

Expertos Invitados

INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* EN LA ARTERIOSCLEROSIS EN PACIENTES CON HIPERLIPEMIA.



Columnista Experto de SIIC
Dr. Jun Hayashi

Professor. Infectious Disease, Epidemiology, Internal Medicine

Introducción

La medición del espesor de la íntima y media de la carótida (*intima-media thickness*, IMT) mediante ultrasonografía en modo B de alta resolución se ha usado en la detección no invasiva de la arteriosclerosis carotídea temprana. El IMT también es un punto confiable de valoración en estudios que evalúan la progresión de la enfermedad.

La ultrasonografía puede cuantificar en forma directa los cambios arterioscleróticos iniciales y la respuesta a las modificaciones en los factores de riesgo. La medición del IMT en la carótida por ultrasonografía de alta resolución muestra menos variabilidad que el estudio angiográfico de carótida¹ de manera tal que sólo se requiere una muestra pequeña para determinar los beneficios del tratamiento o para valorar con precisión la presencia de arteriosclerosis precoz.

Se ha sugerido que el probucol previene la aterogénesis al actuar como antioxidante y suprimir la modificación oxidativa del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), además de su acción conocida en el descenso de los niveles de colesterol.² Se vio que origina regresión importante de los xantomas cutáneos y tendinosos en pacientes con hipercolesterolemia familiar. El retraso en la progresión de la arteriosclerosis coronaria⁵ y femoral⁶ ha sido relacionado con la disminución del LDLc y con el aumento del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), en coincidencia con el concepto general acerca del papel de las HDL en el transporte inverso de colesterol.⁷ Se sabe que el probucol desciende el HDLc y por este motivo es importante estudiar el efecto de la droga sobre la arteriosclerosis.

Recientemente se ha sugerido que ciertos agentes infecciosos pueden desencadenar una cascada de reacciones biológicas y bioquímicas que culminan con inflamación, aterogénesis y trombosis vascular. *Chlamydia pneumoniae* es un patógeno humano reconocido que se aisló por primera vez en 1986⁸ en enfermos con infecciones respiratorias. Un estudio epidemiológico posterior mostró que es la causa del 5% al 10% de las infecciones respiratorias en adultos y niños, por lo que representa el tercer agente etiológico más común.⁹ Los estudios de seroprevalencia sugieren que más del 50% de los adultos de todo el mundo han estado expuestos a *C. pneumoniae*.¹⁰ Algunas publicaciones mostraron una asociación entre el nivel de anticuerpos circulantes anticlamidia y la enfermedad coronaria. En cambio, otros estudios dieron resultados negativos. Por este motivo realizamos una investigación epidemiológica a gran escala de infección por *C. pneumoniae* y evaluamos la asociación entre la infección y la prevalencia de arteriosclerosis de carótida; demostramos la eficacia de las drogas hipolipémicas para la enfermedad carotídea en relación con el estado de infección. Más aun, evaluamos el efecto de la levofloxacina (LVFX) para el tratamiento de pacientes con serología positiva anticlamidia sin regresión significativa de las lesiones de aterosclerosis de carótida en relación con el uso exclusivo de drogas hipolipemiantes. Un total de 246 enfermos con hipercolesterolemia (de 66 años en promedio) fueron asignados en forma aleatoria a probucol (500 mg/día; n: 82), pravastatina (10 mg/día; n: 83) o al grupo control

(sólo dieta, n: 81); los participantes fueron seguidos durante dos años. La asignación aleatoria se realizó según el método de minimización, con ajuste según cuatro factores: colesterol total (CT), edad, sexo e IMT. El punto primario de análisis fue el índice de progresión de la arteriosclerosis de carótida que se midió como la pendiente del cambio del IMT promedio de 6 segmentos arteriales (3 en cada lado en arteria carótida común derecha e izquierda; 2, 2.5 y 3 cm proximales a la bifurcación de la carótida) en el estudio ultrasonográfico.

