

## Predictores de mortalidad intrahospitalaria de la endocarditis infecciosa en la República Argentina: resultados del EIRA-II

JUAN C. MODENESI<sup>1</sup>, ERNESTO R. FERREIRÓS\*, SANDRA SWIESZKOWSKI, FRANCISCO M. NACINOVICH, CLAUDIA CORTÉS, HERNÁN COHEN ARAZI, LUCÍA KAZELIAN, SERGIO VARINI\*, MARIO CIRUZZI†, JOSÉ HORACIO CASABÉ\*, en representación de los Investigadores del estudio EIRA-II, del Área de Investigación y del Consejo de Cardiología Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología

### RESUMEN

#### Objetivo

Determinar la mortalidad hospitalaria y los marcadores clínicos relacionados con la mortalidad de la endocarditis infecciosa (EI) en la República Argentina.

#### Métodos

Registro prospectivo, multicéntrico (82 centros de 16 provincias de la Argentina) de EI definidas o posibles según los criterios Duke, entre junio de 2001 y noviembre de 2002.

#### Resultados

Se evaluaron 470 episodios de EI en 452 pacientes (edad media: 58,1 ± 17,6 años; sexo masculino 69,7%; EI definida 83% y posible 17%). Bacteriología: *Staphylococcus* 38% (*S. aureus* 30%, *Staphylococcus coagulasa* negativo 8%), *Streptococcus* 39,4% (*S. viridans* 36,8%), *Enterococcus* 10,8%, HACEK 6,6%, hemocultivos negativos 17,7%. Existía cardiopatía subyacente en el 66,4% y EI de válvula protésica en el 19,2%. Se indicó tratamiento quirúrgico en el 33,3% de los pacientes. La mortalidad fue del 24,3%. En el análisis de regresión logística fueron predictores independientes de mortalidad: edad > 65 años (OR 2,1; IC 95%, 1,1-3,96; p = 0,024); insuficiencia cardíaca en la evolución (OR 5,9; IC 95%, 3,1-10,9; p < 0,001), shock séptico (OR 25,1; IC 95%, 9,9-62,5; p < 0,001), insuficiencia hepática (OR 12,2; IC 95%, 1,9-76,9; p = 0,008); hipertermia persistente (OR 2,3; IC 95%, 1,2-4; p = 0,014); la alteración del estado de conciencia y el accidente cerebrovascular presentaron fuertes tendencias sin significación estadística.

#### Conclusiones

La mortalidad de la EI en la Argentina es alta. Variables de determinación sencilla constituyen marcadores asociados en forma independiente con mayor mortalidad, cuyo empleo para identificar pacientes de alto riesgo puede resultar de utilidad para guiar la toma de decisiones. REV ARGENT CARDIOL 2005;73:283-290.

Recibido: 10/2004  
Aceptado: 04/2005  
Dirección para separatas:  
Ernesto Ferreirós, Área de Investigación y Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica "Dr. Tiburcio Padilla", Sociedad Argentina de Cardiología, Azcuénaga 980 - (CP 1115) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina  
E-mail: investigación@sac.org.ar  
Tel. 4961-6027 (extensión 34)  
Fax: 4963-8741

### Palabras clave

> Endocarditis - Mortalidad - Pronóstico

### INTRODUCCIÓN

En la era preantibiótica, la endocarditis infecciosa (EI) era una enfermedad invariablemente fatal. Dos hechos revolucionarios modificaron este panorama: la aparición de la penicilina a principios de la década de 1940, que permitió alcanzar hacia 1950 una mortalidad cercana al 30%, y en la década de los sesenta, la cirugía cardíaca que contribuyó, aunque no en la misma medida, a reducirla aún más, especialmente en las formas complicadas. (1)

Los avances recientes en el diagnóstico y el tratamiento de esta afección no se han acompañado de una

reducción significativa en la mortalidad hospitalaria, que sigue siendo elevada, de entre el 16% y el 29%. (2-5) Por esta razón, uno de los desafíos actuales en el manejo de la EI está dirigido a la identificación temprana de grupos de alto riesgo, con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

El propósito del presente estudio es determinar los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria de la EI en un grupo de pacientes incluidos en el estudio multicéntrico llevado a cabo en la República Argentina en el período 2001-2002 (Endocarditis Infecciosa en la República Argentina: EIRA-II).

Trabajo elegido para optar al Premio "Fundación Dr. Pedro Cossio" al mejor trabajo en investigación clínica del XXXI Congreso Argentino de Cardiología

\* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

‡ Fallecido

*Fallet*

## MÉTODOS

El Segundo Estudio Nacional sobre Endocarditis Infecciosa en la República Argentina (EIRA-2) fue un estudio multicéntrico y prospectivo organizado en forma conjunta por el Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica y el Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología. Participaron 82 centros médicos en representación de 16 provincias del país y se relevaron 470 episodios de EI entre junio de 2001 y noviembre de 2002.

### Criterio de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EI definida o posible según los criterios de Duke. (6)

### Criterio de exclusión

Diagnóstico de EI rechazado de acuerdo con los criterios de Duke. (6)

### Definiciones

#### Objetivo primario

Determinar la mortalidad total y los predictores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ingresados en el estudio EIRA-II (los resultados principales del EIRA-II se presentaron en la sesión de Trabajos Multicéntricos Nacionales del XXX Congreso Argentino de Cardiología 2003).

