

Endocarditis infecciosa en adultos: revisión epidemiológica de 57 casos

Autor: Diego Bértola

Tutores: Mariana Lagrutta, Juan Carlos Pendino

Primera cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Objetivo: determinar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes internados con endocarditis infecciosa. **Material y métodos:** se trata de un estudio retrospectivo analítico descriptivo. Se revisaron historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de endocarditis infecciosa (EI) según los criterios de Duke modificados, internados en el Hospital Provincial del Centenario durante los últimos diez años (período 2002-2011). Se determinaron las características demográficas, factores predisponentes, patrones clínicos y bioquímicos, hallazgos ecocardiográficos y localización de la EI, gérmenes causales, así como curso clínico y complicaciones. **Resultados:** se identificaron 51 pacientes ingresados por 57 episodios de EI. La edad promedio fue 49,9 años \pm 16 años. El 76,4% fueron varones, y la relación varón:mujer fue 3,2:1. No se identificó cardiopatía subyacente en el 57,9%, y la proporción de válvulas protésicas fue de 3,6%. Los gérmenes causales más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (42,1%) y *Streptococcus viridans* (29,8%). Los hemocultivos fueron negativos en el 8,8% de los casos. La válvula aórtica estuvo comprometida con mayor frecuencia que la mitral. Se realizó cirugía al 31,6% de los episodios. La estadía promedio fue de 25 días, y la mortalidad durante la misma fue del 31,6%. **Conclusiones:** el perfil epidemiológico es similar al de otros estudios. La incidencia de EI por *Staphylococcus aureus* es alta, probablemente relacionada con procedimientos invasivos previos. La mortalidad hospitalaria es también elevada, haciendo necesarias medidas más agresivas para la prevención, detección precoz y tratamiento de la EI.

Introducción

Pocas enfermedades han despertado un interés tan particular entre los médicos como la endocarditis infecciosa (EI). Esta enfermedad ha sido objeto de numerosas e históricas revisiones, entre las cuales ocupa un destacado sitio la presentada por Sir William Osler en 1885.¹ En ella organizó taxonómicamente los aspectos básicos de la enfermedad, brindando un modelo descriptivo inicial que fue la base de los escritos científicos posteriores.

El diagnóstico de EI ha sido un desafío para el internista desde siempre. Esto posiblemente se deba a lo diverso e inespecífico de sus características clínicas, las cuales han sufrido una notable evolución con el transcurso del tiempo, en particular en las últimas décadas.²⁻⁵ Históricamente la EI era común en pacientes con valvulopatía reumática que desarrollaban bacteriemia adquirida en la comunidad, producida en la mayoría de los casos (60-80%) por *Streptococcus viridans*.⁶ En la actualidad, la situación impresiona ser diferente. Múltiples reportes dan cuenta de cambios evidentes en los perfiles epidemiológicos, clínicos y microbiológicos producidos en los últimos años.

El aumento en la expectativa de vida junto a la disminución de la incidencia de enfermedad valvular reumática en los países desarrollados ha hecho que la edad promedio de los pacientes afectados por EI sea mayor. En forma concordante, las valvulopatías subyacentes encontradas con mayor frecuencia son la aórtica de tipo degenerativa y el prolapso de válvula mitral.⁷ Asimismo, nuevos grupos de riesgo han emergido, entre los que se hallan los adictos a drogas endovenosas, los pacientes con infección por HIV y aquellos que adquieren EI como consecuencia de intervenciones médicas, incluyendo los pacientes portadores de válvulas protésicas, marcapasos y catéteres venosos centrales.⁸⁻¹¹ Además, como el diagnóstico de EI se suele realizar en etapas tempranas de la enfermedad, muchas de las manifestaciones clínicas clásicas no suelen observarse en nuestros días.^{12,13} El uso de drogas por vía endovenosa ha aumentado la afectación de cavidades derechas, con el consecuente compromiso pulmonar secundario, en forma de abscesos, neumonía multilobar y derrames pleurales.¹⁴ También se ha observado un cambio en el perfil de los gérmenes productores de EI. La incidencia de aislamientos de estafilococos (en

especial *S. aureus*) ha aumentado notablemente, en especial en aquellos pacientes con adicción a drogas endovenosas, válvulas protésicas y catéteres endovenosos, grupos en los cuales su incidencia supera la de estreptococos.^{3,7,15}

Es destacable que si bien existen los cambios y tendencias antes mencionados, otros aspectos de la enfermedad se mantienen invariables. La incidencia de la enfermedad permanece estable y similar en distintos países, oscilando entre 1,4-6,2 casos por 100.000 habitantes por año.² La EI es más frecuente en hombres, con una relación 3:2 a 9:1 con respecto a las mujeres, hecho que sigue observándose en distintas series.^{7,16} Otro aspecto que dramáticamente no ha podido ser modificado a pesar de la mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas y terapéuticas es la morbimortalidad de la enfermedad, la cual permanece estable en los últimos 40 años. La mortalidad varía según el germen causal y la presencia de posibles complicaciones, pero los valores globales se mantienen estables en niveles relativamente altos: entre 9,6-26% de los pacientes con EI fallecen fundamentalmente por complicaciones embólicas neurológicas o descompensación hemodinámica.^{17,18}

Si bien en Argentina existen importantes trabajos realizados sobre EI¹⁹⁻²¹, no se dispone de datos locales de nuestra ciudad, y particularmente de nuestro hospital. El objetivo de este trabajo es determinar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, así como la mortalidad intrahospitalaria de la EI en nuestra institución.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con EI que fueron internados en el Hospital Provincial del Centenario entre los años 2002 y 2011 inclusive. Se incluyeron sólo los pacientes mayores de 18 años con EI posible o EI definida según los criterios de Duke modificados²², ya sean ingresados con el diagnóstico de EI o bien diagnosticados de EI durante la internación.

