanitario^{10,11}.

Las principales limitaciones de nuestro trabajo son el pequeño número de casos, la procedencia de un único centro

y las propias de un análisis retrospectivo, que han tratado de compensarse con el uso del índice de propensión.

Nuestros resultados no deben interpretarse a favor del uso de antibióticos alternativos a los recomendados en las guías. Al contrario, el seguimiento de las pautas recomendadas en estas es tan eficaz como los otros regímenes basados en antibióticos de reciente incorporación, pero su coste económico y microbiológico probablemente sea menor. La utilización de esquemas de tratamiento no recomendados en las guías debería reservarse para segundas líneas de tratamiento, en casos de fracaso o aparición de resistencias.

En conclusión, el uso de una antibioterapia activa frente a los gérmenes causales de la EI distinta a la recomendada en las guías de la ESC no parece traducirse en una mayor morbilidad intrahospitalaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Habib B, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
2. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-63.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
4. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac*. 2012;41:734-45.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204-12.
6. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2004;25:267-76.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
8. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital — prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:769-75.
9. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, Montejo M, Fariñas MC. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:31-7.
10. Gómez J, Carcía Vázquez E, Ruiz Gómez J. Significación clínica de las resistencias bacterianas. Una perspectiva histórica (1982-2007). *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:115-22.
11. Masada E, Mensa J, Valia JC, Gómez-Herreras JI, Ramasco F, Samso E, et al. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:312-31.