#### Eventos analizados

Los eventos analizados fueron:

1. Evento predisponente: todo procedimiento potencialmente productor de bacteriemia, efectuado al menos tres meses antes del diagnóstico de EI.
2. Localización de la EI: se clasificó de acuerdo con los hallazgos anatómicos y/o con los hallazgos del ecocardiograma.
3. Hipertermia persistente: temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  persistente o intermitente luego de recibir 1 semana de tratamiento ATB adecuado.
4. Insuficiencia cardíaca (ICC): se clasificó la presencia de ICC de acuerdo con la NYHA.
5. Cirugía cardiovascular: se registraron los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, el tipo de cirugía realizada y la evolución posquirúrgica.
6. Mortalidad operatoria: se consideró como tal a todo fallecimiento por cualquier causa ocurrido durante el acto quirúrgico o hasta 30 días posteriores a él en caso de que el paciente hubiera sido dado de alta, o en cualquier plazo en caso de que el enfermo hubiera permanecido hospitalizado.

#### Análisis de los resultados

Las variables discretas están expresadas como porcentajes. Las variables continuas están expresadas como media  $\pm$  desvío estándar para las variables de distribución gaussiana, y como mediana con rango intercuartil 25%-75% para las variables de distribución no gaussiana salvo especificación expresa. Las comparaciones estadísticas de las variables discretas se realizaron con la prueba de  $\chi^2$  con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron mediante la prueba de la  $t$  de Student para datos no apareados o el Wilcoxon rank sum test según correspondiera. Se construyeron tablas de contingencia para la predicción de la evolución intrahospitalaria y se determinaron para cada categoría su odds ratio y sus intervalos de confianza del 95% correspondientes. El análisis de la existencia de asociaciones independientes entre las distintas variables involucradas

## ABREVIATURAS

|      |  |
|------|--|
| EI   | Endocarditis infecciosa                      |
| ICC  | Insuficiencia cardíaca                       |
| ATB  | Antibiótico                                  |
| ETT  | Ecocardiograma transtorácico                 |
| ETE  | Ecocardiograma transesofágico                |
| SRIS | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica |
| FMO  | Falla multiorgánica                          |

y los puntos finales (mortalidad) se efectuó por medio de análisis de regresión logística múltiple. Para su evaluación en los diferentes modelos de regresión se ingresaron las variables de significación estadística univariada y/o de reconocido valor clínico. Todas las comparaciones estadísticas fueron a dos colas y valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

### a. Características generales

Se incluyeron 470 episodios de EI en 452 pacientes. La edad media fue de  $58,1 \pm 17,6$  años y 315 pacientes eran de sexo masculino (69,7%). De los 470 episodios 390 (83%) correspondieron a EI definida y 80 (17%) EI posible.

En 152 pacientes (66,4%) había cardiopatía subyacente previa conocida (Figura 1). La diabetes (14,3%), la insuficiencia renal crónica (14,0%) y la enfermedad dental (14,3%) fueron las patologías subyacentes más comunes.

En 254 pacientes (54%) se encontró algún evento predisponente previo, entre los cuales la realización de algún procedimiento invasivo (25,7%) fue la situación clínica vinculada con más frecuencia a la EI (gemotourinario 10,6%, gastrointestinal 7,7% y odontológico 5,5%). El 51% de los pacientes (11,3%) tenían antecedentes de EI previa.

### b. Características clínicas y de laboratorio

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue en promedio de 21 días (rango 5-30 días). En 134 episodios (29,6%) se observaron evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca y en 14 episodios (30,6%) se observaron signos de compromiso neurológico (alteraciones del estado de conciencia 70,8%, déficit neurológico 29,2%) al ingreso.

En 101 casos (21,5%) se observó al menos un fenómeno vascular y se observaron manifestaciones inmunológicas en 44 episodios (9,5%).

### c. Hallazgos ecocardiográficos y localización de la EI

En 466 (99,8%) de los episodios se llevaron a cabo estudios ecocardiográficos: en 167 (35,5%) episodios se efectuó únicamente ecocardiograma transtorácico (ETT) y en 299 (64,3%) se realizaron ambos estudios.

Los principales hallazgos ecocardiográficos fueron: vegetaciones visibles (85,5%; tamaño promedio  $13,7 \pm 10,3$  mm); reflujo valvular (65,3% de los episodios de grado severo 35,3%); absceso del anillo (7,9%), per-

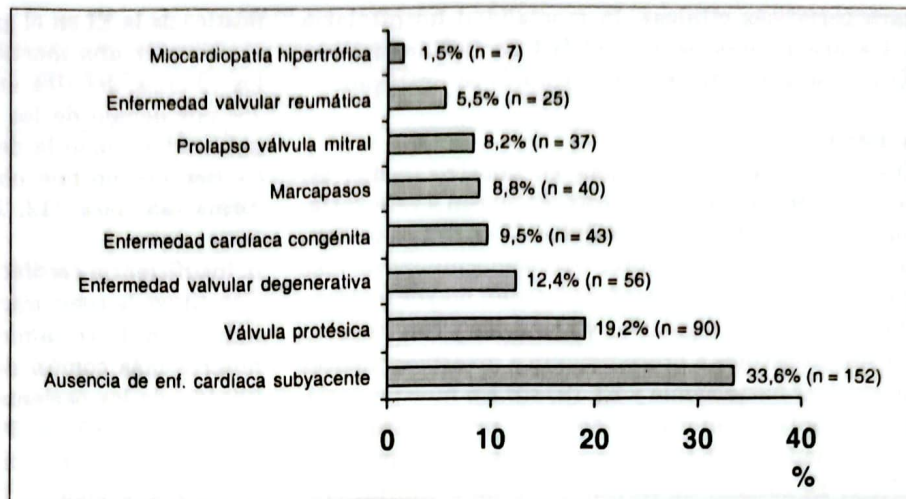


Fig. 1. Distribución de las enfermedades cardíacas subyacentes en 452 pacientes con EI (%; [n])

foración valvular (6,4%), ruptura cordal (4,3%) y dehiscencia periprotésica (22,2% de los episodios sobre válvula protésica). En la Tabla 1 se muestra la distribución de la localización de los episodios de EI.