Para tal fin se solicitó al Servicio de Estadística del hospital un listado con los números de historias clínicas de los pacientes internados con el diagnóstico de egreso de EI (código I-330 según el CIE-10) durante ese lapso de tiempo. Además, se consultaron los registros del Servicio de Cardiología, del Servicio de Cirugía Cardiovascular, del Servicio de Terapia Intensiva, del Servicio de Microbiología y del Servicio de Diagnóstico por Imágenes (Sección Ecocardiografía) con la finalidad de evitar el subregistro de casos.

Se identificaron 65 historias clínicas, de las cuales 5 no fueron encontradas en el archivo del hospital, 4 se encontraban incompletas y otras 5 no presentaban diagnóstico de EI definida o posible al egreso. Al estudio ingresaron las historias clínicas de 51 pacientes internados por 57 episodios de endocarditis infecciosa. Utilizando una ficha estandarizada se recogieron los siguientes datos: características demográficas de los pacientes, enfermedades concomitantes, eventos predisponentes, síntomas y signos, tiempo transcurrido al momento del diagnóstico, datos de laboratorio, hallazgos ecocardiográficos, aislamientos microbiológicos, complicaciones, estadía total en el hospital, indicación de cirugía, y mortalidad durante la internación.

Definiciones

Se utilizaron las siguientes:

- 1) Endocarditis: el diagnóstico se realizó según los criterios de Duke revisados y modificados en 2000 por Li y colaboradores.²² Fueron incluidos los casos clasificados como EI definida o posible, y excluidos aquellos con diagnóstico de EI rechazado.
- 2) Endocarditis con cultivos negativos (EICN): fue establecida en aquellos casos con cuadro clínico compatible junto a evidencia ecocardiográfica de lesión valvular, en los que al menos 3 hemocultivos separados fueron negativos, luego de una semana de incubados y subcultivados en medios de cultivo estándares.
- 3) Factores predisponentes. Se consideraron como tales a:
 - a. Enfermedades cardíacas subyacentes: definidas como cardiopatías estructurales previas (valvulopatía reumática, esclerocalcificación valvular aórtica, prolapso de válvula mitral, válvula aórtica bicúspide y otras cardiopatías congénitas, válvula protésica y presencia de marcapaso);
 - b. Enfermedades concomitantes no cardíacas: se incluyeron en esta categoría la infección

- por HIV, la insuficiencia renal crónica (IRC) con o sin requerimiento de hemodiálisis (HD), la diabetes y adicción a drogas por vía parenteral (ADVP);
- c. Eventos potencialmente causantes de bacteriemia: fueron considerados los eventos ocurridos en los 3 meses previos al diagnóstico de EI. Se incluyeron en esta categoría a las infecciones previas (cutáneas, urinarias, odontogénicas o EI previa) y a los procedimientos invasivos (accesos venoso centrales, endoscopías digestivas y urinarias, e intervenciones odontológicas);
- 4) Síntomas y signos:
 - a. Fiebre: elevación de la temperatura corporal axilar por encima de 38°C objetivada por medición con termómetro. No fue considerada la sensación febril.
 - b. Síntomas constitucionales. Fueron definidos como la presencia de 2 o más de los siguientes: pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, hiporexia, mialgias y cefalea.
 - c. Síndrome confusional agudo: alteración de la consciencia, de la orientación, memoria, pensamiento y/o conducta, de inicio agudo y curso fluctuante.
 - d. Déficit focal: déficit neurológico agudo motor o sensitivo originado por una lesión en el sistema nervioso central.
 - 5) Complicaciones. Se evaluó la aparición durante la internación de eventos mórbidos relacionados con la EI:
 - a. Insuficiencia cardíaca: presencia de disnea de reposo con la evidencia de objetiva de falla de bomba cardíaca (tercer ruido, rales crepitantes bilaterales, radiografía de tórax con cardiomegalia e imágenes compatibles con hipertensión venocapilar pulmonar, ecocardiograma con signos de disfunción sistólica);
 - b. Abscesos perivalvulares: evidencia ecocardiográfica de lesiones en el miocardio perivalvular;
 - c. Shock séptico: hipotensión persistente (PAM <60 mmHg) a pesar de una adecuada reanimación con cristaloides o coloides (en ausencia de causa cardiogénica o hipovolémica evidente de shock);
 - d. Insuficiencia renal aguda: elevación abrupta (en menos de 48 horas) de los valores absolutos de creatinina sérica mayor a 0,3 mg/dL por encima de los valores basales, y/o una elevación de los valores de creatinina sérica en un 50 % de los previos, y/ o la presencia de oliguria (menos de 0,5 mL/Kg/hora por más de 6 horas);
 - e. Embolias: eventos isquémicos agudos pulmonares (embolia en arterias pulmonares) o sistémicos (en lecho vascular ocular, renal, mesentérico, esplénico, del sistema nervioso central o de las extremidades).

