

EXPERIENCIA EN ENDOCARDITIS INFECCIOSA A LO LARGO DE 30 AÑOS EN UN HOSPITAL DE BUENOS AIRES

LUCÍA R. KAZELIAN, JUAN A. GAGLIARDI, MARIANO E. NAPOLI LLOBERA,
MARÍA I. LESPADA, MARTÍN A. BECK, TOMÁS F. CIANCIULLI

División Cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

Resumen La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad que en las últimas décadas ha mostrado cambios en su presentación, diagnóstico y tratamiento. Se realizó un estudio prospectivo de 252 pacientes ingresados en un hospital de referencia en Buenos Aires, Argentina, con diagnóstico de EI, agrupados según década de ingreso: Grupo A: enero 1988 a diciembre 1997 (89 pacientes -35.3%-), Grupo B: enero 1998 a diciembre 2007 (88 pacientes -34.9%-), y Grupo C: enero 2008 a diciembre 2018 (75 pacientes -29.8%). Se analizaron y compararon las características: edad, sexo, cardiopatía de base, hemocultivos y gérmenes, presencia de vegetaciones, tratamiento quirúrgico y mortalidad intrahospitalaria. Durante las tres décadas, la cardiopatía predisponente mostró que la enfermedad valvular reumática disminuyó significativamente ($p < 0.0001$) mientras que la EI en los dispositivos cardíacos aumentó significativamente ($p < 0.0001$). El porcentaje de hemocultivos negativos disminuyó significativamente a lo largo de los años ($p < 0.0001$). La mortalidad hospitalaria mostró una reducción en la última década ($p = 0.069$). El desarrollo de complicaciones durante la hospitalización, la indicación de cirugía y la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria. La presencia de vegetaciones y síndrome febril al ingreso fueron predictores independientes de menor mortalidad. La comparación a través de los años mostró cambios importantes en el perfil epidemiológico de la EI. Probablemente por el avance en las técnicas diagnósticas, el tratamiento y la implementación de equipos interdisciplinarios de EI de la última década, la mortalidad intrahospitalaria marca una fuerte tendencia a la reducción.

Palabras clave: endocarditis infecciosa, registro, pronóstico

Abstract *Experience in infective endocarditis over 30 years in a hospital in Buenos Aires.* Infective endocarditis (IE) is a disease that in recent decades has shown changes in its presentation, diagnosis and treatment. This is a prospective study of 252 patients admitted at a reference hospital in Buenos Aires, Argentina, with a diagnosis of IE and they were grouped according to the decade of admission: Group A: from January 1988 to December 1997 (89 patients -35.3%-), Group B: from January 1998 to December 2007 (88 patients -34.9%-), and Group C: from January 2008 to December 2018 (75 patients -29.8%). The characteristics were analyzed and compared: age, sex, underlying heart disease, blood cultures and germs, presence of vegetations, surgical treatment and in-hospital mortality. Over the three decades, the predisposing heart condition showed that rheumatic valve disease decreased significantly ($p < 0.0001$) while the IE in cardiac devices also increased significantly ($p < 0.0001$). The percentage of blood culture-negatives decreased significantly over the years ($p < 0.0001$). In-hospital mortality showed a downward trend in the last decade ($p = 0.069$). The development of complications during hospitalization, the indication for surgery, and the presence of heart failure on admission were independent predictors of in-hospital mortality. The presence of vegetations and febrile syndrome on admission were independent predictor for lower mortality. The comparison over the years showed important changes in the epidemiological profile of IE. Probably due to advances in diagnostic techniques, treatment, and the implementation of interdisciplinary IE teams in the last decade, in-hospital mortality shows a strong tendency to decrease.

Key words: infective endocarditis, registry, prognosis

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La endocarditis infecciosa activa es una enfermedad compleja con elevada morbimortalidad, que a través de los años mostró modificaciones respecto a su presentación, posibilidad diagnóstica y tratamiento.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La comparación a través de los años mostró cambios importantes en el perfil epidemiológico de la endocarditis infecciosa. Por el avance en las técnicas diagnósticas, tratamiento y la implementación del equipo interdisciplinario en la última década, la mortalidad intrahospitalaria marca una fuerte tendencia a la reducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad de baja incidencia en la población general^{1,2}. En las últimas décadas, la EI ha presentado modificaciones respecto a sus formas de presentación y a las facilidades diagnósticas, a través de la introducción de la ecocardiografía transesofágica, como así también la incorporación de nuevas técnicas para la identificación del agente infeccioso responsable. La terapéutica antibiótica más efectiva y la cirugía en la etapa activa son también herramientas que han permitido lograr avances significativos en la actualidad.