**d. Aspectos microbiológicos**

En el 82,3% de los episodios se identificó el microorganismo responsable, con la siguiente distribución: *Staphylococcus* 38% (*S. aureus* 30%, *Staphylococcus coagulasa negativo* 8%); *Streptococcus* 39,4% (*S. viridans* 36,8%); *Enterococcus* 10,8%; grupo HACEK 6,6%. Se observaron hemocultivos negativos en 83 episodios (17,7%) (Tabla 2).

**e. Evolución**

Durante la evolución, el 67% de los casos presentaron complicaciones. Las complicaciones observadas con más frecuencia se grafican en la Figura 2.

El desarrollo de ICC fue más común cuando el compromiso valvular fue mitroaórtico (50,0%) o aórtico (39,2%) (p = 0,001 y p = 0,01 versus otras localizaciones).

La duración promedio de la estadía hospitalaria fue de 23 días (rango 1-115). Durante ese período, 114 (24,3%) episodios recibieron tratamiento quirúrgico (16,6% de urgencia). Los motivos más frecuentes de indicación de cirugía fueron: ICC (64,3%), absceso del anillo (14,3%) e infección no controlada (7,1%). La cirugía cardíaca se realizó en el 27,8% de los episodios de EI de válvula protésica y en el 23,4% de EI de válvula nativa. Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: reemplazo valvular 96,5% (implante de homoinjerto 7,0%), extracción de marcapasos (3,5%), plástica de válvula mitral (0,9%) y operación de Ross (0,9%). En el 3,5% de los pacientes, junto con la cirugía valvular se efectuó cirugía de revascularización miocárdica.

La mortalidad global fue del 24,3% (23,7% en aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca y del 24,4% en los que no fueron operados; p = NS).

En la Tabla 3 se muestran las variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariado.

Las variables identificadas como predictores independientes de mayor mortalidad hospitalaria luego de efectuar el análisis de regresión logística múltiple se muestran en la Tabla 4.

**DISCUSIÓN**

En el comienzo del tercer milenio, el desafío central que nos plantea la EI es la disminución de la mortalidad que ocasiona. (7) Para alcanzar este objetivo es preciso, entre otras estrategias, identificar a aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de muerte en las etapas iniciales de la enfermedad. El presente estudio (EIRA-II) intenta aportar elementos clínicos fácilmente disponibles capaces de identificar un riesgo mayor de muerte en la fase hospitalaria de la enfermedad. Hasta el momento, nuestro estudio representa la mayor serie de casos de EI que describe las

TABLA 1  
Localización de la EI en 470 episodios

|                   | n   | %    |
|-------------------|-----|------|
| Válvula nativa    | 355 | 75,5 |
| Corazón izquierdo |     |      |
| Aórtica           | 122 | 32,1 |
| Mitral            | 136 | 35,8 |
| Aórtica y mitral  | 66  | 17,4 |
| Corazón derecho   |     |      |
| Tricúspide        | 29  | 7,6  |
| Pulmonar          | 2   | 0,5  |
| Válvula protésica | 90  | 19,2 |
| Aórtica           | 56  | 11,9 |
| Mitral            | 24  | 5,1  |
| Mitro-aórtica     | 7   | 1,5  |
| Tricúspide        | 2   | 0,5  |
| Pulmonar          | 1   | 0,2  |
| Marcapasos        | 25  | 5,4  |

características clínicas, la mortalidad hospitalaria y los predictores de mortalidad en Latinoamérica. Entre las principales observaciones se destacan:

#### a. Edad

Distintos registros obtenidos en nuestro medio, así como experiencias extranjeras reconocen a esta variable como predictor de mortalidad. (3-5, 8) Los pacientes añosos suelen presentar más comorbilidades, más dispositivos intracardíacos, presentan mayor incidencia de patologías digestivas y urinarias y con frecuencia son sometidos a procedimientos invasivos capaces de generar bacteriemia y EI. (9, 10) En nuestra serie, los pacientes menores de 40 años presentaron una mortalidad del 14,1% y los mayores de 65 años, del 27,1%. El estudio de Di Salvo y colaboradores, (11) con una serie numerosa ha demostrado un pobre pro-

nóstico de la EI en el grupo etario mayor de 70 años, al observar una mortalidad del 17% por encima de los 70 años, del 10% entre los 50 y los 70 años y del 7% por debajo de los 50 años. Otras experiencias publicadas, como la del grupo del Duke Endocarditis Service, no han observado estas diferencias en forma tan clara. (12, 13)

#### b. Insuficiencia cardíaca

Constituye la complicación más frecuente, la principal indicación de tratamiento quirúrgico y la causa de muerte más común de la EI. (14) Al ingreso, 137 (29,1%) de los pacientes presentaban esta complicación. De los 167 (35,5%) que presentaron ICC en la evolución, 66 correspondieron a nuevos casos de ICC y 101 a agravamiento de ICC presente al ingreso que no mejoró con el tratamiento inicial, por lo que ambos constituyeron un grupo de alto riesgo. El 64% de las indicaciones de tratamiento quirúrgico corresponden a esta complicación, resultados que son similares a los observados en el EIRA-I realizado hace diez años. (15)

El momento de aparición de la falla cardíaca en el curso de la EI parece tener influencia en su pronóstico. Un trabajo de Chu y colaboradores ha demostrado una asociación no significativa de la ICC con la mortalidad, hecho que podría deberse a que la variable se registró muy precozmente, ignorándose por lo tanto la respuesta al tratamiento inicial. (16) La mayoría de las publicaciones coinciden con nuestros hallazgos al demostrar una fuerte asociación de la ICC en la evolución con un peor pronóstico. (3, 4, 17-19, 30)

Es importante destacar que la reducción de la mortalidad de la EI en las últimas dos décadas se atribuye en parte a la intervención médico-quirúrgica precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. (11, 14, 18) En el estudio de Hoen y colaboradores se observó una reducción de la mortalidad (21,6% [1991] versus 16,6% [1999]), que se ha atribuido principalmente a la realización de cirugía temprana (31,2% versus 49,7%, respectivamente). (2)