- 6) Fiebre persistente: presencia de fiebre por más de 7 días luego de iniciado el tratamiento antibiótico.
- 7) Mortalidad hospitalaria: casos de muertes ocurridas durante la internación.

Análisis estadístico

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa SPSS versión 19, realizando el análisis estadístico de frecuencias y porcentajes. Se expresaron los datos como media \pm DS. Además se analizaron las variables cuantitativas utilizando la prueba de t de Student y las cualitativas utilizando la prueba de χ^2 .

Resultados

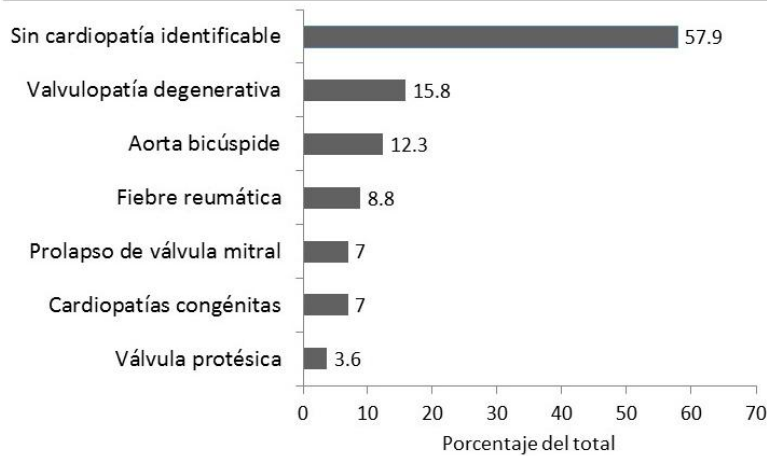
Se seleccionó la información de 57 episodios de endocarditis infecciosa ocurridos en 51 pacientes. De ellos, 55 casos (96,5%) fueron de válvula nativa y 2 de ellos (3,5%) de válvula protésica. El diagnóstico fue confirmado por hallazgos anatomopatológicos en una oportunidad, mientras que en el resto de los casos fue realizado utilizando criterios clínicos: 51 episodios (89%) fueron clasificados como EI definida y 5 episodios (8,8%) como EI posible.

Características demográficas y factores predisponentes

De los 51 pacientes incluidos, 39 fueron varones (76,4%), siendo la relación varón:mujer de 3,2:1. La edad promedio de los pacientes fue $49,9 \pm 16$ años. Se registró al menos algún factor predisponente en el 84,2% de los casos.

Existió el antecedente de cardiopatía previa en 24 episodios (42,1%), de los cuales nueve (15,8%) fueron valvulopatía aórtica degenerativa, siete (12,3%) válvula aórtica bicúspide, cuatro (7%) prolapso de válvula mitral, cinco (8,8%) fiebre reumática y cuatro (7%) otras cardiopatías congénitas: comunicación interauricular con insuficiencia aórtica, comunicación interventricular, estenosis aórtica y un caso de tetralogía de Fallot incompleta. Estos datos se hallan resumidos en la figura 1.

Figura 1. Distribución de las cardiopatías subyacentes en 57 episodios de EI



Las enfermedades concomitantes no cardíacas más frecuentemente encontradas fueron IRC (33,3%) y diabetes mellitus (17,5%). El 63,1% de los pacientes con IRC (es decir el 21,1% del total) se encontraban en tratamiento hemodialítico. Sólo el 3,5% de los pacientes fue ADVP o tuvo serología positiva para HIV.

Se pudo identificar un evento potencialmente causante de bacteriemia en el 52,6% de los casos. En 19 (33,3%) de los episodios de EI existió el antecedente de algún procedimiento invasivo realizado en los 3 meses previos, el cual fue la colocación de un acceso venoso central o catéter de hemodiálisis en el 31,2% de los casos (es decir, en el 94,8% de todas las instrumentaciones invasivas). Sólo en el 3,6% de los casos pudo observarse el antecedente de una endoscopia digestiva o urinaria, o una intervención odontológica. El resto de los eventos predisponentes asociados a bacteriemia fueron infecciones previas. Ocho pacientes tuvieron el antecedente de EI (14%), mientras que en otros pudo constatar la presencia de infecciones cutáneas (10,5%), dentales (5,3%) o urinarias (1,8%) con relativa frecuencia.

Características clínicas y bioquímicas.

El tiempo promedio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue 18 días (rango intercuartilo 25%-75% de 8-18 días).

Los síntomas más frecuentes durante a evaluación inicial fueron: fiebre (93%),

fatiga (61,4%), escalofríos (49,1%), mialgias (35,1%), disnea (35,1%), pérdida de peso (24,6%), anorexia (24,6%), sudoración nocturna (24,6%), tos (17,5%), artralgias (17,5%) y cefalea (8,8%). En conjunto, presentaron síntomas constitucionales el 66,7% de los pacientes.

El signo más frecuentemente encontrado fue un soplo sistólico (87,7%). El compromiso neurológico estuvo presente en 22 episodios (38,6%), bajo la forma de síndrome confusional agudo (68,1%) o de déficit neurológico focal (31,9%). Otros hallazgos fueron hepatomegalia (31,6%), esplenomegalia (17,5%), petequias (12,3%) y hemorragias subungueales (5,3%). Se observaron manifestaciones inmunológicas en 1 paciente (1,8%) que presentó nódulos de Osler.