A pesar de estos nuevos recursos diagnósticos, terapéuticos, y la implementación de equipos interdisciplinarios de EI de la última década, la tasa de mortalidad hospitalaria sigue siendo elevada. En los registros Endocarditis Infecciosa en la República Argentina (EIRA), (EIRA-1, EIRA-2 y EIRA-3) la misma fue de 23.5%, 24.6% y 25.5% respectivamente, mientras que, en los registros de Francia, cuando se comparó la mortalidad intrahospitalaria entre 1991 y 1999 la misma bajó de 21.6 a 16.6%³⁻⁷. Esta variación en las tasas de mortalidad puede deberse a las diferentes características de las poblaciones incluidas.

La virulencia del germen responsable y las lesiones que genera dando origen a insuficiencias valvulares agudas o agravando lesiones preexistentes, junto con el nivel de defensas del huésped determinan la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. Así, parámetros clínicos como la presencia de insuficiencia cardíaca y su gravedad representan indicadores de mal pronóstico en la etapa hospitalaria⁴.

El objetivo de este estudio fue analizar, en un grupo consecutivo de pacientes con EI internados en nuestro hospital en los últimos 30 años, sus características clínicas, de análisis de laboratorio, ecocardiográficos y la evolución en relación con los eventos intrahospitalarios, fundamentalmente la mortalidad, y compararlos por décadas.

Materiales y métodos

Desde enero de 1988 se implementó en la División de Cardiología del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, un registro prospectivo de los pacientes que se internaron con diagnóstico de EI. Se incluyeron 252 pacientes agrupados de acuerdo con la década de ingreso: Grupo A: desde enero 1888 hasta diciembre 1997 (89 pacientes; 35.3%), Grupo B: desde enero 1998 hasta diciembre 2007 (88 pacientes; 34.9%), y Grupo C: desde enero 2008 hasta diciembre 2018 (75 pacientes; 29.8%).

Se incluyeron los casos de acuerdo a criterios de definición de Von Reyn⁹ hasta de enero de 1994, cuando se comenzaron a incluir según los criterios de Duke¹⁰ y posteriormente desde el año 2012 se utilizaron los criterios de Duke modificados¹¹.

Se analizaron las características clínicas al momento de la internación, los motivos de internación, así como los resultados de laboratorio, incluyendo los hemocultivos, y los datos ecocardiográficos. Se registraron el tratamiento quirúrgico realizado, así como los eventos intrahospitalarios, incluida mortalidad.

A los fines de este registro definimos como variables clínicas:

Fiebre: temperatura axilar superior a los 38 °C; insuficiencia cardíaca (ICC): presencia de disnea en clase funcional III-IV según la clasificación de *New York Heart Association* (NYHA), rales crepitantes bilaterales, tercer ruido, taquicardia y/o radiografía de tórax con signos de congestión pulmonar o derrame pleural; derivación para tratamiento quirúrgico (DTQ): aquellos derivados desde otros centros con menor complejidad; accidente cerebro-vascular (ACV): embolias en sistema nervioso central identificadas por cuadro clínico y/o tomografía axial computarizada y/o resonancia nuclear magnética; embolia pulmonar: confirmada por cuadro clínico y centellograma ventilación/perfusión o tomografía axial computarizada de tórax; embolia periférica: obstrucción arterial aguda confirmado por *doppler* vascular y/o hallazgos de embolectomía.

Variables de laboratorio: Hemocultivos positivos: dos muestras con desarrollo de un germen compatible con EI. No se realizaron métodos de diagnóstico serológico.

Variables ecocardiográficas: Vegetaciones: se definieron según los criterios de la clasificación de Duke¹⁰. Se diagnosticaron por ecocardiografía transtorácica y cuando fue posible por ecocardiografía transesofágica (ETE), disponible desde 2004.

En los pacientes sometidos a reemplazo valvular se confirmó la presencia de EI durante la cirugía, y en aquellos fallecidos en los que se realizó necropsia se confirmó por anatomía patológica. A los fines de este análisis, la localización de la vegetación se clasificó en: válvula aórtica, mitral, tricúspide, pulmonar, comunicación interventricular y catéter de marcapasos.

Las variables cualitativas se presentan como número y su porcentaje, y las variables cuantitativas como media \pm desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartilo (IIC) según su distribución. El análisis de normalidad se realizó mediante el test de Shapiro-Wilk.

Para la comparación entre las décadas se utilizó test de ANOVA para las variables cuantitativas o Chi cuadrado de tendencia para las variables discretas.