Al cabo de los 24 meses de seguimiento, el nivel de CT se redujo significativamente en los grupos asignados a pravastatina (23%) y probucol (24.1%) (ambos con $p < 0.001$). En el grupo control el nivel de CT se redujo al final del estudio pero la diferencia no fue significativa. La concentración sérica de LDLc descendió en forma sustancial con el tratamiento con pravastatin (36%), probucol (29%) y en el grupo control (12%) ($p < 0.0001$; $p < 0.0001$ y $p < 0.05$, respectivamente). El nivel sérico de HDLc aumentó en forma significativa en el grupo tratado con pravastatina (en un 6.4%) luego de 24 meses de terapia ($p < 0.05$). En el grupo control, el HDLc también aumentó (en un 5.4%) pero la modificación no fue significativa. En cambio, el nivel de HDLc se redujo en forma sustancial (20.7%; $p < 0.05$) en los enfermos asignados a probucol.

En el grupo de pacientes tratados con probucol, el IMT se redujo significativamente luego de 12 meses de terapia (8.3%; $p < 0.01$). Luego de 24 meses de tratamiento se registró un descenso adicional importante, con una disminución global del 13.9% en comparación con los registros basales ($p < 0.01$). No se observó descenso importante del IMT durante los primeros 18 meses de tratamiento con pravastatina pero hubo un descenso sustancial (13.9%) luego de los 24 meses de tratamiento ($p < 0.01$). En el grupo control, el IMT aumentó considerablemente en 23.3% luego de los 24 meses de estudio ($p < 0.05$). El cambio en el IMT fue significativamente superior en los grupos de probucol y pravastatina respecto del grupo control (ambos con $p < 0.001$).

Para valorar los factores que influyen en la regresión del IMT se realizó análisis de regresión lineal de múltiples variables. La terapia hipolipidémica fue el factor independiente más importante asociado con el índice de regresión de IMT ($p < 0.0001$). La reducción del LDLc luego de 24 meses de tratamiento también se asoció con el índice de regresión ($p < 0.001$). En cambio, la edad se relacionó en forma independiente con el índice de progresión del IMT ($p < 0.001$).

Se encontró una correlación positiva débil pero significativa entre el cambio absoluto en el IMT y la modificación en el nivel de LDLc en el grupo asignado a pravastatina ($r = 0.363$, $p = 0.0051$); no se observó tal asociación en el grupo con probucol, como tampoco en el grupo control ($r = 0.363$, $p = 0.0051$; $r = 0.130$, $p = 0.3321$).¹¹

Se ha visto que el probucol modifica el remodelamiento vascular luego de la angioplastia con balón; el remodelamiento es un componente importante en el proceso de reestenosis.¹² Además, el probucol ejerce un efecto depurador de radicales e inhibe la producción de factor de crecimiento derivado de plaquetas y de interleuquina (IL) 1, fenómenos que explican el efecto antiinflamatorio.¹³ Tales estudios sugieren que el probucol puede tener no sólo efecto hipolipemiante; también podría ser un estabilizante de la placa.

Entre los 82 pacientes asignados a probucol, 2 presentaron un evento cardiovascular mayor en comparación con 4 de los 83 individuos tratados con pravastatina y 11 de los 81 sujetos del grupo control. Se detectó una incidencia significativamente más baja de eventos cardíacos en el grupo de probucol respecto del grupo control ($p < 0.05$).

Si bien la modificación del estilo de vida es una alternativa eficaz para retrasar la progresión del IMT de carótida,¹⁴ el probucol y la pravastatina son más eficaces en la reducción del CT y en la estabilización de la placa en pacientes con hipercolesterolemia, fenómenos que probablemente expliquen la disminución en la incidencia de eventos cardíacos.