Los síntomas y signos que motivaron la consulta con mayor frecuencia fueron: fiebre (68,4%), síndrome confusional agudo (14%) y disnea (12,3%).

El recuento promedio de leucocitos fue 12.500 cel/mm³, observándose que sólo un 19,3% tuvo leucocitosis mayor a 15.000 cel/mm³. La velocidad de eritrosedimentación promedio fue 93 mm/1^ohora, mientras que el 85,1% de los pacientes tuvo valores por encima de 50 mm/1^ohora. En 9 de 10 pacientes a los cuales se les solicitó determinación de proteína C reactiva se encontraron valores elevados (promedio 37,7 mg/dL).

Hallazgos ecocardiográficos y localización de la EI.

Fue realizado ecocardiograma en todos los casos. En veintisiete casos (47,4%) se trató de ecocardiogramas transtorácicos, en veintiuno (36,8%) fue transesofágico, y en los restantes nueve episodios (15,8%) se utilizaron ambos procedimientos.

La tabla 1 esquematiza resume la distribución de la localización valvular encontrada. Las válvulas izquierdas fueron afectadas con mayor frecuencia que las derechas. La válvula aórtica fue involucrada en el 49,1% de los casos, mientras que la válvula mitral en el 35,1%. En un 8,8% de

los episodios ambas válvulas izquierdas estuvieron afectadas en forma sincrónica. Cuatro casos correspondieron a EI de válvula tricúspide (7%), y ninguno a EI de válvula pulmonar. Solamente dos ocurrieron en válvulas protésicas mecánicas (una de ellas aórtica y la otra mitral).

Los hallazgos ecocardiográficos indicadores de compromiso endocárdico hallados fueron vegetaciones (91,2%), regurgitación valvular (49,1%), abscesos perivalvulares (5,3%), ruptura tendinosa (1,8%) y dehiscencia de válvula protésica (3,5%, 2/2).

Tabla 1. Localización de 57 episodios de EI en 51 pacientes adultos

	n	%
Válvula nativa	55	96,4
Cavidades izquierdas		
Aórtica	27	49,1
Mitral	19	34,5
Aortica y mitral	5	9
Cavidades derechas		
Tricúspide	4	7,4
Pulmonar	0	0
Válvula protésica	2	3,6
Aórtica	1	1,8
Mitral	1	1,8

Características microbiológicas.

Fueron identificados gérmenes en hemocultivos en 52 episodios (91,2%) de EI, los restantes (8,8%) fueron clasificados como EICN. De estos cinco pacientes, cuatro refirieron haber recibido antibióticos durante los días previos a la consulta. Todos los cultivos positivos fueron monomicrobianos.

La distribución de los distintos gérmenes causales aislados se muestra en la tabla 2. La mayor proporción de EI estuvo causada por *Staphylococcus aureus* (42,1%) y *Streptococcus viridans* (29,8%). El 62,5% de las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a meticilina.

Tabla 2. Distribución de los gérmenes causales de 57 casos de EI en adultos

Germen	n	% del total
Ningún germen identificado	5	8,8
Estafilococos	26	45,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	42,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3,6
Estreptococos	18	31,6
<i>Streptococcus viridans</i>	17	29,8
<i>Streptococcus bovis</i>	1	1,8
Enterococos	5	8,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	7
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,8
Bacilos Gram negativos	2	3,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,8
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,8
HACEK	0	0
Hongos	1	1,8
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1,8

Curso clínico y complicaciones.

En el 73,7% de los casos se observaron complicaciones durante la internación. Las más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca aguda (38,6%), episodios embólicos (28,1%), insuficiencia renal aguda (21,1%), shock séptico (17,5%) y abscesos perivalvulares (5,3%).

De los 16 episodios de embolias, nueve (56,2%) fueron a sistema nervioso central, causando en todos los casos déficit neurológico focal. Los restantes episodios involucraron: miembros inferiores (dos casos), bazo (dos casos) y circulación pulmonar (un caso). En dos casos, los territorios embolizados fueron múltiples (cerebral y extremidades).

Se observó fiebre persistente en 5 pacientes (8,8%), en 4 de los cuales se confirmaron abscesos perivalvulares.

La duración promedio de la internación fue de 25 días (rango 3-62 días). Durante el

período de internación, fue indicado tratamiento quirúrgico en 18 oportunidades (31,6% de todos los episodios). Las complicaciones que motivaron la indicación de cirugía fueron insuficiencia cardíaca (72,3%), presencia de abscesos perivalvulares (16,7%), El micótica (5,6%) y eventos embólicos mayores (5,6%).

La mortalidad intrahospitalaria total fue de 31,6%. Se observó una tendencia al aumento de la mortalidad en aquellos pacientes que presentaban al menos una de la siguientes condiciones: diabetes, IRC/hemodiálisis o El por *Staphylococcus aureus*, respecto de aquellos que no presentaban ninguna de ellas (43% versus 21%), si bien esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p=0,092$). De los 18 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, fallecieron 9 (50%).

Los resultados más relevantes se encuentran resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los resultados encontrados en la revisión epidemiológica de 57 casos de El en adultos.

