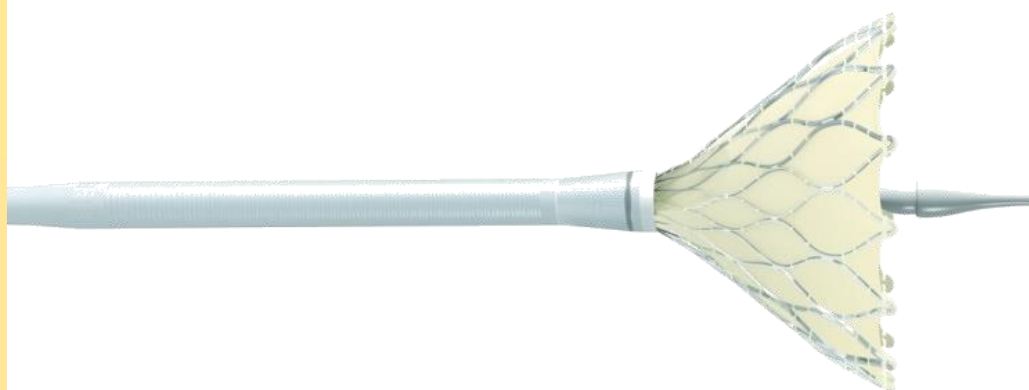




**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**



# Lesión valvular aórtica residual tras endocarditis infecciosa “curada” ¿Es seguro el implante de TAVI?

---

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Tutores:

Ignacio J. Amat Santos

Javier López Díaz

**JAVIER GÓMEZ HERRERO**

**Grado en Medicina**

**CURSO 2018-2019**

# ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA	2
2.2. IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO TRANSCATÉTER	4
2.3. HIPÓTESIS	5
2.4. OBJETIVO	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	6
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSIÓN	16
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

## 1. RESUMEN / ABSTRACT

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de endocarditis infecciosa (EI). En muchos pacientes tras eliminar el agente infeccioso persiste un daño valvular severo que condiciona el pronóstico pero determinados pacientes son rechazados para su reparación quirúrgica por su elevado riesgo. La implantación de prótesis valvular aórtica de forma percutánea (TAVI) es una alternativa asentada en el tratamiento de valvulopatía en pacientes de alto riesgo, pero se encuentra contraindicada en el contexto de la corrección de la lesión valvular tras EI, por entrañar teóricamente mayor riesgo de infección. Nuestro objetivo fue analizar el uso, seguridad y eficacia actual en vida real de TAVI en este contexto, recogiendo retrospectivamente todos los casos procedentes de diez centros que fueron tratados de este modo, llevando a cabo un seguimiento clínico posterior de al menos un año. El implante de TAVI en este contexto resultó ser seguro y eficaz, con unas cifras de mortalidad intra-hospitalaria (5.7%) y al año (13.7%) similares a las conseguidas con este procedimiento en otros contextos y pese a la alta tasa de comorbilidades del subgrupo en estudio. No obstante, se declaró una elevada tasa de sepsis (18%), en particular en procedimientos sobre válvula protésica previa. Estos resultados sugieren que el uso de TAVI puede ser una alternativa válida en el tratamiento de lesión valvular aórtica residual tras EI curada en pacientes seleccionados, cuando el abordaje quirúrgico no es posible.

*Palabras clave:* endocarditis infecciosa, endocarditis aórtica, prótesis, TAVI, lesión residual, alto riesgo quirúrgico.

Epidemiological studies suggest that the incidence of infective endocarditis (IE) is rising. In many cases, after successful antibiotic treatment, a damaged valve dysfunction persists, but the patient is rejected for heart surgery because of his operative risk. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a safe and accepted alternative for treating aortic valvulopathy in high-risk patients but it is precluded in this context because of the theoretical risk of re-infection. Our aim was to evaluate the performance, safety and clinical benefit of TAVI in this context in real clinical practice, gathering patient data who were treated that way from ten clinical centers, with a follow-up of at least a year. TAVI in this context turned out to be safe and effective, with a mortality rate of 5.7% in inpatients and 13.7% in a period of a year, which is similar to other TAVI indication rates achieved with this procedure in other contexts despite the important comorbidities of the group being studied. Nevertheless, a high rate of sepsis (18%) was reported, especially in pre-prosthetic valve procedures. These results suggest that TAVI could be a valid alternative treatment for aortic valve residual damage after successfully healed IE and when heart surgery is rejected.

*Key words:* infective endocarditis, aortic valve endocarditis, prosthesis, TAVI, aortic residual damage, high risk.

## ABREVIACIONES

**EI: Endocarditis infecciosa**

**TAVI: Implante de válvula aórtica transcathéter**

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad potencialmente mortal. Su incidencia varía entre 1 y 10 casos por 100.000 habitantes al año (1), situándose en España en torno a los 3-4 casos por 100.000 habitantes (2). Aún habiéndose producido mejoras en su detección, manejo y tratamiento, no solo se ha notificado un incremento en su incidencia (3)(4), sino que su alta mortalidad y elevado número de complicaciones permanecen relativamente estables (4).

#### 1. Población en riesgo. Situación y procedimientos de riesgo.

El perfil del paciente afectado por EI ha cambiado a lo largo de los últimos años, pasando de afectar principalmente a jóvenes adultos con afectación valvular reumática a pacientes más ancianos, siendo secundario en muchos casos a iatrogenia, así como portadores de válvulas protésicas o pacientes que ya han padecido endocarditis previamente.