#### c. Shock séptico

Los cambios demográficos y microbiológicos con respecto a la década pasada han determinado una proporción mayor de EI asociada con *Staphylococcus*, las de origen nosocomial, las EI protésicas y las que

TABLA 2  
Distribución de los microorganismos causales en 470 episodios de EI

|                        | Global     | EI de válvula nativa | EI de válvula protésica |
|------------------------|------------|----------------------|-------------------------|
|                        | n (%)      | n (%)                | n (%)                   |
| Hemocultivos negativos | 83 (17,7)  | 66 (17,6)            | 17 (18,9)               |
| <i>Streptococcus</i>   |            |                      |                         |
| <i>viridans</i>        | 102 (26,8) | 87 (27,7)            | 15 (20,5)               |
| <i>bovis</i>           | 21 (5,5)   | 17 (5,4)             | 4 (5,5)                 |
| otros*                 | 27 (7,1)   | 22 (7,0)             | 5 (6,8)                 |
| <i>Enterococcus</i>    | 41 (10,8)  | 34 (10,8)            | 7 (9,6)                 |
| <i>Staphylococcus</i>  |            |                      |                         |
| <i>Aureus</i>          | 116 (30,0) | 95 (30,2)            | 19 (6,0)                |
| coagulasa negativo     | 31 (8,0)   | 21 (28,8)            | 12 (16,4)               |
| HACEK**                | 25 (6,6)   | 19 (6,0)             | 6 (8,2)                 |
| Gramnegativos***       | 5 (1,3)    | 4 (1,3)              | 1 (1,3)                 |
| Polimicrobiana****     | 12 (3,1)   | 10 (3,2)             | 2 (2,7)                 |
| Micótica*****          | 7 (1,8)    | 6 (1,9)              | 1 (1,3)                 |

\* *Streptococcus* spp (n = 27)

\*\* *Haemophilus* spp (n = 9), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (n = 8), *Cardiobacterium hominis* (n = 5), *E. corrodens* (n = 0) y *K. kingae* (n = 5).

\*\*\* *Klebsiella* spp, *E. coli*, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, etc.

\*\*\*\* *S. aureus* + *S. viridans* (n = 10); *S. aureus* + *Enterococcus* (n = 7)

\*\*\*\*\* *Candida* spp (n = 7)

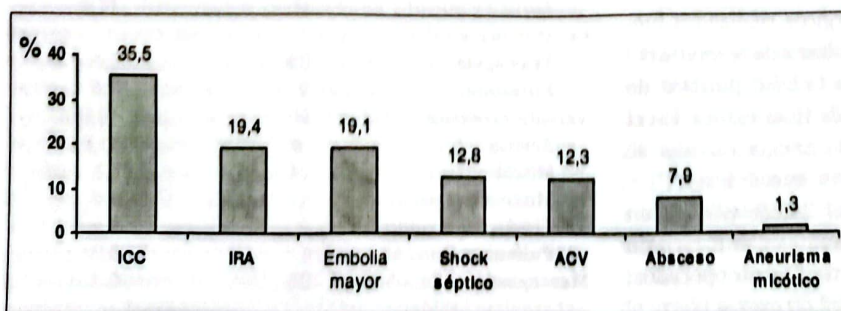


Fig. 2. Incidencia de complicaciones durante la evolución hospitalaria en 470 episodios de EI (%; [n])

**TABLA 3**  
*Predictores de mortalidad intrahospitalaria. Análisis univariado*

| Variable (%)                                    | Muertos     | Vivos       | OR (IC 95%)     | p       |
|---|-------------|-------------|-----------------|---------|
| n   | 114         | 356         | -               | -       |
| Edad > 65 años                                  | 60,9 ± 15,3 | 57,8 ± 18,1 | -               | 0,16    |
| Sexo masculino                                  | 65,8        | 71,1        | 0,78 (0,5-1,3)  | NS      |
| Prótesis valvular                               | 21,9        | 18,3        | 1,3 (0,7-2,2)   | NS      |
| Valvulopatía reumática                          | 5,3         | 5,3         | -               | NS      |
| Enfermedad degenerativa                         | 13,2        | 11,8        | 1,1 (0,6-2,2)   | NS      |
| Cardiopatías congénitas                         | 5,3         | 10,7        | 0,46 (0,17-1,2) | 0,12    |
| EI protésica precoz                             | 6,1         | 1,7         | 3,8 (1,11-13,2) | 0,028   |
| Procedimientos invasivos                        | 34,2        | 23,0        | 1,7 (1,06-2,8)  | 0,024   |
| Insuficiencia renal crónica                     | 21,1        | 11,8        | 2,0 (1,1-3,6)   | 0,020   |
| Insuficiencia hepática                          | 6,1         | 1,1         | 5,8 (1,5-24,1)  | 0,006   |
| Alteración estado conciencia                    | 36,8        | 16,9        | 2,9 (1,7-4,8)   | 0,0001  |
| Alteraciones neurológicas                       | 28,9        | 20,5        | 1,6 (0,95-2,6)  | 0,08    |
| Hemocultivos negativos                          | 22,8        | 16,0        | 0,6 (0,4-1,1)   | 0,12    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                    | 33,3        | 22,2        | 1,7 (1,07-2,9)  | 0,023   |
| Deterioro función ventricular (moderado-severo) | 21,1        | 11,8        | 1,99 (1,1-3,6)  | 0,02    |
| Tamaño vegetación                               | 17,4 ± 19,8 | 12,3 ± 14,7 | -               | 0,027   |
| Cirugía valvular                                | 23,7        | 24,4        | 0,96 (0,6-1,6)  | NS      |
| Hipertermia                                     | 36,8        | 14,0        | 3,6 (2,1-6,0)   | < 0,001 |
| ACV   | 20,2        | 9,8         | 2,3 (1,2-4,3)   | 0,0057  |
| Embolia total                                   | 27,2        | 16,6        | 1,9 (1,1-3,2)   | 0,017   |
| ICC en la evolución                             | 65,8        | 25,8        | 5,5 (3,4-8,96)  | < 0,001 |
| Insuficiencia renal aguda                       | 36,0        | 14,0        | 3,4 (2,0-5,8)   | < 0,001 |
| Ruptura cuerda                                  | 6,1         | 1,4         | 4,6 (1,2-17,2)  | 0,014   |
| Absceso anillo                                  | 7,9         | 5,6         | 1,4 (0,6-3,5)   | NS      |
| Shock séptico                                   | 43,9        | 2,8         | 27 (12,4-60,6)  | < 0,001 |
| Tiempo síntomas a diagnóstico                   | 27,9 ± 39,4 | 19,9 ± 28,7 | -               | 0,02    |