N	57
Edad promedio (años)	49,9
Relación varón:mujer	3,2:1
Cardiopatía previa (%)	42,1
Válvula protésica (%)	3,6
IRC en hemodiálisis (%)	21,1
Diabetes (%)	17,5
Hemocultivos negativos (%)	8,8
Estafilococos (%)	45,7
Estreptococos (%)	31,6
Enterococos (%)	8,8
Tratamiento quirúrgico (%)	31,6
Estadía hospitalaria (días promedio)	25
Mortalidad hospitalaria (%)	31,6

Discusión

A pesar de tratarse de una muestra pequeña, éste es el primer trabajo descriptivo de El en el Hospital Provincial del Centenario (un hospital de tercer nivel

con 100 camas), y permite realizar varias observaciones de interés.

La edad media de los pacientes diagnóstico de El fue $49,9 \pm 16$ años. Anteriormente era común diagnosticar El en personas más jóvenes, pero esta cifra se

encuentra en relación con la expectativa de vida en Argentina y con la baja incidencia de valvulopatía reumática. Además, es necesario remarcar que se incluyeron pocos pacientes con ADVP, los cuales usualmente son jóvenes. Todo esto hace que la edad promedio de los pacientes con EI sea cada vez mayor en nuestro país, experiencia similar a la de otros países como Francia y EEUU.^{20,23,24} Los hombres continúan siendo afectados más que las mujeres, lo cual también coincide con otros estudios extranjeros y nacionales.^{7,16,20}

La mayoría de los pacientes (96,5%) tuvo EI de válvula nativa. La baja frecuencia de EI de válvula protésica se puede explicar teniendo en cuenta la ausencia de intervenciones de recambio valvular que existió en nuestro hospital durante los años de internación de los pacientes evaluados. El riesgo de EI en pacientes sometidos a recambio valvular es del 1-4 % durante el primer año posterior a la cirugía, y luego del 1% en los años subsiguientes. Es por ello que la incidencia en las distintas series es variable en relación a la cantidad de recambios valvulares realizados. El estudio EIRA-2 encontró que de 390 EI definidas en Argentina en 2001-2002, un 15,9% correspondieron a válvula protésica.²⁰

Los pacientes con cardiopatía preexistente fueron en 42,1% del total, observándose que la proporción de pacientes con antecedente de FR fue baja (8,8%). Las patologías más frecuentes fueron la valvulopatía aórtica degenerativa, la válvula aórtica bicúspide y el prolapso de válvula mitral, hallazgos similares a los de países desarrollados.^{7,20,25} Estos factores además inciden seguramente en la edad de presentación de la patología.

Los eventos de riesgo para bacteriemia fueron evidentes en el 52,6% de los episodios, fundamentalmente la colocación de accesos venosos centrales y catéteres de hemodiálisis (31,2% del total). Ambos procedimientos son conocidos factores de riesgo de EI nosocomial y EI asociada a cuidados de salud.^{10,11,26,27} La proporción de estos pacientes en muestras heterogéneas de EI es variable, dependiendo del nivel de complejidad del centro analizado, aunque en general mayor al 20%.^{7,20,28} La alta frecuencia de estos eventos en nuestra serie se explican teniendo en cuenta dos

factores: la complejidad de las prácticas médicas que se realizan en el hospital y, por otra parte, la presencia de un Servicio de Nefrología y Hemodiálisis de brinda tratamiento a toda la población de la ciudad de Rosario y área de influencia sin cobertura privada de salud.

Un 14% tuvo el antecedente de EI previa, factor de riesgo identificado en otros trabajos (el riesgo de recurrencia reportado es del 4,5% de los pacientes que sobreviven el primer episodio).^{20,29} Otras comorbilidades que se vieron asociadas frecuentemente fueron IRC (33%) y diabetes mellitus (17,5%). Solamente en el 15,8% de los casos no se pudo encontrar algún factor predisponente.

El tiempo promedio entre el diagnóstico y el comienzo de los síntomas fue de 18 días, un dato acorde con lo publicado actualmente, pero notoriamente menor al lapso de tiempo que se empleaba hace décadas.²⁰ La presentación clínica más frecuente fue fiebre (93%), soplo cardíaco (87%) y síntomas constitucionales (66,7%). La tríada clásica (fiebre, soplo nuevo y esplenomegalia) en cambio, sólo se observó en menos del 20% de los casos.

Se observó compromiso neurológico en el 38,6% de los episodios, fundamentalmente bajo la forma de síndrome confusional agudo. No obstante, una tercera parte de esos pacientes con afectación del sistema nervioso central sufrió un déficit neurológico secundario a embolia. Ambos datos son similares a los de distintas series, que informan una incidencia de hasta el 35% y relacionan estos eventos con alta mortalidad.^{20,30,31}

Las distintas lesiones cutáneo-mucosas (o estigmas periféricos) relacionadas a EI varían en especificidad y frecuencia. Las más frecuentes son las petequias, que son muy inespecíficas, siendo seguidas en frecuencia por las hemorragias "en astillas" subungueales, que tampoco son patognomónicas de EI. Las lesiones de Janeway, manchas de Roth y nódulos de Osler si bien son más específicos, también son cada vez más infrecuentes, posiblemente en relación a que el diagnóstico se realiza en etapas más tempranas de la enfermedad.^{13,15} En nuestra serie, los hallazgos más frecuentes fueron petequias (12,3%) y hemorragias

subungueales (5,3%). No se registraron lesiones de Janeway ni manchas de Roth. En solamente un caso (El subaguda) se constató la presencia de nódulos de Osler.