#### 2. Diagnóstico

El diagnóstico de EI es el resultado de una combinación de hallazgos ocasionados por el síndrome infeccioso y manifestaciones de implicación endocárdica. Con el objetivo de aunar un criterio común, clásicamente se han utilizado para el diagnóstico los *criterios de Duke*, modificados en el año 2000 (Tabla 1). Según éstos, resultados positivos en los hemocultivos o en las técnicas de imagen constituyen criterios mayores, mientras que se consideran criterios menores la presencia de lesión predisponente a EI, la fiebre, los fenómenos vasculares o inmunológicos así como hallazgos microbiológicos sugerentes de EI pero que no cumplen los requisitos de criterio mayor. De este modo, se define el diagnóstico **definitivo** de IE como la demostración de endocarditis activa a través de anatomía patológica o bien la combinación de varios de estos criterios clínicos (dos criterios mayores o un criterio mayor y tres menores o cinco criterios menores). El diagnóstico de **posible** EI se produciría ante el hallazgo de un criterio mayor y uno menor o bien de tres criterios menores.(6)

Tabla 1. Criterios de Duke modificados (6)	
Criterios mayores	Criterios menores
1) Hemocultivos positivos para EI: a) Microorganismos típicos compatibles con EI de 2 hemocultivos separados: ( <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. galloyticus</i> ( <i>S. bovis</i> ), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario). b) Microorganismos compatibles con EI obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: Al menos 2 hemocultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas con un intervalo > 12 h o en la mayoría de al menos 4 hemocultivos separados por al menos 1 hora. c) Un único hemocultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> o un título de anticuerpos IgG de fase I > 1:800.	1) Predisposiciones como enfermedad cardíaca predisponente o uso de drogas por vía parenteral.
2) Pruebas de imagen positivas para EI: a) Ecocardiograma positivo para EI (Vegetaciones, absceso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca, perforación valvular o aneurisma, dehiscencia parcial nueva de válvula protésica). b) Positividad en la prueba con 18F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos. c) Lesiones paravalvulares definidas por TC cardíaca.	2) Fiebre, definida como temperatura > 38 °C.
	3) Fenómenos vasculares (émbolos arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma infeccioso, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway).
	4) Fenómenos inmunitarios (glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide).
	5) Evidencia microbiológica (hemocultivo positivo que no cumple un criterio mayor de los que se indican más arriba o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo compatible con EI).

### 3. Pronóstico

La mortalidad intrahospitalaria en pacientes con EI varía entre el 15 y el 30%, habiéndose identificado predictores de mayor riesgo relacionados con características propias del paciente, del microorganismo, complicaciones tales como fallo cardíaco o renal, isquemia o hemorragia cerebral o shock séptico; o determinados hallazgos ecocardiográficos.(5)

### 4. Tratamiento

El tratamiento antibiótico se erige como protagonista en la erradicación de la infección, contribuyendo el tratamiento quirúrgico por una parte a la eliminación de material infectado – cuando este persiste – y por otra a la corrección de las lesiones estructurales secundarias a la infección.

- a. **Antibioticoterapia.** Dada la gran variedad de etiologías, cabe señalar, de forma somera, que se prefieren antibióticos con actividad bactericida, siendo de utilidad la combinación de aminoglucósidos con inhibidores de la pared celular. En cuanto a la duración de la terapia, dependerá del microorganismo involucrado, siendo de

interés que la duración del tratamiento variará entre dos y seis semanas en el caso de EI sobre válvula nativa, ampliándose hasta un mínimo de seis semanas si se trata de EI sobre válvula protésica.

- b. **Terapia quirúrgica.** Entre los objetivos principales de la cirugía se incluye el desbridamiento y eliminación del tejido infectado así como la reparación o sustitución de la/las válvulas afectadas, reconstruyendo la estructura cardíaca. Se valorará la reparación o sustitución de la válvula afectada según el caso concreto, no existiendo, en el caso de la válvula aórtica clara evidencia de la superioridad de la reparación sobre la sustitución valvular.

## 5. Principales complicaciones de la EI.

Se requiere tratamiento quirúrgico en aproximadamente un 50% de los pacientes (7) debido a las complicaciones potencialmente graves que se pueden producir – complicaciones del lado izquierdo como fallo cardíaco –, así como infección no controlada o la prevención de embolismo sistémico.

### 2.2. IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO TRANSCATÉTER

En el mes de abril del año 2002 se llevó a término por primera vez la idea del profesor Alain Cribier (Charles Nicolle University Hospital, Rouen, Francia) de implantar una válvula cardíaca de manera percutánea, en un paciente con elevado riesgo quirúrgico, rechazado por tres equipos de cirujanos por sus inestabilidad hemodinámica así como sus comorbilidades(8) (*Imagen 1*).



**Imagen 1.** El Dr. Alain Cribier junto con el primer paciente receptor de TAVI.

El implante valvular aórtico transcateéter (TAVI) se lleva a cabo mediante punción vascular directa sin necesidad de incisión quirúrgica y generalmente a través de la arteria femoral, frecuentemente sin necesidad de anestesia general.

Pasados casi veinte años desde entonces, goza de ser considerada una técnica asentada para el tratamiento de la estenosis aórtica grave en el caso de pacientes con alto riesgo quirúrgico, con importantes estudios avalándola, como el pionero PARTNER (9), para posteriormente, ampliarse a ser considerada una opción en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio – pudiendo citar en este aspecto el estudio SURTAVI, también aleatorizado, donde se evidenciaba la *no inferioridad* de esta técnica frente a cirugía, o el posterior PARTNER II –. (10)(11)

Por tanto, aunque actualmente se acepte la indicación para el uso de TAVI en pacientes con estenosis aórtica grave en pacientes considerados inoperables – entendiendo tal condición como un EuroSCORE logístico mayor del 20% o bien una puntuación mayor

del 10% en el sistema de la *Society of Thoracic Surgeons* – las perspectivas de esta técnica se van ampliando de forma paralela a la experiencia en su uso, buscando erigirse como una opción equivalente a la cirugía en pacientes con riesgo quirúrgico bajo dado su aspecto mínimamente invasivo.

Estas perspectivas han sido cumplidas con la reciente publicación en marzo de 2019 de la resolución del estudio PARTNER III (12), concluyendo que la tasa de mortalidad, ictus o rehospitalización al año fueron significativamente menores en los pacientes sometidos a TAVI que en los tratados con cirugía de recambio valvular aórtico. Este importante estudio, que ha contado con la participación de más de setenta centros y más de mil pacientes ha permitido demostrar la seguridad y la eficacia del uso de TAVI frente a la cirugía de sustitución valvular aórtica incluso en pacientes de bajo riesgo quirúrgico. Se trata de un estudio que culmina el camino comenzado en 2002 por el Dr. Cribier, habiendo transformado su por entonces entendida como ‘osadía’ en lo que será el paradigma de tratamiento de la estenosis aórtica en el siglo XXI.