**TABLA 4**  
*Predictores de mortalidad intrahospitalaria. Análisis de regresión logística múltiple*

|                                     | OR (IC 95%)     | p       |
|-------------------------------------|-----------------|---------|
| Edad > 65 años                      | 2,1 (1,1-3,96)  | 0,024   |
| Insuficiencia cardíaca (ICC)        | 5,9 (3,1-10,9)  | < 0,001 |
| Shock séptico                       | 25,1 (0,0-62,5) | < 0,001 |
| Insuficiencia hepática              | 12,2 (1,9-76,9) | 0,008   |
| Hipertermia persistente             | 2,3 (1,19-4,5)  | 0,014   |
| Alteración del estado de conciencia | 1,9 (0,94-3,7)  | 0,075   |
| Accidente cerebrovascular (ACV)     | 2,3 (0,95-5,4)  | 0,066   |

afectan a pacientes más añosos, lo cual podría explicar cuadros más severos. (5, 20) El 12,8% de nuestros pacientes presentaron este cuadro severo al ingreso (en comparación con el 7,4% en el estudio EIRA-I). Un porcentaje importante de estos enfermos se diagnostican o se derivan a centros terciarios tardíamente y mueren aun con la cirugía, que no revierte el pronóstico ominoso de esta complicación. (15, 16, 21) En una publicación reciente de Casabé y colaboradores, en una evaluación de 114 pacientes en un centro de tercer nivel, se observó que de los 67 pacientes con EI no operados en etapa activa de la enfermedad, 16 fallecieron en las prime-

ras 48 horas del ingreso, de los cuales 10 presentaron sepsis grave. (3)

**d. Insuficiencia hepática**

Curiosamente, este hallazgo no se ha descrito en la literatura existente como predictor independiente de mortalidad de la EI. Nuestra interpretación del hallazgo es que esta situación clínica se relaciona con el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica/falla multiorgánica (SRIS/FMO) que acompaña a la sepsis. (22-24)

**e. Hipertermia persistente**

La fiebre persistente en la evolución de la EI constituye un verdadero desafío diagnóstico que obliga a buscar complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico (p. ej., abscesos paravalvulares, focos sépticos alejados o bacteriemia persistente). La fiebre persistente también puede corresponder a una amplia gama de situaciones, como sobreinfección nosocomial, abscesos miocárdicos, embolias pulmonares, fiebre por antibióticos, pericarditis y aun aneurismas micóticos. (14) El 19,6% de los casos en el EIRA-II presentó este signo durante la evolución.

Blumberg y colaboradores han comunicado que en 27 episodios de EI con fiebre persistente de origen desconocido, 5 de los pacientes fallecieron por

complicaciones relacionadas con la EI y 7 presentaron abscesos miocárdicos. (25) Un estudio argentino, con un número bajo de pacientes recientemente publicado, ha asociado esta complicación con mayor mortalidad, incidencia de embolia, sepsis severa, encefalopatía, insuficiencia cardíaca, infección por *S. aureus* meticilinoresistente y antibioticoterapia inicial inapropiada. (35)

#### f. Trastornos neurológicos

El estado mental alterado, definido como letargo o desorientación, se ha presentado al ingreso en el 21,7% en nuestra serie. Representa un conjunto de posibilidades que hablan de severidad de la afección. (19, 23, 31) Es más frecuente en pacientes añosos, especialmente en aquellos con daño cerebral preexistente. Netzer, en un análisis de 212 casos, describe este hallazgo como predictor clínico de mortalidad. (30) Por su parte, Hasburn y colaboradores han informado la asociación de esta situación clínica en forma independiente con mayor mortalidad a los 6 meses de seguimiento. (19)

El accidente cerebrovascular constituye la complicación neurológica más frecuente y una de las causas más importantes de morbimortalidad. (14) En el 10% a 17% de los casos está presente al inicio de la enfermedad. (31, 32)

Los estudios que han tratado de correlacionar las características de las vegetaciones (tamaño, movilidad) con la incidencia de episodios embólicos han arrojado resultados contradictorios. Di Salvo informó como únicos predictores de eventos embólicos el tamaño y la movilidad de las vegetaciones observados en el ecocardiograma transesofágico. (27) Cabell y colaboradores han considerado la importancia de la EI de válvula mitral nativa y el tamaño de la vegetación como indicadores de riesgo. (26) Estos hallazgos no concuerdan con otras publicaciones. (33, 34)

Esta situación clínica se observó en el 12,3% de los episodios en nuestro estudio (ETT y ETE). En el análisis multivariado de nuestra serie, estos hallazgos no alcanzaron significación estadística, aunque se observó una fuerte tendencia.