Para el análisis de las variables y su relación con la mortalidad se utilizó el test de Chi cuadrado (con corrección de Yates) o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y para datos continuos el test de *t* o test no paramétrico (Wilcoxon y Kruskal Wallis) según su distribución.

Se realizó un análisis multivariado por regresión logística múltiple para establecer el valor predictivo independiente

de mortalidad de aquellas variables que resultaron con una $p \leq 0.10$ en el análisis univariado. Las variables seleccionadas para el modelo final se describen con su correspondiente OR e IC95%.

Se utilizó para el análisis el programa Epi Info versión 3.5.4, Statistix 7.0 y Stata 13. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

En el período de 30 años se incluyeron 252 pacientes consecutivos, con un promedio de 8 pacientes/año. Eran varones 173 (68.7%) y la edad promedio fue de 46.4 ± 16.9 años (rango 15-88). Las características clínicas y antecedentes de la población se resumen en la Tabla 1. Tenían factores predisponentes considerados puerta de entrada para desarrollar EI 146 pacientes (57.9%): 98 presentaron infección previa (bucodental: 36, respiratoria: 18, urinaria: 13, cutánea: 13, digestiva: 6 y ginecológica:

3). También se consideraron factores predisponentes a las maniobras instrumentales realizadas en 44 pacientes, incluida la drogadicción intravenosa en 7 (2.8%) y por último la inmunodeficiencia en 19 casos, que engloba a 7 con tratamiento inmunosupresor, 7 con cáncer y 5 con serología para HIV positiva.

En 174 casos existía el antecedente de cardiopatía. La causa más frecuente fue la congénita en 88 (34.9%) seguida del compromiso valvular de origen reumático en 31 (12.3%).

Las cardiopatías congénitas observadas fueron: aorta bicúspide en 46 casos, prolapso de válvula mitral (PVM) en 22, comunicación interventricular (CIV) en 15, comunicación interauricular (CIA) en 3, coartación de aorta en 2, estenosis pulmonar en 2, enfermedad de Ebstein 1 y tetralogía de Fallot en 1.

En 27 pacientes se comprobó endocarditis protésica (21 aórticas, 5 mitrales y 1 mitro-aórtica).

Se observó endocarditis sobre dispositivo en 16 pacientes: 14 sobre marcapasos definitivo y 2 en cardio-desfibrilador implantable (CDI). Treinta y seis tenían el antecedente de EI previa (14.3%).

Los motivos de internación más frecuentes fueron: síndrome febril: 191 pacientes (75.7%), insuficiencia cardíaca crónica (ICC): 99 (39.3%) y derivados para tratamiento quirúrgico por EI complicada 44 (17.5%). La presencia de embolia central al ingreso se observó en 10 casos, periférica en 3 y embolia pulmonar en 8.

Al ingreso 242 pacientes se encontraban sintomáticos: 203 con fiebre, 109 por disnea y 108 con astenia.

Se tomaron muestras de hemocultivos en todos al ingreso. Hubo 61 (24.2%) que al ingresar ya venían recibiendo antibioticoterapia por haber presentado fiebre, o por infecciones previas. Resultaron positivos en 186 casos. Los gérmenes hallados fueron Gram positivos en 162 casos (*Streptococcus viridans*: 57, *S. fecalis*: 14, *S. bovis*: 8, otros *Streptococcus* 17; *Staphylococcus aureus*: 45 y *S. epidermidis*: 21), Gram negativos en 19 y *Candida albicans* en 5. En 1 caso se aisló *Pseudomonas aeruginosa* del cultivo de la válvula (Tabla 2).

Se realizó ecocardiograma transtorácico en 246 pacientes (97.6%) y transesofágico en 79 (31%). En 204 (80.9%) se hallaron vegetaciones, sobre válvula aórtica en 94 casos, válvula mitral en 48, válvula tricúspide en 36, válvula pulmonar 6, comunicación interventricular en 4 y catéter de marcapasos en 12. En 30 casos se hallaron vegetaciones combinadas, de las cuales 24 eran mitro-aórticas.

Se observaron complicaciones durante la internación en más de la mitad de los pacientes (57.1%). Las más frecuentes fueron: insuficiencia cardíaca 93; insuficiencia renal 59, sepsis 40 y embolias 55 (Tabla 3).