Se sabe que las alteraciones de laboratorio en los pacientes con EI son muy inespecíficas. En nuestro trabajo, pocos pacientes (19,3%) presentaron leucocitosis mayor a 15.000 cel/mm³, mientras que la mayoría (85,1%) tuvo valores elevados de VES, mayores a 50mm/1°hora.

Con respecto al uso de la ecocardiografía, las recomendaciones diagnósticas actuales sugieren realizar inicialmente un estudio por vía transtorácica, excepto en casos de válvulas protésicas, en casos definidos como "El posibles" por criterios clínicos, y en casos de sospecha de EI complicada (por ejemplo, por abscesos perivalvulares), en los que se sugiere realizar inicialmente ETE.²² Otros autores también incluyen entre estas excepciones a los pacientes con anomalías valvulares conocidas y a aquellos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.³² Como regla general, puede decirse que la utilidad del ETT es costo-efectiva cuando la probabilidad de EI es baja, circunstancia en la que un estudio normal permite excluir con relativa seguridad el diagnóstico. En los casos de alta sospecha de EI, el ETE es más costo-efectivo, ya que un ETT normal inicial seguramente irá seguido de la realización de un ETE.³³ En lo que a nuestro estudio respecta, todos los pacientes fueron evaluados mediante ecocardiografía: en el 47,4% se trató ETT, en el 36,8% fue ETE, y en el 15,8% restante se utilizaron ambos estudios. No siempre fue posible confirmar el criterio con que se solicitó uno u otro procedimiento.

Existe numerosa evidencia que demuestra que actualmente la válvula aórtica ha desplazado a la mitral como sitio principal de afectación,^{4,5,7,20,34,35} y los datos obtenidos en esta revisión también dan cuenta de ello: la válvula más frecuentemente afectada fue la aórtica, seguida en frecuencia por la mitral y tricúspide. Este fenómeno también parece encontrar explicación en la menor incidencia de fiebre reumática y en el aumento de la expectativa de vida en la población de los países desarrollados.

Otra tendencia observada en nuestro estudio, al igual que en otros,^{20,36,37} fue la notable proporción de EI causadas por estafilococos, especialmente *Staphylococcus aureus* (42,1%). En nuestra serie, fueron la causa más prevalente. Este hecho no puede atribuirse a las proporciones de EI de válvula protésica o a las EI en ADVP, ya que ambas fueron muy bajas. No obstante, es muy relevante el antecedente de procedimientos médicos invasivos (accesos venosos centrales y catéteres de hemodiálisis), factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de bacteriemia por estafilococos.³⁸ Este hecho también puede explicar la alta prevalencia (más del 60%) de cepas resistentes a meticilina.

Ningún aislamiento correspondió a gérmenes del grupo HACEK (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycetecomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), el cual da cuenta de aproximadamente el 2-5% de las EI.^{7,20} Estos gérmenes fueron considerados tradicionalmente como la causa más frecuente de EICN, recomendándose para aumentar el rédito diagnóstico extender el cultivo por 10 a 14 días (cosa que en nuestro hospital no se realiza en forma rutinaria). Sin embargo, estudios actuales sugieren que estos gérmenes pueden ser fácilmente detectados en medios de cultivo estándares si son incubados por al menos 5 días.^{39,40} Probablemente el pequeño tamaño de la muestra explique la ausencia de estos gérmenes.

La ausencia de aislamiento de gérmenes en hemocultivos responde en general a tres causas principales: uso previo de antibióticos, infección por gérmenes atípicos bacterianos (*Bartonella spp*, *Brucella spp*, *Coxiella spp*, etc.) u hongos, y técnicas microbiológicas inapropiadas. Es por ello que la incidencia de EICN es variable en distintos países, de acuerdo con el nivel de desarrollo. Trabajos realizados en países como Francia y Reino Unido han informado cifras que alcanzan un 12 a 14%,^{41,42} mientras que el estudio EIRA-2 informó el 10,2% de EICN en Argentina.²⁰ El porcentaje encontrado en nuestro estudio fue del 8,8%, cifra comparable con esta última. En la mayoría (80%) de estos pacientes se registró tratamiento antibiótico previo.

En casi el 75% de los episodios se encontraron complicaciones, fundamentalmente insuficiencia cardíaca aguda, episodios embólicos, insuficiencia renal aguda, shock séptico y abscesos perivalvulares. Con respecto a la insuficiencia cardíaca, se ha informado en otras series una incidencia cercana al 32-67%^{7,20,34}, por lo que continúa siendo la complicación, la indicación de cirugía y la causa de muerte por EI más frecuente. En nuestro estudio su incidencia alcanzó el 38,6%. Otra complicación frecuente son los fenómenos embólicos, que pueden producirse a pesar de instaurado un régimen terapéutico adecuado (no obstante el riesgo se reduce notoriamente con el transcurrir de los días luego de iniciado el mismo).⁴³ Si bien es probable que se produzcan pequeños fenómenos embólicos clínicamente silentes en la mayoría de los casos de EI, las embolias clínicamente reconocibles han sido reportadas en un 13-44% de los episodios.^{44,45} En este trabajo, pudieron identificarse embolias en el 28,1% de los casos analizados, la mayoría de ellas a sistema nervioso central y a extremidades.