### **2.3. HIPÓTESIS**

Podemos inferir por lo anteriormente comentado que la endocarditis es una patología con una incidencia importante y un pronóstico adverso condicionado por una elevada tasa de complicaciones y mortalidad relacionada no solo con la infección sino también con las complicaciones quirúrgicas (7) máxime si tenemos en cuenta el actual perfil de riesgo de los pacientes con EI.

Pese a que las indicaciones quirúrgicas están claramente especificadas, la realidad es distinta, ya que el riesgo quirúrgico o las comorbilidades de una cantidad apreciable de pacientes hace inviable la cirugía en muchos casos, empeorando indiscutiblemente el pronóstico al carecer de alternativa terapéutica.

Ante este escenario, nos planteamos la hipótesis de si sería posible restaurar la estructura cardíaca de estos pacientes de forma percutánea con el uso de una TAVI. Sin embargo actualmente la presencia de EI es contemplada como contraindicación absoluta de esta intervención por la Sociedad Europea de Cardiología por el riesgo de reinfección (13).

### **2.4. OBJETIVO**

El presente estudio se plantea la solidez sobre la que se asienta la contraindicación de una TAVI tras una EI en la que la infección se ha erradicado. Aunque en la bibliografía actual el número de casos publicados donde se ha procedido a realizar una intervención con TAVI tras EI es pequeño, sugiere que esto es factible. En este contexto, adquiere especial relevancia un estudio publicado recientemente donde se afirma que tras diez

días de tratamiento antibiótico adecuado y en ausencia de diabetes mellitus, *Staphylococcus aureus*, afectación mitral o prótesis aórtica, tan solo 1 de 29 pacientes (3,5%) tuvo positividad en los cultivos del tejido explantado en el momento de la intervención quirúrgica (14).

Por tanto, es indiscutible la necesidad de ahondar sobre esta posibilidad terapéutica, identificando aquellos casos donde se ha llevado a cabo este tipo de intervención, comprobando la evolución de estos pacientes a corto, medio y largo plazo para, en caso de ser favorable, poder ser planteada como alternativa terapéutica en aquellos pacientes considerados inoperables.

De este modo, se define como objetivo del trabajo recopilar el mayor número de casos de implante de TAVI en la disfunción valvular severa secundaria a EI en la cual la infección ha remitido tras antibioterapia para definir:

1. Los resultados técnicos inmediatos.
2. La seguridad en lo referente al riesgo de recidiva de la infección y otras complicaciones a medio y largo plazo.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Población a estudio.**

Se definió la población a estudio como los pacientes con EI diagnosticada o sospechada tratada exitosamente con antibióticos pero presencia de disfunción valvular aórtica residual grave en los cuales, por el elevado riesgo quirúrgico, se hubiese optado por implantar una TAVI. Los pacientes tratados con TAVI tras sufrir EI han sido recogidos retrospectivamente en 10 centros (**Anexo 2**) desde 2008 a 2019.

#### **Criterios de inclusión y exclusión.**

Los criterios de inclusión considerados para la participación en el estudio fueron el diagnóstico de EI (posible o definitivo según los criterios de Duke modificados) considerada curada tras antibioterapia correcta o bien el diagnóstico retrospectivo de EI sin evidencia de infección activa residual, con disfunción valvular severa sintomática que cumple criterios de cirugía de recambio valvular pero se considere que tiene contraindicación absoluta o relativa de cirugía cardíaca y la sesión médico-quirúrgica decida implante de TAVI.

El único criterio de exclusión de este estudio fue la infección persistente.

#### **Recogida de datos.**

Se utilizó una base de datos anonimizada. Los datos incluidos se describen a continuación:



1/ Las características basales: edad, género, índice de masa corporal, comorbilidades previas, antecedentes de cirugía cardíaca, antecedentes de implante quirúrgico de válvula protésica así como el modelo de esta, scores de riesgo quirúrgico (EuroSCORE, EuroSCORE Log, STS y EuroSCORE II); datos relativos a la infección, incluyendo fecha conocida o sospechada de EI, sintomatología, número de cultivos positivos, microorganismo, hallazgos ecocardiográficos, fiebre, fenómenos vasculares, grado de disnea y afectación valvular secundaria a la EI (estenosis aórtica, insuficiencia aórtica o ambas), datos ecocardiográficos (área valvular, gradiente medio, FEVI, grado de insuficiencia mitral).

2/ Las características del procedimiento: En lo relativo al procedimiento se recogió la vía de abordaje, tipo y tamaño de la prótesis, presencia de insuficiencia aórtica posterior, necesidad de post-dilatación y presencia de complicaciones de acuerdo a los criterios VARC-2 (Valve Academic Research Consortium).(15).

3/ Los datos referentes a la estancia hospitalaria tras el implante de TAVI, incluyendo tiempo de hospitalización y complicaciones durante la estancia (sepsis, ictus, fibrilación auricular, trastornos de conducción, daño renal, infarto de miocardio, sangrado u otras complicaciones vasculares) así como datos ecocardiográficos tras el procedimiento (homólogos a los indicados anteriormente).

4/ Los datos de seguimiento a largo plazo, incluyendo la supervivencia, estado funcional de acuerdo a la escala de la New York Heart Association (NYHA), presencia de sepsis, ictus o eventos embólicos con un seguimiento de al menos un año, así como datos ecocardiográficos (fracción de eyección ventricular izquierda, gradiente valvular, área valvular, insuficiencia aórtica, mitral o tricuspídea y vegetaciones).

### **Análisis estadístico.**

Se trata de un registro retrospectivo de finalidad descriptiva. Los datos se han expuesto como frecuencia en términos absolutos y como porcentaje en el caso de variables cualitativas. Las variables cualitativas han sido descritas con la media (DE) o mediana (rango intercuartílico p25-p75). Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia para determinar diferencias entre pacientes portadores y no portadores de prótesis quirúrgica previa. Se llevó a cabo un análisis multivariante a través del método de regresión de Cox para evaluar predictores de mortalidad independientes en la población de estudio. La significación estadística se definió como un p-valor inferior a 0.05. Todos los análisis estadísticos se han realizado con IBM SPSS Statistics, versión 23.0 (IBM® SPSS® Statistics).

## 4. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

La edad media de los pacientes incluidos en la muestra fue de  $79,06 \pm 8$  años siendo un 57,4% varones, con un índice de masa corporal de  $28,47 \pm 5,8$  y un riesgo quirúrgico EuroSCORE Log de  $22,89 \pm 15,2$ . Un 24,1% eran considerados pacientes 'frágiles'.