Se indicó tratamiento quirúrgico en 158 (64.5%). Los motivos de esta indicación fueron: insuficiencia cardíaca 111, infección no controlada 26, embolia mayor 18, abs-

TABLA 1.— Endocarditis infecciosa: características clínicas de la población incluida

Variables	N = 252
Edad (años)	46.4 ± 16.9
Sexo masculino	173 (68.7)
Factores predisponentes	146 (57.9)
Cardiopatía subyacente	174 (69.1)
Congénitas	88 (34.9)
Reumática	31 (12.3)
Prolapso de válvula mitral	22 (8.7)
Degenerativa	18 (7.4)
Prótesis valvular aórtica	22 (8.7)
Prótesis valvular mitral	6 (2.4)
Dispositivos (marcapasos + CDI)	16 (6.3)
Endocarditis previa	36 (14.3)
Síntomas al ingreso	242 (96.0)
Fiebre	203 (80.6)
Disnea	109 (43.3)
Astenia	108 (42.9)
Signos al ingreso	
Soplo	218 (86.5)
Crepitantes	164 (65.0)
Edemas	150 (59.5)
Resultados de laboratorio	
Eritrosedimentación (mm)	77 ± 34
Hematocrito (%)	29 ± 7
Glóbulos blancos (cel/mm ³)	12 046 ± 8150
Hemocultivos positivos	186 (73.8)
Vegetaciones en la ecocardiografía	204 (80.9)

CDI: cardiodesfibrilador implantable

Las variables discretas se presentan como n (%); las variables continuas se expresan como media ± DE

TABLA 2.– Gérmenes obtenidos en los hemocultivos positivos (n = 186)

	N	%
Gérmenes	186	
Gram positivos	162	87.1
STC <i>viridans</i>	57	
STC <i>bovis</i>	8	
<i>Enterococcus</i>	14	
Otros STC	17	
STF <i>aureus</i>	45	
STF <i>epidermidis</i>	21	
Gram negativos	19	10.2
<i>Candida albicans</i>	5	2.7

STC: *Streptococcus*; STF: *Staphylococcus*

TABLA 3.– Complicaciones intrahospitalarias en 252 pacientes estudiados

	n	%
Total con complicaciones	144	57.1
Insuficiencia cardíaca	93	64.6
Insuficiencia renal	59	41.0
Sepsis	40	27.8
Embolia central	20	13.9
Embolia periférica	21	14.6
Absceso del anillo valvular	18	12.5
Embolia de pulmón	14	9.7
Ruptura de cuerda tendinosa	13	8.3
Mortalidad hospitalaria	77	30.6

Mortalidad hospitalaria en 252 pacientes estudiados

cesos 12 y endocarditis protésica 5. A pesar de ello, la cirugía solo se llevó a cabo durante la internación en 89 casos (35.3%).

La mediana de los días de internación para estos pacientes fue 36 días (IIC 28-56). La mediana de tiempo desde la indicación hasta la cirugía fue 7 días (IIC 3-27).

La mortalidad hospitalaria global fue 30.6% (77). Las causas de muerte fueron: insuficiencia cardíaca 43 (57.3%), infección no controlada 11 (14.7%), intraoperatoria 8 (10.7%), muerte súbita 3 (4%), ACV 2 (2.7%) insuficiencia renal 1 (1.3%).

Las variables que resultaron relacionadas con la mortalidad en el análisis univariado fueron edad, la ausencia de fiebre, la presencia de signos de insuficiencia cardíaca al ingreso, los hemocultivos negativos, la indicación de tratamiento quirúrgico y la presencia de complicaciones (Tabla 4).

El análisis multivariado mostró que la presencia de síndrome febril como motivo de ingreso y de vegetaciones se asoció en forma independiente con menor mortalidad, mientras que el desarrollo de complicaciones en la evolución hospitalaria, la indicación de tratamiento quirúrgico y la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso fueron predictores independientes de mal pronóstico (Tabla 5).

Al realizar el análisis comparativo por décadas encontramos que la edad promedio se incrementó a través de los años sin variantes en la prevalencia por sexo. La cardiopatía subyacente mostró que la valvulopatía reumática disminuyó ($p < 0.0001$) mientras que la EI en dispositivos aumentó significativamente ($p < 0.0001$). La cardiopatía congénita y las prótesis valvulares se mantuvieron sin diferencias. El antecedente de EI previa también disminuyó en forma significativa. La infección por *S. viridans* predominó