Aquellos predictores hallados únicamente en el análisis univariado (Tabla 3), que no alcanzaron significación estadística en la regresión logística se encontraron, en cambio, en otras publicaciones. (3, 4, 11, 15, 16, 26, 27)

La diabetes y el absceso anular no tuvieron impacto pronóstico en el análisis multivariado en discordancia con otros trabajos. (16, 28-30) Creemos que la elevada prevalencia de compromiso hemodinámico severo (insuficiencia cardíaca y sepsis) así como la presencia de daño cerebral han eclipsado la potencia estadística de otras variables.

#### Limitaciones del estudio

El EIRA-II no es un registro epidemiológico formal de la totalidad de pacientes con EI asistidos en la

Argentina, ya que se encuentra limitado a un número específico de centros médicos. Sin embargo, el estudio debe considerarse representativo debido a la inclusión de un alto número de pacientes en un período de reclutamiento corto y con la participación de 82 centros representativos de 16 provincias. El presente estudio es un registro observacional, hecho que limita la extracción de conclusiones definitivas debido a la existencia de posibles "confundidores" no identificados que no se hayan distribuido equitativamente en forma aleatoria entre los diferentes grupos analizados y que no hayan sido posibles de corrección en los análisis estadísticos ajustados.

#### CONCLUSIONES

El médico que asiste a pacientes con EI debe enfrentarse a un enorme desafío. Esta enfermedad ha experimentado cambios epidemiológicos, clínicos y microbiológicos que es necesario considerar para implementar un manejo apropiado. Las estrategias dirigidas a controlar la morbimortalidad que ocasiona esta enfermedad polimorfa son variadas y abarcan todos sus aspectos: prevención en los procedimientos predisponentes, diagnóstico precoz, tratamiento antibiótico adecuado, tratamiento quirúrgico en centros que cuenten con recursos y experiencia.

Nuestro estudio demuestra que la mortalidad de la EI en la Argentina es elevada, pero que mediante el empleo de procedimientos sencillos en la cabecera del enfermo, que no demandan complejidad (como la determinación de la edad, la evaluación de la presencia de ICC, estado de shock o signos de falla multiorgánica, incluida la alteración del estado de conciencia), es posible la categorización del riesgo de los pacientes durante la etapa hospitalaria de la enfermedad que auxilia a conductas que contribuyen a modificar el pronóstico de la EI.

#### SUMMARY

##### Predictors of In-hospital Mortality due to Infective Endocarditis in the Argentine Republic: Results of EIRA II Study

##### Work objective

To determine the in-hospital mortality rate and the predictors of mortality of infective endocarditis (IE) in Argentina.

##### Research Design and Methods

Prospective, multicentric survey carried out in 82 hospitals all over the country (16 provinces). Patients were enrolled according to Duke criteria (definite or possible IE) during an 18-month period (June 2001-November 2002).

##### Results

Four hundred and seventy episodes in 452 patients were included (mean age  $58.1 \pm 17.6$  years, 69.7% male, 83% definite and 17% possible IE). Blood cultures were negative in 17.7%. The most frequent causative microorganisms were: *Staphylococcus* 38% (*S. aureus* 30%, *S. coagulans*-negative

8%), *Streptococcus* 39.4% (*S. viridans* 26.8%), *Enterococcus* 10.8%, *S. coagulase-negative* 8%, HACEK group 6.6% and *S. bovis* 5.5%. Underlying heart disease was present in 66.4% and prosthetic-valve IE was diagnosed in 19.2%. Surgical treatment was indicated in 33.3% and in-hospital mortality was 24.3%. In a logistic regression analysis the following variables were independent predictors of increased mortality: age > 65 years (OR 2.1; 95% CI 1.1-3.96;  $p = 0.024$ ); heart failure (OR 5.9; 95% CI 3.1-10.9;  $p < 0.001$ ), septic shock (OR 25.1; 95% CI 9.9-62.5;  $p < 0.001$ ), hepatic failure (OR 12.2, 95% CI 1.9-76.9;  $p = 0.008$ ); persistent hyperthermia (OR 2.3, 95% CI 1.2-4;  $p = 0.014$ ); altered states of consciousness and stroke showed strong predictive trends but no statistical significance.

### Conclusions

In-hospital mortality due to IE in Argentina is high. Simple and readily available variables are strong predictors of in-hospital mortality. Their use can help in identifying high-risk patients and could lead to decisions made in order to improve the outcomes of patients with IE.

**Key words:** Endocarditis - Mortality - Prognosis

### Reconocimiento

Este estudio está dedicado a la memoria del Dr. Mario Ciruzzi, quien participó en el diseño y la conducción de este proyecto en carácter de coautor y Director del Área de Investigación 2001-2002.

### Agradecimientos

- A todos los centros e investigadores participantes en el presente estudio por su valiosa e imprescindible participación y colaboración para el desarrollo de este proyecto.

- A la Sra. Liliana Capdevila por su valiosa e inestimable asistencia como secretaria administrativa en el presente estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