Las comorbilidades de los pacientes se resumen en la **Tabla 1**. La prevalencia de diabetes mellitus fue del 48,1% así como un 60% de enfermedad coronaria. Un 59,3% habían sido subsidiarios anteriormente de cirugía cardíaca abierta, y la mitad del total de pacientes habían recibido un implante quirúrgico de válvula cardíaca (50%), aórtica en su mayoría exceptuando un recambio mitral (1,9%). En dos pacientes (3,7%) se encontró una *aorta en porcelana*. De forma relevante, un 7,4% de los pacientes presentaban patología hepática, entidad cuyo riesgo quirúrgico asociado no está contemplado en los principales sistemas de puntuación que permiten estimar el riesgo de una intervención cardíaca concreta.

Las variables relacionadas con la EI se resumen en la **Tabla 2**. La mayoría de pacientes presentaron fiebre (75,9%) y la mitad (50%) fallo cardíaco. En cuanto al diagnóstico, la mayoría de casos se confirmaron como IE definitiva (51,85%) o posible (42,6%).

El principal **microorganismo** responsable de la EI (**Tabla 3**) fue *Enterococcus* (25,9%), seguido de *Staphylococcus metilín-sensible* (13%), *Streptococcus sp.* (11%) y *Staphylococcus metilín-resistente* (9,5%); en 15 pacientes no se pudo identificar el microorganismo (27,8%) o se obtuvieron cultivos polimicrobianos (1,9%).

En cuanto a la **afectación funcional** de los pacientes, la práctica totalidad (96,3%) presentaba una disnea grado III o IV de la NYHA (81,5% y 14,8% respectivamente). La **lesión residual valvular aórtica** tras la EI fue insuficiencia severa (62,2%), estenosis severa (3,8%) o ambas (34%). Únicamente 4 pacientes tuvieron una afectación mitral, tomando como tal una insuficiencia mayor o igual al segundo grado (en una escala sobre tres).

Un gradiente medio de  $43,83 \pm 16,49$  mmHg y una FEVI media del  $55,77 \pm 13,08\%$  fueron los **hallazgos ecocardiográficos** más relevantes en la muestra (**Tabla 4**).

Tabla 1. Variables clínicas	
Edad (años)	79 ± 8
Sexo masculino	57,4%
IMC	28,5 ± 5,8
Diabetes mellitus	48,1%
Enfermedad coronaria	59,3%
Angioplastia coronaria previa	27,8%
Insuficiencia renal crónica	48,1%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	35,2%
Cirugía cardíaca abierta previa	59,3%
Implante quirúrgico valvular previo / aórtico	50,0% / 48,1%
Ictus previo	9,3%
Fibrilación auricular	40,7%
Fragilidad	24,1%
Aorta de porcelana	3,7%
<b>EuroSCORE Log</b>	22,9 ± 15,2%
<b>STS</b>	11,5 ± 13,4%

IMC: índice de masa corporal; STS: Índice de riesgo quirúrgico Society of Thoracic Surgeons; EuroSCORE Log: índice de riesgo quirúrgico EuroSCORE Log.

Tabla 2. Variables microbiológicas – EI	
Fiebre	75,9%
Fallo cardíaco	50%
Fenómenos vasculares	3,8%
Disnea (Grados III o IV NYHA)	96,3%
Diagnóstico definitivo EI	51,85%
Diagnóstico posible EI	42,6%
Diagnóstico sospecha EI	3,7%
Cultivos positivos / en tres muestras	72,2% / 51,9%
Hallazgos ecocardiográficos compatibles con EI	88,9%
Vegetaciones	74,1%

Tabla 3. Microorganismo aislado	
<i>Enterococcus</i>	25,9%
<i>Staphylococcus metilín-sensible</i>	13%
<i>Streptococcus sp.</i>	11%
<i>Staphylococcus metilín-resistente</i>	9,5%
<i>E. Coli</i>	1,9%
<i>Candida Lusitaniae</i>	1,9%
<i>Granulicatella adiacens</i>	1,9%
<i>Serratia</i>	1,9%
Polimicrobiano	1,9%
No identificado	27,8%

Tabla 4. Datos ecocardiográficos	
Insuficiencia aórtica de nueva aparición	62,2%
Estenosis aórtica de nueva aparición	3,7%
Afectación mixta aórtica de nueva aparición	34%
Insuficiencia mitral de nueva aparición	7,4%
Gradiente valvular aórtico medio (mmHg)	43,8±16,5
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	55,8±13%

### DATOS PROCEDIMIENTO

Las características del procedimiento relativas a la muestra estudiada se resumen en la Tabla 5. La TAVI se implantó 63 días (IQR: 42-91) tras el diagnóstico de la EI. El procedimiento se realizó satisfactoriamente de acuerdo a los criterios VARC-2 (15). De las once complicaciones registradas durante el procedimiento ninguna fue mortal. La vía de abordaje fue transfemoral en el 96,3% por ciento de los casos, siendo transapical en 1,9% y transaórtica en el otro 1,9% restante. El dispositivo más usado (48,1%) fue Edwards Sapien, seguido de CoreValve (35,2%) y Sapien (14,8%). Se administró profilaxis antibiótica en la práctica totalidad de la muestra (96,3%) usando mayoritariamente cefazolina (26,7%), vancomicina (24,4%) o cefuroxima (22,2%). **(Tabla 6).**

Entre las complicaciones desarrolladas destacan dos embolizaciones de la válvula (3,7%), solucionadas con reimplante y en un caso se necesitó cirugía vascular sobre el

acceso vascular. Se desarrolló una oclusión coronaria, tratada con implante de stent pero con éxito del paciente unas horas después. No se registraron rupturas del anillo, taponamiento cardíaco o perforación ventricular. En ningún caso hubo conversión a cirugía cardíaca emergente.

Se halló regurgitación aórtica tras el implante en un 50% de los casos, aunque de importancia significativa (entendiendo como tal insuficiencia aórtica grado III o IV) solamente en un paciente (1,9%).