Asociación entre anticuerpos contra *C. pneumoniae* y eficacia de las estatinas en la reducción del colesterol *Chlamydia pneumoniae*, un patógeno intracelular obligado, es causa común de infección del tracto respiratorio en todas las edades.⁹ Estudiamos la prevalencia de anticuerpos contra *C. pneumoniae* en 4 050 residentes de Japón, 276 de las islas Salomón y en 602 individuos de Nepal, mediante inmunoensayo enzimático. La prevalencia de IgG e IgA fue de 53.6% y 42.4% en Japón; de 64.9% y de 82.2% en las islas Salomón y del 73.1% y 69.8% en Nepal. Se encontraron anticuerpos específicos en más de la mitad de la población adulta de todo el mundo por inmunoensayo enzimático.¹⁵ Desde 1988 las investigaciones epidemiológicas y patológicas han sugerido una posible asociación entre la infección por *C. pneumoniae* y la enfermedad cardiovascular o coronaria.¹⁶ Nuestros trabajos recientes no pudieron demostrar una

asociación entre la presencia de anticuerpos anti *C. pneumoniae* y arteriosclerosis de carótida en la población general¹⁷ y en pacientes en hemodiálisis.¹⁸ En modelos de regresión de múltiples variables, los factores independientes de riesgo de arteriosclerosis de carótida fueron la edad y el nivel de triglicéridos en hombres y la edad, la presión arterial sistólica, el número de paquetes de cigarrillos fumados por año y el nivel de LDLc.¹⁷ Por otro lado, mediante inmunohistoquímica, reacción en cadena de polimerasa y microscopía electrónica,¹⁹ así como en cultivo bacteriano²⁰ se detectó *C. pneumoniae* en tejido arteriosclerótico.

Con la finalidad de investigar la asociación entre infección por *C. pneumoniae* y arteriosclerosis comparamos el efecto de las drogas hipolipemiantes sobre el IMT en pacientes seropositivos y seronegativos para *C. pneumoniae*. Se registraron reducciones significativas en el nivel sérico de CT (21%) y de LDLc (26%) entre los valores basales y los obtenidos a los 24 meses de tratamiento en 50 pacientes sin evidencia de infección por *C. pneumoniae* versus 21% y 28% en 115 individuos con anticuerpos (todos con $p < 0.001$).

En el transcurso de los 24 meses, los pacientes seronegativos mostraron reducción sustancial de la progresión del IMT (-19%, $p < 0.01$) mientras que no se constataron cambios significativos en los pacientes seropositivos (-6%). Más aun, se encontró una asociación inversa significativa entre la reducción de la progresión de IMT y el índice de anticuerpos anti *C. pneumoniae* IgA e IgG ($p < 0.01$ y $p < 0.01$, respectivamente). Se realizó análisis de regresión de variables múltiples para estimar los valores P y F para los enfermos. La infección por *C. pneumoniae* fue el factor independiente desfavorable más importante asociado con el índice de progresión ($F = 13.02$, $p < 0.0001$). La edad y la historia de diabetes fueron otros factores desfavorables en la progresión del IMT ($F = 6.61$, $p < 0.05$; $F = 5.48$, $p < 0.05$, respectivamente).²¹

Nuestros estudios previos revelaron que la infección por *C. pneumoniae* no es un factor de riesgo de arteriosclerosis de carótida en pacientes asintomáticos.^{16,17} Sin embargo, la infección reduce la eficacia del tratamiento hipolipemiante en arteriosclerosis carotídea. La prevalencia de IgA anticlamidia fue mayor en pacientes con síndrome coronario agudo (61.5%, $p < 0.01$) y crónico (62.5%, $p < 0.05$) respecto de los controles (25.9%) (datos no publicados). Estos resultados indican que la infección por *C. pneumoniae* podría ejercer un papel en la aterogénesis. Empero, aún se discute si la presencia de anticuerpos anti *C. pneumoniae* indica realmente infección con este organismo. El índice de detección de ADN de *C. pneumoniae* en células mononucleares de sangre periférica fue significativamente más alto en pacientes seropositivos (36.2%) respecto de los seronegativos (16.9%) ($p < 0.01$) (datos no publicados); el resultado sugiere que los enfermos con anticuerpos anticlamidia probablemente estén infectados con *C. pneumoniae*.