- Hunter TH. Bacterial endocarditis. *Am Heart J* 1951; 42: 472-82.
- Hoen B, Alla F, Selton - Suty CH, Béguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis. *JAMA* 2002; 288:75-81.
- Casabé H, Deschle H, Cortés C, Stutzbach P, Hershson A, Nagel C y col. Predictores de mortalidad hospitalaria en 186 episodios de endocarditis infecciosa activa en un centro de tercer nivel (1992-2001). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:578-85.
- Oyanarte M, Montagna M, Braun S, Maiers E, Rojo P, Cumsille J. Endocarditis: Morbimortalidad en Chile. Resultados del Estudio Cooperativo Nacional de Endocarditis Infecciosa (ECNEI: 1998-2002). *Rev Med Chile* 2003;237-50.
- Cabell CH, Jollis J, Peterson G, Corey G, Anderson D, Sexton D, et al. Changing patients characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-4.
- Durack DT, Lukes A, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:100-8.
- Durack D. Infective Endocarditis. *Infectious Disease. Clin N Am* 2002;16(2):XV-XIX.
- Chang F, Macdonald B, Peacock J, Musher D, Triplett P, Mylotte J, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine* 2003;82(5):322-32.
- Karchmer AW. Infective Endocarditis. En: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1077-104.
- Braun S. Desafíos actuales de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:543-5.
- Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;24:1575-82.
- Gagliardi JP, Nettles RE, Mc Carty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis database. *Clin Infect Dis* 1998;26:1165-8.
- Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:806-12.
- Sexton D, Spelman D. Current best practices and guidelines assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:507-21.
- Casabé H, Hershson A, Ramos M, Barisani J, Pellegrini C, Varini S. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Complicaciones y mortalidad. *Rev Argent Cardiol* 1996;64 (Supl V):39-45.
- Chu V, Cabell CH, Benjamin D, Kuniholm E, Fowler V, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.
- Vlasis A, Hovaguimian H, Jagggers J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: Ten years review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1217-22.
- Thornos MP, Olona M, Permanyer-Miranda G, Almirante B, Evangelista A, Soler-Soler J. Is the clinical spectrum and prognosis of infective endocarditis in non addicts changing? *Eur Heart J* 1995; 16:1686-91.
- Hasburn R, Vikram H, Barakat L, Buenconsejo J, Quagliarello V. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults. *JAMA* 2003;269(15):1933-40.
- Castillo J, Anguita M, Ramírez A, Siles J, Torres F, Mesa D, et al. Long-term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10-year study. *Heart* 2000;83:525-30.
- Petti C, Fowler V. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;(16):413-35.
- Maskin D, San Román E. Inflamación sistémica. En: Pacin J, editor. *Terapia Intensiva*. 3<sup>ra</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 546-55.
- Rangel-Frausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1996;273:117-23.
- Silva M. Insuficiencia hepática aguda. En: Pacin J, editor. *Terapia intensiva*. 3<sup>ra</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 674-81.
- Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15:983-90.
- Cabell C, Pond K, Peterson G, Durack D, Corey G, Anderson D, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos J, Philip E, Casalta J, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
- Moreno R, Zamorano J, Almeria C, Villate A, Rodrigo J, Herrera D, et al. Influence of diabetes mellitus on short-term outcomes in patients with active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:651-9.
- Wallace S, Walton B, Kharbada R, Hardy R, Wilson A, Swanton R. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53-60.
- Netzer R, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000;84:25-30.
- Suárez L. Endocarditis infecciosa en válvula nativa. En: Casabé H, Suárez L, Torino A: *Las formas actuales de la endocarditis infecciosa*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 69-87.
- Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. En: Moellering R, Durack D. *Infect Dis Clin N Am*. Philadelphia: WB Saunders Company 2002;(16):473-5.

33. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taherioc CP, et al. Emboli in infective endocarditis, the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
34. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RV, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:107-13.
35. Carena J, Marcucci G, Salomon S. Significado de la fiebre persistente o recurrente durante el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Medicina (Buenos Aires)* 2004;64:193-7.

## APÉNDICE

### Endocarditis Infecciosa en la República Argentina - 2: EIRA - 2

#### Comité Organizador y Coordinación General:

Ernesto Ferreirós, José Horacio Casabé, Francisco Nacinovich, Juan Carlos Modenesi, Sandra Swieszkowski, Sergio Varini y Mario Ciruzzi† (Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ex Director del Área de Investigación).

#### Coordinadores nacionales:

Adriana Angel, Hernán Cohen Arazi, Claudia Cortés, Román Cragnolino, Mariano Falconi, Alejandra Francesia, Mariano Giorgi, Claudio Higa, Lucía Kazelian, Pablo Schygiel, Cecilia Zevallos y Lic. Alejandra von Wulffen.

#### Centros Participantes e Investigadores:

Centro Cardiovascular Chubut (Pacetti D, López Eguiaz H.); CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Dr. Norberto Quirno" (Fuselli J., Guetta J., Boissonnet C.); Centro de Salud Norte (Olivos) (Dajud Casas L., Goldfarb J., Adamowicz G., Poblette Martínez E.); Centro Gallego de Buenos Aires (Varini S., Benchetrit G., Luna M., Curi M.); Clínica Bazterrica (Zylberman O., Méndez M., Gonteh H., Bruchanski N.); Clínica de la Ciudad (Masocco D.); Clínica de Nefrología, Urología y Enfermedades Cardiovasculares (Heredia G., Gastaldi A., Morera G., Procopio G., Ortiz F., Bota C.); Clínica de Urgencia (Cravzov R., Crudo R.); Clínica del Sol (Gagliardi J., Espinosa D., Sandor A.); Clínica IMA (Picarel A.); Clínica Mayo (Bell Ville) (Quinteros E.); Clínica Modelo de Lanús (Klein M., Payastian S., Prigiori A., Gómez J.); Clínica Modelo de Morón (Borillo G., Díaz E., Bardi L.); Clínica OSME (Vidal L., Volman M., Haquim M.); Clínica Uruguay (Gadea J.); Cooperativa Médica Gral. San Martín (Martín O.); Clínica Cruz Blanca (San Pedro C., Doria F.); Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Güemes" (Alonso G., Otero T., Pepe S.); Hospital Dr. Julio C. Perrondo (Cravzov R., Crudo R., Fernández Lugo S.); Hospital Aeronáutico Central (Spina S.); Hospital Aeronáutico de Córdoba (Alday L., Ferreyra G., Sorensen V., Ragazzini L.); Hospital Alemán (Rodríguez Pagani C., Higa C.); Hospital Argerich (Vidal L., Kazelian L., Pascual P., Sánchez C., Quarleri M., Sampere A., Koslovski P.); Hospital Británico de Bs. As. (Manuale O., Avala H., Ferrari G., Figueroa G.); Hospital Churruca (Modenesi J., Pereiro S., Castro E.); Hospital de Clínicas "José de San Martín" (Lerman J., Vázquez Blanco M., Berenztein S., Crosa V., Torres J., Pérez de la Hoz R., Swieszkowski S., Beiro V., Lakowsky A., Genaro O., Pietrangelo G.); Hospital de Neuquén (Calanni L., Avila G.); Hospital de San Fernando (Álvarez E., Adamowicz G., Galli M.); Hospital de Tigre (Silva T., Boscaro M., Vieyra G.); Hospital Español (Nicolosi L., Vicario A., Díaz M., Vieyra G.); Hospital Interzonal de Agudos "Eva Casale A., Martínez C.); Hospital Interzonal de Agudos "Eva Perón" (Conde S., Mas M., García L., Llois S., Sinisi V., Lapuente A., Galante C., Luna P.); Hospital Interzonal de