Tabla 5. Datos del procedimiento	
Procedimiento satisfactorio	85,2%
Supervivencia	100%
Valve-in-valve	48,1%
Valvuloplastia con balón	5,6%
Insuficiencia aórtica posterior (>2 grado)	50% (1,9%)
Dilatación posterior	3,7%
Complicaciones durante el procedimiento	20,4%
Embolización de la válvula	3,7%
Oclusión coronaria	1,9%
Arritmia periprocedimiento	3,7%

Tabla 6. Dispositivo empleado	
Edwards Sapien	48,1%
CoreValve	35,2%
Sapien	14,8%

## RESULTADOS POST-PROCEDIMIENTO

Los datos referentes a la evolución de los pacientes durante la hospitalización post-procedimiento se detallan en la **tabla 7**. Durante la **hospitalización inmediata** al procedimiento se registró una tasa de mortalidad del 5,6% (tres casos, dos de ellos por sepsis de origen no relacionado con la endocarditis y uno por shock cardiogénico). La estancia media de hospitalización post-procedimiento fue de  $9,8 \pm 6,5$  días. Se declararon **siete casos de sepsis** (13%) y dos ictus (3,7%).

De entre los casos de **sepsis durante la hospitalización, la mayoría eran portadores de válvula protésica (71,4%) y el 42,8% diabéticos**. De entre estos siete casos, dos fallecieron durante esta hospitalización. Uno de los casos presentaba el antecedente de neumonía antes del implante, tratada satisfactoriamente con meropenem, quedando afebril y descartando EI con ecocardiograma transesofágico previo del implante de la TAVI. Además, 5 pacientes (9,3%) presentaron fallo renal, 4 pacientes (7,4%) infarto de miocardio y 5 pacientes (9,3%) sangrado mayor.

De entre los **datos ecocardiográficos al alta (Tabla 8)**, es reseñable una fracción de eyección media de  $55,94 \pm 13,08$  %, con un gradiente medio de  $11,43 \pm 5,73$  mmHg. 10 pacientes (18,5%) fueron dados de alta con regurgitación aórtica mayor de grado II y 18 pacientes (33,3%) con regurgitación mitral mayor de grado II. En un paciente se declaró la presencia ecocardiográfica de vegetaciones (sin sintomatología infecciosa alguna durante la hospitalización post-procedimiento y con seguimiento satisfactorio posterior).

Tabla 7. Evolución durante hospitalización post-procedimiento	
Exitus intrahospitalario	5,6%
Sepsis	13%
Ictus	3,7%
FA de nueva aparición	18,5%
BCRI de nueva aparición	11,1%
Implante de marcapasos permanente	16,7%
Insuficiencia renal aguda	9,3%
Infarto de miocardio	7,4%
Sangrado mayor	9,3%
Complicaciones vasculares mayores	5,6%

FA: fibrilación auricular; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

Tabla 8. Datos ecocardiográficos al alta	
Fracción de eyección media	$55,77 \pm 13,08$ %
Gradiente medio (mmHg)	$11,43 \pm 5,73$
Insuficiencia aórtica (mayor de II grado) al alta	18,5%
Insuficiencia mitral (mayor de II grado) al alta	33,3%
Presencia de vegetaciones	1,9%

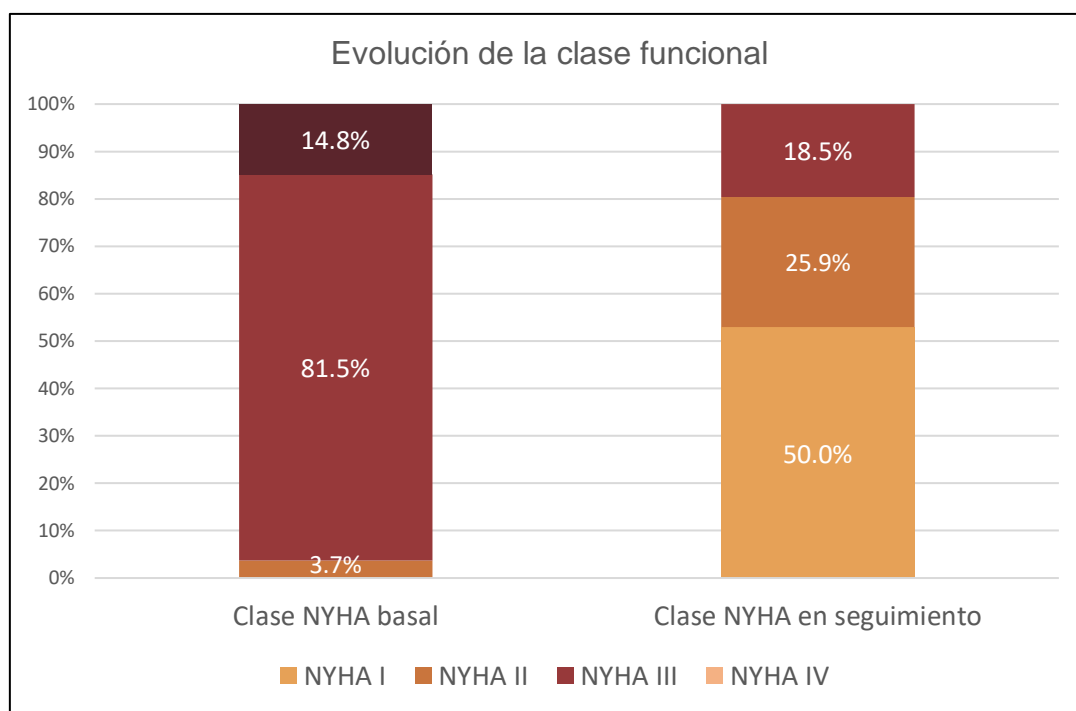
## RESULTADOS EN EL SEGUIMIENTO

El tiempo de seguimiento medio fue 404 días (rango intercuartílico: 348-734). (**Tabla 9**). Durante este período, 28 de ellos fueron **re-hospitalizados (51,9%)**. La causa de la hospitalización fue mayoritariamente insuficiencia cardíaca (42,8% de ellos), dándose cuatro casos de hospitalización por causa infecciosa (neumonía, fiebre de origen desconocido y shock séptico).