Efecto de la levofloxacina sobre la arteriosclerosis de carótida Indicamos LVFX en 15 pacientes de 65 años en promedio en quienes el nivel de CT se normalizó luego de 2 años de tratamiento con probucol pero sin evidencia de retraso en la progresión de la arteriosclerosis de carótida. Entre los 15 individuos con IgG o IgA para *C. pneumoniae*, 6 tenían hipertensión pero ninguno presentaba diabetes. Se administró LVFX en dosis de 400 mg cada 2 semanas durante 3 meses a enfermos tratados con 500 mg diarios de probucol. Luego de 12 meses de terapia, el IMT se redujo significativamente en 12 de los 15 pacientes ($p < 0.05$). El puntaje de la placa, calculado por el espesor total de las lesiones, también disminuyó en forma sustancial en 13 enfermos ($p < 0.05$). El nivel sérico de CT se redujo en forma relativa después de la terapia combinada con probucol y LVFX mientras que el índice de anticuerpos IgA e IgG anticlamidia no disminuyó, hecho que indica que el mecanismo de reducción del IMT de carótida no sería el efecto antibacteriano a *C. pneumoniae*. Estos datos sugieren un efecto sinérgico de los dos compuestos, una combinación del efecto antiinflamatorio de LVFX y la depuración de radicales por probucol.¹³ Muhlestein y col.²³ no pudieron demostrar efecto alguno de la azitromicina sobre la incidencia de eventos isquémicos tempranos. Se requieren estudios a gran escala de lesiones arterioscleróticas para establecer con certeza la influencia del tratamiento antibiótico.

Conclusión

La terapia hipolipidémica es útil en la corrección del trastorno metabólico y para retardar la progresión de la arteriosclerosis. En especial, el probucol es eficaz en estabilizar la placa aún cuando no reduce el LDLc. Si bien la seropositividad para *C. pneumoniae* no fue un factor independiente de riesgo de arteriosclerosis carotídea precoz, la infección interfiere con la eficacia de las drogas hipolipidémicas en el tratamiento de la arteriosclerosis. Se ha visto que *C. Los*

autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque study. *Stroke* 1999;23:1062-1068.
2. Strandberg A, Tilvis RS. Probucol: physiological and pharmacological regulation of small intestinal cholesterol synthesis. *Gen Pharmacol* 1988;19:321-329.
3. Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, et al. Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1983;48:157-166.
4. Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, et al. Effect of probucol on xanthomata regression familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1986;57:29H- 35H.
5. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-1791.
6. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:438-441.
7. Miller NE. HDL metabolism and its role in lipid transport. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl H:1-3.
8. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new *Chlamydia psittaci* strain TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986; 315:161- 168.
9. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990;161:618- 625.
10. Aldous MB, Grayston JT, Wang SP, et al. Seroepidemiology of *Chlamydia pneumoniae* TWAR infection in Seattle families, 1966-1979. *J Infect Dis* 1992;166:646-649.
11. Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia-Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:610-616.
12. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angiography. *N Engl J Med* 1997;337:365- 372.
13. Chang MY, Sasahara M, Chait A, et al. Inhibition of hypercholesterolemia- induced atherosclerosis in the nonhuman primate by probucol. II. Cellular composition and proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1631-1640.
14. Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, et al. The influence of lifestyle modification with and without lipid lowering therapy on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis* 2004;173:327-335.
15. Shimizu C, Nabeshima A, Kikuchi K, et al. Prevalence of antibody to *Chlamydia pneumoniae* in residents of Japan, the Solomon Islands, and Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:170-175.
16. Saikku P, Leinonen M, Mallita K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;8618:983-986.
17. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, et al. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity and early carotid atherosclerosis in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis* 2002;164:313-319.
18. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factor in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2003;169:183-192.
19. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995;125:979-982.
20. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The *Chlamydia pneumoniae/Atherosclerosis* Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:979-982.
21. Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, et al. Association of *Chlamydia pneumoniae* antibody with the cholesterol-lowering effect of statin. *Atherosclerosis* 2003;171:281-285.
22. Kutlin A, Robin PM, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on *Chlamydia pneumoniae* in a continuous-infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:409-412.
23. O'Conner CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1459-1466.
24. Blessing E, Campbell LA, Rosenfeld ME, et al. *Chlamydia pneumoniae* and hyperlipidemia are co-risk factors for atherosclerosis: Infection prior to induction of hyperlipidemia does not accelerate development of atherosclerotic lesions in C57BL/6J mice. *Infect Immun* 2002;70:5332-5334.

FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES SIN CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

Columnista Experto de SIIIC

Dr. Juan Carlos Castillo Domínguez

Facultativo especialista de área. Campo de especialización: Cardiólogo Hospitalario.

La endocarditis infecciosa (EI) ha experimentado numerosos cambios desde que fue descrita por vez primera por William Osler en 1885. La patogenia de la EI incluía clásicamente la formación de un trombo plaquetario estéril sobre una lesión endocárdica generalmente ocasionada por cardiopatía subyacente (endocarditis trombótica no bacteriana).¹ Sin embargo, tanto los cambios sociales como los médicos ocurridos en las últimas décadas han contribuido a modificar la patogenia de esta enfermedad.²⁻⁴ La incidencia de EI sin cardiopatía subyacente ha aumentado debido a numerosos factores, entre otros a la desaparición de la fiebre reumática en países desarrollados, al incremento en el abuso de drogas por vía parenteral y a la inmunosupresión, aunque su magnitud real en nuestro medio, con la excepción de la drogadicción no ha sido estudiada.⁶

Con el objetivo de evaluar los posibles factores de riesgo para la infección y las características diferenciales de la EI sin cardiopatía predisponente hemos estudiado una serie prospectiva de todos los episodios de EI en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral diagnosticados en nuestros centros desde enero de 1987 hasta diciembre de 2001. La población de referencia de nuestros centros es de 1 639 000 habitantes. Durante este período se diagnosticaron 154 casos de endocarditis sobre válvula nativa sin que se encontrara cardiopatía predisponente en 61 de ellos. Para el diagnóstico de EI se aplicaron los criterios propuestos por Von Reyn y col.⁷ hasta 1994 y a partir de entonces se aplicaron los criterios propuestos por Durack y col.⁸ Siempre se excluyeron del estudio los pacientes adictos a drogas por vía parenteral.

Análisis estadístico

Todas las variables cualitativas se expresaron en tanto por ciento y las variables cuantitativas mediante la media \pm 1 desviación estándar. Las diferencias existentes entre los distintos grupos de pacientes se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher o prueba de χ^2 para las variables cualitativas, y la "t" de Student para datos no pareados para las variables cuantitativas. Se considera significativo un valor de $p < 0.05$. Las tablas de supervivencia se calcularon por el método de Kaplan-Meier y la comparación de las curvas por el método de log-rank de Mantel-Haenzel.

Resultados

La edad media de los 154 pacientes fue de 47 ± 19 años, el 65% eran varones. Sesenta y un casos tuvieron lugar en pacientes sin cardiopatía predisponente. La incidencia de EI sin cardiopatía predisponente aumentó a lo largo del estudio (11% en los primeros años [1987-1990] frente a 34% en los últimos [1996-2001], $p < 0.05$). Los pacientes sin cardiopatía predisponente eran significativamente más jóvenes (45 ± 21 frente a 50 ± 19 años, $p < 0.05$) y los episodios ocurrieron con mayor frecuencia en válvulas derechas (19 de 61 [31%] frente a 9 de 93 [10%], $p < 0.05$). En 30 de estos 61 pacientes (50%) se identificó como posible puerta de entrada: enfermedades del tubo digestivo (7 casos; cirrosis, 3; colitis ulcerosa, 2; adenocarcinoma de colon 1, y adenocarcinoma gástrico 1), insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis (6 casos), marcapasos endovenosos definitivos (8 casos), vías venosas centrales (5 casos), psoriasis grave (2 casos), abscesos cutáneos (1 caso) y anemia sideroblástica (1 caso). El antecedente de insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis fue más frecuente en los pacientes sin cardiopatía predisponente (10% frente a 2%, $p < 0.05$) así como la presencia de catéteres venosos centrales (8% frente a 1%, $p < 0.05$). La tasa de hemocultivos negativos fue diferente en ambos