Agudos "Evita" de Lanús (Capece R., Bazo F., Narywonczy F., Dinerstein E.); Hospital Juan A. Fernández (De Rosa A., Winker M.); Hospital Francés (Dizeo C., Campo A., Nordaby R., Sindas P., Starsiliz D., Ghirlanda M., Ruiz Murineddu B., Finkelstein J.); Hospital Italiano de Bs. As. (Falconi M.); Hospital J. J. de Urquiza (Martín O.); Hospital Militar Central (Miguel C., Iglesias C., Gigena D., Suárez D., Bolaño L., Delgado J., Peragano A., Angel A., Molinengo A., Filomia A., Barbarás J.); Hospital Muñiz (Perelmuter H.); Hospital Naval (Nobilia N., Margari A., Blanco P.); Hospital Paroissien (Fink C., Marani A., Silva Nieto F., Spolidoro J., Pastura S., Filgueira Lima R., Warley E., De Luca A.); Hospital Posadas (Balestrini A., Villegas M., Granja Z., Caisson A.); Hospital San Roque (Gonnet) (Mulassi A., González S., Domínguez J., De Lorente A., Rodríguez J.); Hospital Donación Francisco Santojanni (Prieto N., Struminger M., Gorocito M., Zuanich E., Cerase N., Cragnolino R., Gastalaelio N.); Hospital Teodoro Álvarez (Jiménez L., Ruggiero M., Mitelman J.); Hospital Torná (Mezzalira V., Hernández G., Horwitz M., Minnucci V., Pidola D., Battistutti D., Dabas D., Quadrini A.); Hospital Zubizarreta (Plotquin Y., Agranatti D., Cosman C., Kirszner T., Albornoz E.); Hospital Municipal de Coronel Suárez (Caccavo A., Bello F., Alberdi C.); Hospital Municipal J. M. Ramos Mejía (Gioseffo L., Valicenti P., Lorenzo M., Mazzotta S.); Hospital Municipal de Vicente López (Vieyra G., Paves Palacios H., Pignetti S.); Hospital Municipal de Bahía Blanca (Nota S.); Hospital Municipal de Pilar (Adamowicz G., Nano M.); Hospital Naval de Puerto Belgrano (Martínez A., Trevisan S., Lupi O., Rocchietti A.); Hospital Privado de Córdoba (Amuchástegui L., Creiro J., Urinovsky M., Estrada C.); Hospital Privado de San Juan (Soria C., Jaled E., Ríos J., Vizcaíno M., Santiago D.); Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (Nacinovich F.); Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favaloro (Casabé H., Cortés C.); IMC Catamarca (Bustos C.); Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez (Puentes T., Lopez Furst M.); Instituto de Cardiología de Corrientes (Macin S., Perna E., Bangher M.); Instituto Cardiovascular de Villa Mercedes (Bravo A., Villar M., Muñoz O., Vasallo J.); Instituto de Cardiología (Macis S.); Instituto Dupuytren (Reitburd C., Nadinic B., Saumench I., Fernández M.); Instituto Médico Antártica (Schygiel P., Giorgi M.); ITEC (Avila E., Alonso E., Carrizo G.); Policlínico Bancario (Burrizza H., Vernuccio R., Silverio S., Barrio P.); Policlínico Neuquén (Lacalle D.); Sanatorio Modelo de Quilmes (Hrabar A.); Sanatorio Trinidad de San Isidro (Jáuregui Rueda H., Montechiessi R., Monticelli A., Uriburu A., Koretzky M.); Sanatorio Allende (Guzmán L., Riera L., Arias V., De la Vega M.); Sanatorio Bernal (Yanguas M., Palmieri H.); Sanatorio Británico (Piskorz D., Contreras O., Manera J.); Sanatorio Lavalle (Boscariol L., Sosa H.); Sanatorio Mater Dei (Calviño R., Carbajales J., Cañal A., El Bis M.); Sanatorio Médico de Diagnóstico y Tratamiento (Hominal M., Lerman M., Casettari A., Baiche M.); Sanatorio Mitre (Pellegrinni C., González R.); Sanatorio Nosti (Cismondi E., Cismondi M.); Sanatorio Prof. Itoiz (Medina J., Cohen Arazi H., Palacio C., Schiter M.); Sanatorio Quintana (Masocco D., Kritzer J., Chaves I., Alrma I.); Sanatorio San Carlos (Calandrelli M.); Sanatorio San Gerónimo (Amin A., Goyeneche R., Becker C., Fernández R.); Sanatorio San Lucas (Szajowicz D., Koretzky M., Almirón N.); Sanatorio Urquiza (Yanguas M., Segura J.); Hospital Escuela Corrientes (Corrales J.); Sanatorio Mayo San Juan (Rosales A., Pintos R., Costa G., Díaz Ayala R.); Centro Médico Corrientes (Mizdraji C.); Hospital de Tigre (Álvarez E., Vieyra G.); FLENI (Nojek C., Pensa C.).