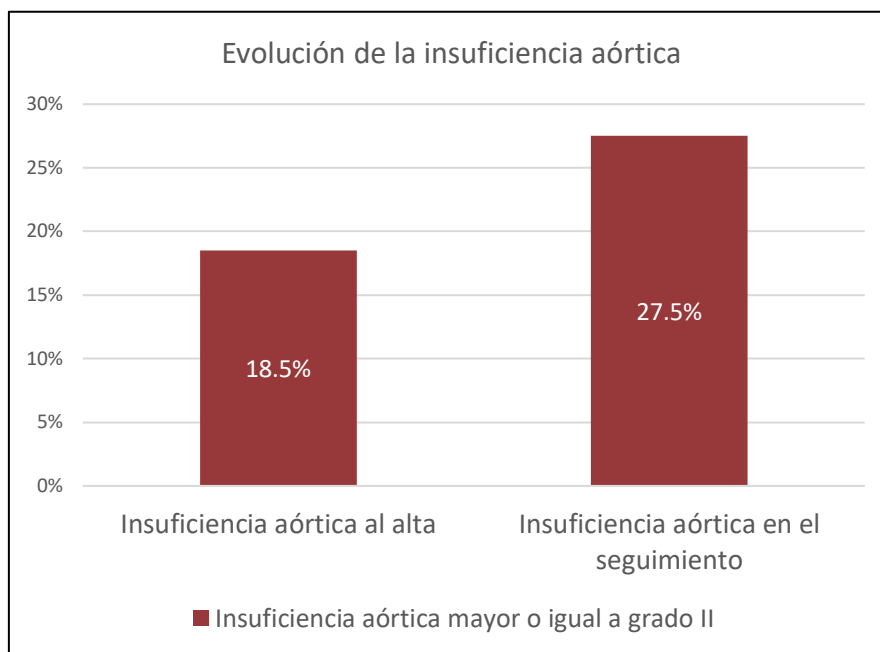
Durante el seguimiento se declararon dos casos de ictus (3,7%) y tres casos de **sepsis (5,6%)**. De estos tres pacientes, el foco fue neumonía en uno de ellos, desconocido en el segundo y en el tercero, presumiblemente un absceso periprostático, en tratamiento con antibioterapia (tazocina junto con oxacilina tras ausencia de respuesta a rifampicina y monociclina).

A nivel funcional, **10 pacientes (18,5%) mostraron disnea significativa** (grado III escala NYHA), no presentando ningún paciente disnea en reposo (grado IV). (**Figura 1**).

**Figura 1.** Evolución de la clase funcional.



En cuanto a las variables ecocardiográficas al año de seguimiento (**Tabla 10**), la **FEVI media** fue de  $55,76 \pm 11,96$  %, el gradiente aórtico medio de  $14,97 \pm 8,47$  mmHg y el **área valvular aórtico** de  $1,67 \pm 0,5$  cm<sup>2</sup>. La tasa de pacientes con **insuficiencia aórtica (mayor de grado II)** fue del **27,5%** y un 49,1% presentaron insuficiencia mitral (mayor de grado II). No se encontraron vegetaciones en ningún caso.

**Figura 2.** Evolución de la insuficiencia aórtica.

Durante el seguimiento posterior al alta hospitalaria, se registraron 7 éxitus (13,72% sobre el total de pacientes dados de alta) adicionales a los registrados en el período de hospitalización post-procedimiento. Las causas de muerte más frecuente durante el seguimiento fueron sepsis – de foco no contemplado – en tres de los casos (42%), junto con fallo multiorgánico (42%).

Se encontró una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre los **pacientes que fallecieron** y un mayor porcentaje de insuficiencia renal crónica, fragilidad, aparición de fenómenos vasculares, complicaciones durante el procedimiento así como durante la hospitalización posterior, insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, sangrado menor e insuficiencia mitral al alta; los cuales podrían ser concebidos como **predictores** de mayor **mortalidad** entre estos pacientes.

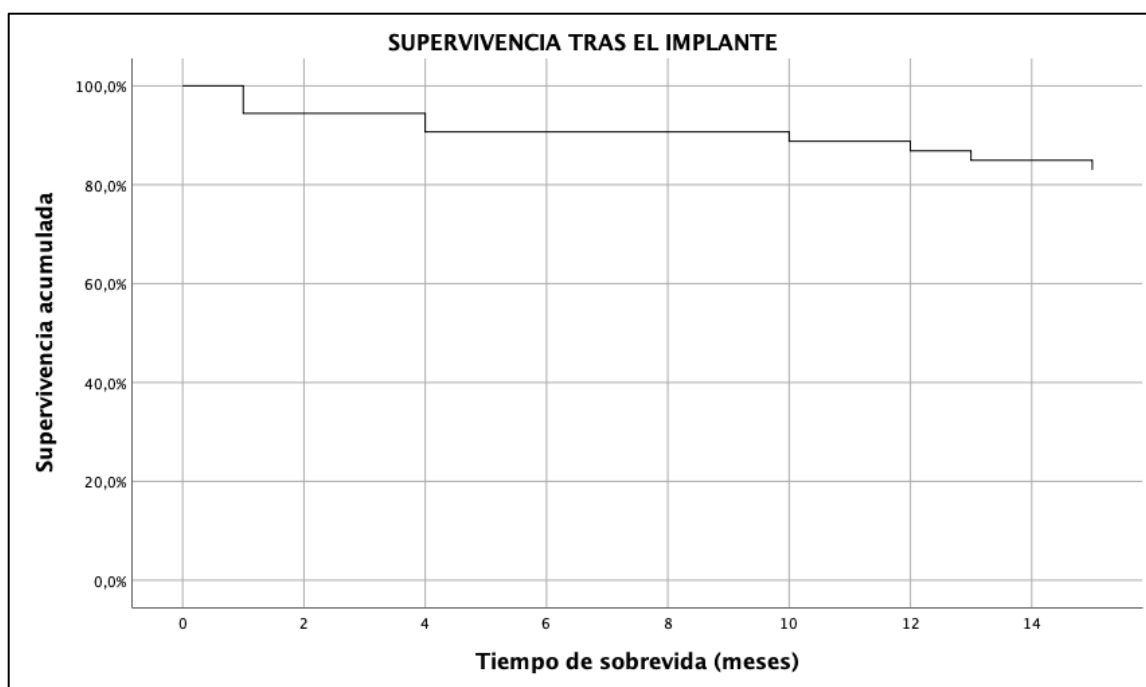
Tabla 9. Evolución durante el seguimiento (1 año)	
Supervivencia	81,5%
Sepsis	5,6%
Ictus	3,7%
Disnea significativa (grados III o IV NYHA)	18,5%
Embolismos periféricos	0%