subgrupos: 3 de 61 (6%) en el grupo sin cardiopatía frente a 14 de 93 (15%) en el grupo con cardiopatía. La distribución del germen causal mostró mayor proporción de casos por estafilococos en los pacientes sin cardiopatía predisponente (52% frente a 26%) y mayor proporción de casos por estreptococos en los pacientes con cardiopatía (44% frente a 26%), $p < 0.01$. A todos los pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico, se detectaron vegetaciones en el 86% de los pacientes con cardiopatía frente al 96% de los pacientes sin cardiopatía (diferencias no significativas). La técnica transesofágica, disponible en nuestro centro desde 1990, aumentó la sensibilidad e hizo desaparecer las diferencias entre ambos subgrupos. En tres pacientes sin cardiopatía predisponente el ecocardiograma no detectó vegetaciones. En estos 3 pacientes el diagnóstico se confirmó en la cirugía.

Las complicaciones cardíacas y extracardíacas durante la fase activa de la enfermedad fueron igual de frecuentes en ambos subtipos de endocarditis (72% en los pacientes sin cardiopatía y 74% en los pacientes con cardiopatía). El desarrollo de insuficiencia cardíaca fue más frecuente en los pacientes con cardiopatía predisponente (48% frente a 31%, $p < 0.05$) mientras que la presencia de sepsis persistente fue más frecuente en los pacientes sin cardiopatía (34% frente al 17%, $p < 0.05$). No hubo diferencias entre los dos grupos respecto de embolismos periféricos, complicaciones neurológicas, insuficiencia renal, abscesos o aneurismas micóticos.

La necesidad de cirugía en la fase activa de la enfermedad fue similar en ambos subgrupos. Treinta pacientes (49%) en el grupo sin cardiopatía y 46 pacientes (51%) en el grupo con cardiopatía se intervinieron durante la fase activa. La indicación predominante fue la falta de control de la infección con el tratamiento antibiótico en el grupo sin cardiopatía y el desarrollo de insuficiencia cardíaca grave por disfunción valvular en el grupo con cardiopatía. La cirugía fue urgente, debida a inestabilidad hemodinámica en 9 pacientes sin cardiopatía predisponente (15%) y en 20 pacientes con cardiopatía predisponente (22%), $p = \text{NS}$. Los pacientes sin cardiopatía tuvieron una mortalidad hospitalaria inferior (6 de 61 [10%] frente a 18 de 93 [20%], $p < 0.01$).

Todos los pacientes fueron seguidos prospectivamente durante una media de 51 ± 50 meses. La supervivencia al año y a los 5 años en el grupo sin cardiopatía fue 83% y 79%, comparado con el 75% y el 70% en el grupo con cardiopatía ($p < 0.05$). La supervivencia libre de eventos en los supervivientes a la fase activa fue similar en ambos grupos.

Discusión

El riesgo de desarrollar un episodio de EI depende de una serie de factores relacionados con el huésped y de determinados procedimientos dentales, quirúrgicos o terapéuticos que causan bacteriemias transitorias de microorganismos comúnmente asociados a EI. Los factores predisponentes, considerados actualmente como un criterio clínico menor, incluyen además de la adicción a drogas por vía parenteral, las lesiones valvulares tanto en válvula nativa (de naturaleza congénita, reumática o degenerativa) como en válvula protésica (biológica o mecánica). Por otra parte, otros factores también han sido descritos en la literatura como el alcoholismo crónico y las enfermedades que causan alteraciones inmunológicas tales como el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus o la enfermedad inflamatoria intestinal crónica.^{1,2}