El tiempo de estadía hospitalaria motivado por un cuadro EI suele ser prolongado y muchas veces requiere intervenciones de complejidad, con un fuerte impacto en costos en el sistema de salud. El tiempo de internación promedio encontrado en nuestro hospital fue de 25 días, similar a lo informado como dato promedio para Argentina.²⁰ Otro estudio realizado por Hoen et al³⁶ en Francia reveló una estadía promedio mayor, de 47 días. Muchos de los pacientes del estudio (21,1%) realizaban sesiones trisemanales de hemodiálisis, lo cual permitía administrar los antibióticos durante las mismas, sin necesidad de internación. Esta situación contribuyó probablemente a acortar el tiempo promedio de estadía hospitalaria.

Durante las últimas décadas, el recambio valvular se ha convertido en una opción terapéutica cada vez más común en el manejo de ciertas complicaciones de la EI. Al mismo tiempo, algunos reportes indican una reducción de la mortalidad por EI atribuible a la combinación de la terapia antibiótica junto a una intervención quirúrgica oportuna.⁴⁶⁻⁴⁸ A pesar de que

otros estudios no han podido reproducir tal experiencia,⁴⁹ puede apreciarse que las indicaciones de cirugía de recambio valvular en los países desarrollados se expanden con el correr de los años. Mientras que en Francia y EEUU se indican recambios valvulares en aproximadamente el 50% de las EI, en Argentina esta cifra alcanza el 26,2%.^{13,20,36} En el grupo de pacientes aquí analizado se indicó tratamiento quirúrgico en el 31,6% de los episodios, motivado en la mayor parte de los casos (72,3%) por el desarrollo de insuficiencia cardíaca. De los pacientes intervenidos falleció el 50%, si bien el escaso número de pacientes impide evaluar con certeza el impacto de la cirugía en la evolución global de la enfermedad.

La mortalidad intrahospitalaria fue de 31,6%, cifra más elevada que lo publicado por otros autores extranjeros, comprendida entre 16 y 23%.^{16-18,36} En Argentina, el estudio EIRA-2 evaluó 390 casos de EI definida en adultos, y encontró una mortalidad intrahospitalaria de 24,6%. Las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de estos pacientes provenientes de 16 provincias argentinas evaluados durante 2001-2002 fueron similares a las de nuestra muestra en términos generales. Si bien la causa más frecuente de EI en este estudio también fueron los estafilococos, la cifra de pacientes con IRC fue de 13,6%, y solamente un 7% del total recibían tratamiento hemodialítico.²⁰

Numerosos estudios han identificado factores predictores de alta mortalidad, entre los que se encuentran la infección por *S. aureus*, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca previa, eventos embólicos, abscesos perivalvulares, bacteriemia persistente, alteraciones del estado mental, hemodiálisis, etc.^{16,18,50} En nuestro estudio se observó una mortalidad cercana al doble (43 vs 21%) en los pacientes que presentaban al menos uno de los siguientes factores de riesgo: diabetes, IRC/hemodiálisis o EI por *Staphylococcus aureus*, si bien este dato no alcanzó significancia estadística, probablemente por el bajo número de pacientes incluidos. La elevada proporción de casos con estos factores claramente identificados como predictores de alta mortalidad podrían

explicar en parte los datos obtenidos. Mientras que en el estudio EIRA-2, por ejemplo, el grupo de pacientes en tratamiento hemodialítico alcanzó solamente el 7% del total,²⁰ en nuestra serie la proporción fue del 21,1% (de esos 12 pacientes, fallecieron seis).

Teniendo en cuenta los trabajos que hablan sobre la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico realizado oportunamente, la tasa de cirugías relativamente baja quizás podría contribuir a esta cifra de mortalidad elevada. En forma concomitante, es importante también considerar el momento de la indicación ("timing") de las cirugías, ya que las intervenciones realizadas fuera de la ventana de tiempo ideal pueden ser menos efectivas, en términos de mortalidad intrahospitalaria posoperatoria. Lamentablemente, resulta imposible con los datos existentes concluir con certeza sobre estas posibles eventualidades.

Limitaciones

Sin duda la principal limitación del trabajo es el escaso número de episodios incluidos, lo cual solamente permite realizar un análisis descriptivo. Es posible que exista subregistro, ya que si bien se desconoce la prevalencia de la enfermedad en la ciudad de Rosario, parece razonable suponer un mayor número de casos de EI internados en el hospital por año. Otra limitación es la compartida por todos los estudios retrospectivos, en los cuales los registros originales no están sistematizados y la recolección de la información esta expuesta a sesgos del observador. Por último, en el estudio se encuentra incluida una escasa proporción de EI de válvula protésica, lo cual es también constituye otro punto débil, ya que este tipo de endocarditis ocupa un lugar habitualmente más significativo en otras series.