Tabla 10. Datos ecocardiográficos durante seguimiento (1 año)	
Fracción de eyección media	55,76±11,96%
Gradiente medio (mmHg)	14,97±8,47
Área valvular aórtica (cm <sup>2</sup> )	1,67±0,5
Insuficiencia aórtica (mayor de II grado) al alta	27,5%
Insuficiencia mitral (mayor de II grado) al alta	49,1%
Presencia de vegetaciones	0%

La supervivencia global a la conclusión del **seguimiento fue del 81,5% del total de la muestra inicial.**

**Figura 3.** Curva de supervivencia global tras el implante de TAVI.

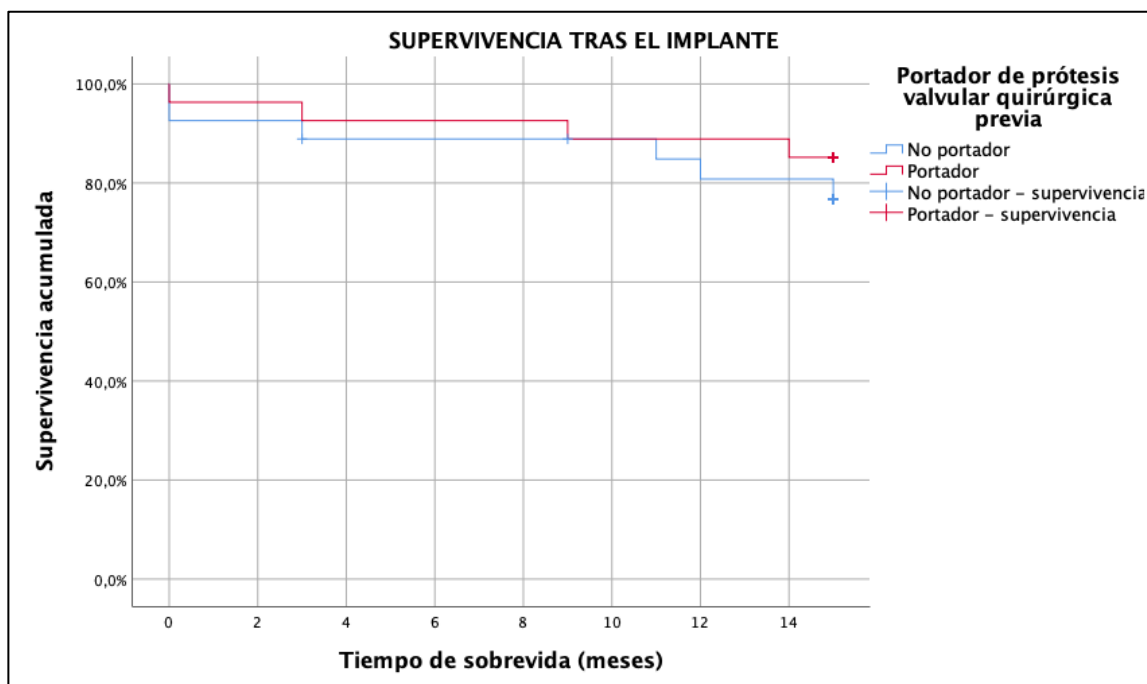


En conjunto, aglutinando los hallazgos durante la hospitalización y en el seguimiento posterior, 10 pacientes (18,2%) desarrollaron **sepsis**, siendo causa de éxitus en 4 de ellos (7% del total). Se encontró una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre los **pacientes que desarrollaron sepsis** y un mayor porcentaje de muertes intrahospitalarias así como de insuficiencia renal aguda.

De entre los 7 pacientes que desarrollaron **sepsis intrahospitalaria**, 5 de ellos habían recibido una sustitución valvular quirúrgica previa (71,4%), frente al 50% del total de la muestra.

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia (método de Kaplan-Meier) (**Figura 4**) entre los pacientes portadores de válvula quirúrgica previa y los no portadores, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Esto sugiere que aunque los procedimientos valve-in-valve, es decir, el implante de TAVI sobre válvula protésica previa, presentan mayor tasa de sepsis, no presentan mayor mortalidad, de modo que esta técnica también resultaría segura en el curado en los pacientes portadores de válvula protésica previa.

**Figura 4.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier comparando la supervivencia de los pacientes portadores de válvula protésica quirúrgica previa a la endocarditis frente a los no portadores.



## 5. DISCUSIÓN

Este trabajo constituye el primer intento de evaluación sistemática del uso de prótesis aórtica percutánea para el tratamiento de las secuelas estructurales cardíacas a nivel de la válvula aórtica tras una EI en la que la antibioterapia haya resultado eficaz en la erradicación del germen. Los principales hallazgos son: 1/ El implante de TAVI en este contexto es seguro y eficaz, con unas cifras de mortalidad intra-hospitalaria (5.7%) y al año (13.7%) similares a las conseguidas con este procedimiento en otros contextos y pese a la alta tasa de comorbilidades del subgrupo en estudio. 2/ Más de un 18% de los pacientes desarrollaron sepsis a lo largo del primer año de seguimiento, asociada a una alta tasa de mortalidad; en sólo uno de los casos se pudo identificar relación con el germen que causó la EI previa pero es posible que otros procedimientos relacionados con la atención sanitaria y la susceptibilidad de estos pacientes estén detrás de esta grave complicación. 3/ Los pacientes presentaron una gran mejoría funcional pero en el

seguimiento a largo plazo una importante proporción continuó en clase NYHA III (18.5%) o presentó insuficiencia aórtica residual mayor de II/IV (27,5%) – quizá en relación con una alta tasa de insuficiencia aórtica como lesión residual tras la EI (**Figura 2**) – todo lo cual puede condicionar el pronóstico de estos pacientes a más largo plazo.