La proporción de casos de EI sin cardiopatía valvular previa es muy variable en las diferentes series publicadas, oscila entre 2% y 58%.^{3-5,7-12} Esta amplia oscilación puede deberse en parte a la disparidad en los criterios de selección de los pacientes, dependiendo de la inclusión o no de pacientes portadores de prótesis, de pacientes adictos a drogas por vía parenteral o de casos pediátricos. En cualquier caso, la tasa de EI en pacientes sin cardiopatía predisponente tiende a ser más alta en las series más recientes,^{4,13-16} y llega a suponer el segundo grupo en frecuencia, tras el prolapso mitral, del total de endocarditis no protésicas.⁵ Este incremento no se justifica solamente por la disminución en la incidencia de la enfermedad valvular reumática ya que de hecho en nuestra serie, a lo largo de 13 años, no se modificó la incidencia de la cardiopatía reumática sino probablemente también a la mayor frecuencia de otros factores de riesgo no cardíacos como diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal crónica e insuficiencia renal crónica.¹⁶ En nuestra serie, de los pacientes sin cardiopatía predisponente en los que se pudo identificar una posible puerta de entrada, 6 casos eran pacientes en hemodiálisis, 3 eran enfermos crónicos y 2 estaban diagnosticados por colitis ulcerosa. Respecto de los pacientes en hemodiálisis no pudimos diferenciar si el factor de riesgo era la insuficiencia renal crónica *per se* o bien la hemodiálisis como procedimiento de riesgo de infecciones por gérmenes de origen cutáneo. Las lesiones cutáneas y las vías venosas son también factores de riesgo relacionados con episodios

causados por gérmenes típicamente cutáneos (*S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, estreptococos de los grupos A y B y *Erysipelothrix*).¹⁵ En nuestra serie, 8 pacientes eran portadores de marcapasos definitivo, 5 pacientes tenían colocada una vía venosa central, 2 estaban diagnosticados por psoriasis grave y un enfermo presentaba un absceso cutáneo. En todos estos pacientes se aislaron estafilococos en los hemocultivos. Estos datos son concordantes con los publicados por otros autores que informan una incidencia del 40% de EI por estafilococos en casos sin cardiopatía frente al 26% de los casos de EI con cardiopatía.³

La localización de la infección en el lado derecho del corazón con mayor frecuencia en los pacientes sin cardiopatía puede estar relacionada con los posibles factores predisponentes antes mencionados, a diferencia de otras series que informan un predominio de afección aórtica favorecido quizá por la existencia de regurgitaciones triviales o por una proporción no despreciable de válvulas aórticas bicúspides no diagnosticadas.¹¹ En cuanto al pronóstico de la enfermedad, el desarrollo de insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte y un factor de mal pronóstico a corto y largo plazo en estos enfermos. La menor incidencia de insuficiencia cardíaca en los

pacientes sin cardiopatía podría conferirles un mejor pronóstico.

En conclusion, la incidencia de EI en pacientes sin cardiopatía predisponente está progresivamente en aumento en pacientes no drogadictos. Este tipo de endocarditis se caracteriza por mayor afección del lado derecho del corazón y estar causadas con más frecuencia por gérmenes del grupo estafilococos. A pesar de presentar un curso clínico similar en términos de tasa de complicaciones y necesidad de cirugía en fase activa, el pronóstico de este tipo de EI es mejor.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 Supl 6B: 157-162.
2. Van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, Nielsen JS. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-1868.
3. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82: 681-688.
4. Werner G, Schulz R, Fuchs J, Andreas S, Prange H, Ruschewski W et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: Clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100: 90-7.
5. Terpening MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83: 626-634
6. Livornese LL, Korzeniowski OM: Pathogenesis of infective endocarditis. In Kaye, D (ed.): Infective endocarditis. 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, p. 19.
7. Normand F, Bozio A, Etienne J, Sassolas F, Le Bris H. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 28- 31.
8. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 2-6.
9. Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992, 13: 872-877.
10. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 276-286.
11. Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, Lacassin F, Goulet V, Etienne J, et al. Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1134-1137.
12. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-17.
13. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
14. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A year survey. *Eur Heart J* 1995; 16: 394-401.
15. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long- term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (10): 1008-1014.
16. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk factors for infective endocarditis. Oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-2848.