Conclusiones

A pesar de sus limitaciones, el presente trabajo es el primer reporte realizado sobre EI en el Hospital Provincial del Centenario, y permite delinear las características básicas de la enfermedad. Si bien la mayoría los datos encontrados fueron

congruentes con los informados en otros trabajos más importantes, a través de su análisis fue posible identificar algunas particularidades propias del lugar de realización, como la alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* (relacionada seguramente con los procedimientos invasivos previos) y de pacientes con IRC/HD, así como la proporción menor de cirugías realizadas en relación a países más desarrollados. La presencia de una alta mortalidad hospitalaria además, resalta la necesidad de implementar medidas más agresivas para una adecuada prevención, detección precoz y tratamiento de la EI.

Referencias

1. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J. 1885 March 7; 1(1262):467-470.
2. Tleyjeh I, Abdel-Lati A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest 2007;132:1025-1035.
3. Cecchi E, Forno D, Imazio M, et al. New trends in the epidemiological and clinical features of infective endocarditis: results of a multicenter prospective study. Ital Heart J. 2004 Apr;5(4):249-56.
4. Prendergast B. The changing face of infective endocarditis. Heart 2006;92:879-885.
5. Hill E, Herijgers P, Herregods M, Peetermans W. Evolving trends in infective endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2006 Jan;12(1):5-12.
6. Rabinovich S, Evans J, Smith IM, January LE. A long-term view of bacterial endocarditis: 337 cases 1924 to 1963. Ann Intern Med 1965; 63: 185-98.
7. Murdoch D, Corey G, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009 Mar 9;169(5):463-73.
8. Frontera J, Gradon J. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. Clin Infect Dis 2000; 30: 374-9.
9. Miró J, del Rio A, Mestres C. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 273-95.
10. Ben Ami R, Giladi M, Carmeli Y, et al. Hospital-acquired infective endocarditis: Should the definition be broadened? Clin Infect Dis 2004; 38: 843-50.
11. Haddad S, Arabi Y, Memish Z, Al Shimemeri A. Nosocomial infective endocarditis in critically ill patients: a report of three cases and review of the literature. Int J Infect Dis 2004; 8: 210-6.

12. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J*. 1988 Jan;9(1):43-53.
13. Beynon R, Bahl V, Prendergast B. Infective endocarditis. *BMJ*. 2006 Aug 12;333(7563):334-9.
14. Corti M, Palmieri O, Villafañe M, Trione N. Evaluation of 61 episodes of infective endocarditis in intravenous drug abusers and human immunodeficiency type-1 virus infection. *Rev Argent Microbiol*. 2004 Apr-Jun;36(2):85-7.
15. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1318-30.
16. Hill E, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28(2):196-203.
17. Wallace S, Walton B, Kharbada R, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88(1):53-60.
18. Chu V, Cabell C, Benjamin D, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109(14):1745-9.
19. Casabé J, Pellegrini C, Hershson A, et al. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados Generales. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Supl V): 9-19
20. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé J, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: A national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA 2) Study. *Am Heart J* 2006; 151: 545-52.
21. Yorio M, Escudero Milian A, Cámara L. Endocarditis Infecciosa. Revisión Sistemática de 20 años de presentaciones en la Sociedad Argentina de Medicina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2008;65(4):123-31.
22. Li J, Sexton D, Mick , et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
23. Cabell H, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis: early lessons from the Investigational Collaboration on Endocarditis Investigation. *Infect Dis Clin North Am* 2002;255- 72.
24. Delahaye F, Goul V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France 1991: a one year survey. *Eur Heart J* 1995;16:394- 401.
25. McKinsey D, Ratts T, Bisno A. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med*. 1987;82(4):681.
26. Robinson D, Fowler V, Sexton D, et al. Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(4):521.
27. Nucifora G, Badano L, Viale P, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2307.
28. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest*. 2005;128(2):772.
29. Tornos M, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1992;117(7):567.
30. Jones H, Siekert R. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain*. 1989;112 (Pt 5):1295.
31. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006;37(8):2094.
32. Fowler V, Li J, Corey G, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1072.
33. Heidenreich P, Masoudi F, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effective analysis. *Am J Med* 1999;107:198-208.
34. Pelletier L, Petersdorf R. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals. 1963-1972. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:287-313.
35. Sandre K, Shafran S. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis*. 1996;22:276-286
36. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
37. Cabell C, Jollis J, Peterson G, et al. Changing patients characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-4.
38. Jensen A, Wachmann C, Poulsen K, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 1999;159(13):1437.
39. Baron E, Scott J, Tompkins L. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1677
40. Petti C, Bhally H, Weinstein M, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):25
41. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis*. 1995;20(3):501.
42. Lamas C, Eykyn S. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003;89(3):258.
43. Dickerman S, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007;154(6):1086.
44. Steckelberg J, Murphy J, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of

- echocardiography. *Ann Intern Med.* 1991;114(8):635.
45. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol.* 1997;80(8):1030.
 46. Vikram H, Buenconsejo J, Hasbun R, et al. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 2003;290(24):3207.
 47. Durack DT. Evaluating and optimizing outcomes of surgery for endocarditis. *JAMA* 2003; 290:3250
 48. Cabell C, Abrutyn E, Fowler V, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J.* 2005;150(5):1092.
 49. Tleyjeh I, Ghomrawi H, Steckelberg J, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation.* 2007;115(13):1721.
 50. Shroff GR, Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Long-term survival of dialysis patients with bacterial endocarditis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1077-82