### **La EI valvular aórtica en la población actual.**

La EI es una entidad relativamente infrecuente pero muy grave. La mejora en su diagnóstico y tratamiento, no ha conseguido mejorar sustancialmente su pronóstico, condicionado a corto plazo fundamentalmente por la descompensación ventricular izquierda secundaria a un daño valvular grave, que pese al control de la infección, progresa en muchas ocasiones a fallo cardíaco irreversible. Por ello, la imposibilidad de someterse a tratamiento quirúrgico es uno de los predictores de mortalidad a largo plazo, disminuyendo sustancialmente ésta en aquellos centros que cuentan con mayores tasas de abordaje quirúrgico en este contexto (16). Por desgracia, el envejecimiento de la población y la alta frecuencia de realización de intervenciones sobre esta población susceptible, que actúan en muchos casos como la puerta de entrada de la infección, condicionan un desplazamiento epidemiológico de la EI hacia un prototipo de paciente con mayor riesgo quirúrgico. Así, el subgrupo de pacientes que no se pueden beneficiar del arma terapéutica que supone la cirugía valvular es creciente. Una alternativa menos invasiva para estos pacientes podría ser el uso del implante de TAVI, siendo esta opción descartada actualmente según las guías europeas (13) debido a que el implante de material protésico sobre tejidos infectados acarrea graves consecuencias. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la efectividad de los antibióticos disponibles en la actualidad logra una tasa muy elevada de curación de la infección (96,7% en la población del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (14), lo que desde la perspectiva teórica apoyaría el empleo de TAVI en este contexto.

### **Impacto pronóstico del uso de TAVI tras EI valvular aórtica.**

Los resultados de este estudio arrojan un número relativamente elevado de sepsis (18,2%) – si bien únicamente se identificó foco cardíaco en un caso –, si lo comparamos con las tasas de sepsis tras implante de TAVI en otros contextos (1,5%) (17). Por otra parte, estos casos de sepsis fueron causa de muerte en cuatro de ellos (7%). Sin embargo, los resultados relativos a la supervivencia obtenidos en este trabajo reflejan una alta tasa de supervivencia tras al menos un año de seguimiento, superior al 80%, en un subgrupo de pacientes que previamente a la intervención contaba con un pronóstico ominoso. Resulta de máximo interés determinar aquellas características basales de los pacientes que pueden orientar a un mayor riesgo de infección y por tanto

sospechar que pueden ser subsidiarios de un peor pronóstico tras la intervención. Como ya se ha comentado anteriormente, García-Granja PE sugirió en su estudio '*Predictors of Sterile Aortic Valve Following Aortic Infective Endocarditis. Preliminary Analysis of Potential Candidates for TAVI*' (14) la presencia de diabetes mellitus, *Staphylococcus aureus*, afectación mitral o prótesis aórtica previa como posibles predictores de no esterilidad a la hora de realizar la sustitución valvular y por tanto de mayor riesgo infeccioso en el hipotético caso de abordar con TAVI estos pacientes. Pues bien, los resultados obtenidos en el presente trabajo podrían respaldar la presencia de prótesis aórtica previa como predictor de mayor riesgo de re-infección ya que de entre los pacientes que un 71,4% de los pacientes que desarrollaron sepsis intrahospitalaria era portador de válvula protésica quirúrgica previa.

En términos globales es reseñable la alta tasa de supervivencia que presentan estos pacientes teniendo en cuenta el mal pronóstico asociado a su situación clínica previa. Es destacable además una importante mejoría en su situación funcional, con una significativa reducción de la disnea tras someterse al implante. El seguimiento de los pacientes que se han intervenido aún continúa para, de este modo, comprobar que no existen complicaciones relacionadas con el uso de TAVI como una opción más a tener en cuenta en el paciente de alto riesgo con daño valvular secundario a EI.

#### **Perspectivas futuras.**

Estos resultados dan pie a vislumbrar el implante de TAVI como una posible opción en este subgrupo de pacientes de EI de elevado riesgo quirúrgico, los cuales carecen de alternativa terapéutica. Sería adecuado profundizar, a través de nuevos estudios prospectivos y comparativos con la cirugía convencional, en aquellas características y comorbilidades del paciente que puedan comprometer el resultado del procedimiento así como la supervivencia a corto y largo plazo, confirmando o añadiendo otros a los sugeridos más arriba. De este modo, el objetivo sería someter a cada caso concreto al tratamiento más adecuado en función de sus características para lograr los mejores resultados posibles en cuanto a supervivencia y calidad de vida.

## **6. CONCLUSIONES**

Pese a la contraindicación para el uso de TAVI tras EI valvular aórtica, la mayoría de pacientes (81,5%) tratados de este modo sobrevivieron al año en buen estado funcional. Sin embargo, presentaron una alta tasa de sepsis, en particular en procedimientos sobre válvula protésica previa, así como de insuficiencia aórtica ( $\geq$  III grado) residual.

A la luz de estos resultados se sugiere que la TAVI puede ser una alternativa – aunque con riesgo específicos y en pacientes seleccionados – en lesión valvular aórtica residual post-EI cuando la cirugía convencional es descartada.

## 7. BIBIOGRAFÍA

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2369–413.
2. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Sep 1;66(09):728–33.
3. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2070–6.
4. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet Lond Engl*. 2015 Mar 28;385(9974):1219–28.
5. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2018 Aug 22]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384>
6. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Apr;30(4):633–8.
7. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart Br Card Soc*. 2005 May;91(5):571–5.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.
10. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients | NEJM [Internet]. [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1700456>
11. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
12. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk

- Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Mar 16 [cited 2019 Apr 28]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814052>
13. Transcatheter aortic valve implantation: indications [Internet]. [cited 2018 Oct 13]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/transcatheter-aortic-valve-implantation-indications>
14. García-Granja PE, Amat-Santos IJ, Vilacosta I, Olmos C, Gómez I, San Román Calvar JA. Predictors of Sterile Aortic Valve Following Aortic Infective Endocarditis. Preliminary Analysis of Potential Candidates for TAVI. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2018 May 14;
15. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):6–23.
16. Kang D-H, Lee S, Kim Y-J, Kim S-H, Kim D-H, Yun S-C, et al. Long-Term Results of Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis Trial. *Korean Circ J*. 2016 Nov;46(6):846–50.
17. Kolte D, Goldsweig A, Kennedy KF, Abbott JD, Gordon PC, Sellke FW, et al. Comparison of Incidence, Predictors, and Outcomes of Early Infective Endocarditis after Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Am J Cardiol*. 2018 Dec 15;122(12):2112–9.