TABLA 4.– Mortalidad intrahospitalaria: análisis univariado

Variable	Muertos		Vivos		p	OR (IC 95%)
	n: 77	%	n: 175	%		
Edad	49.2 ± 17.2		45.1 ± 16.7		0.04	
Sexo masculino	56	72.7	117	66.9	0.35	1.32 (0.73-2.39)
Síndrome febril al ingreso	42	54.5	149	85.1	< 0.0001	0.21 (0.11-0.39)
IC al ingreso	50	64.9	49	28.0	< 0.0001	4.76 (2.68-8.44)
DTQ	17	22.1	27	15.4	0.20	1.55 (0.79-3.06)
Hemocultivos negativos	28	36.4	38	21.7	0.015	2.06 (1.15-3.71)
Vegetación	57	74.0	147	84.0	0.06	0.54 (0.28-1.04)
Válvula Mitral	23	29.9	55	31.4	0.80	0.93 (0.52-1.66)
Aórtica	46	59.7	78	44.6	0.03	1.85 (1.07-3.18)
Tricúspide	7	9.1	29	16.6	0.12	0.50 (0.21-1.20)
Pulmonar	2	2.6	4	2.3	0.88	1.14 (0.20-6.36)
Indicación de cirugía	66	85.7	93	53.1	< 0.0001	5.29 (2.62-10.70)
Complicaciones	68	88.2	76	43.4	< 0.0001	9.84 (4.61-20.97)

IC: insuficiencia cardíaca; DTQ: derivado para tratamiento quirúrgico; OR: odds ratio

y aumentó significativamente ($p = 0.0002$) mientras que el *S. aureus* se mantuvo sin cambios.

El porcentaje de hemocultivos negativos disminuyó significativamente ($p < 0.0001$). La detección de las vegetaciones por ecocardiografía también presentó un aumento significativo. El tratamiento quirúrgico no se modificó a través de los años.

La incidencia de complicaciones en la evolución intrahospitalaria disminuyó, fundamentalmente a expensas de un menor desarrollo de insuficiencia cardíaca en la evolución. Se observó una marcada tendencia a una reducción de mortalidad intrahospitalaria analizada por décadas (34.8%, 34.1% y 21.3% respectivamente; p de tendencia = 0.069) (Tabla 6).

TABLA 5.— Predictores independientes de mortalidad

Variable	OR	ES	IC 95%	p
Complicaciones	13.06	6.06	5.26-32.43	< 0.0001
Indicación de cirugía	5.34	2.48	2.15-13.26	< 0.0001
ICC al ingreso	3.07	1.16	1.47-6.46	0.003
Vegetaciones	0.19	0.09	0.07-0.51	0.001
Síndrome febril al ingreso	0.31	0.13	0.14-0.71	0.005

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ES: error estándar

TABLA 6.— Mortalidad intrahospitalaria. Análisis comparativo por décadas

Años	Grupo A		Grupo B		Grupo C		p	p tend
	1988-1997		1998-2007		2008-2018			
N	89		88		75			
Edad (años)	42.5 ± 14.6		48.6 ± 16.9		48.3 ± 18.7		0.03	
	N	%	N	%	N	%		
Sexo masculino	61	68.5	58	65.9	54	72.0	0.60	0.66
Factores predisponentes	50	56.2	51	57.9	45	60.0	0.88	0.62
Cardiopatía previa	64	71.9	60	68.2	50	66.7	0.75	0.46
Cardiopatía congénita	30	30.3	35	39.8	26	34.7	0.41	0.52
Enf. valv. reumática	23	25.8	8	9.1	0	0	< 0.0001	< 0.001
Prolapso valv. mitral	5	5.6	15	15.9	3	4.0	0.011	0.83
Dispositivos	1	1.1	2	2.3	13	17.3	< 0.0001	< 0.0001
Prótesis valv.	6	6.7	14	15.9	7	9.3	0.13	0.58
Maniobras instrumentales	21	23.6	18	20.5	10	13.3	0.24	0.10
El previa	13	14.6	20	22.7	3	4.0	0.03	0.07
Síntomas	88	98.9	81	92.1	73	97.3	0.052	0.53
Fiebre	70	78.6	68	77.3	65	86.7	0.26	0.21
Disnea	48	53.9	36	40.9	25	33.3	0.25	0.008
Astenia	58	65.2	37	42.1	13	17.3	< 0.0001	< 0.001
ICC al ingreso	45	50.6	36	40.9	12	16.0	< 0.0001	< 0.001
Hemocultivos negativos	40	45.5	15	17.1	9	12.3	< 0.0001	< 0.0001
Infec. por <i>STC viridans</i>	9	10.1	24	27.3	23	30.7	0.002	0.001
Infec. por <i>STF Aureus</i>	12	13.5	20	22.7	13	17.3	0.27	0.47
Vegetaciones	73	82.0	63	71.6	68	90.7	0.008	0.21
Indicación de cirugía	63	70.8	56	63.6	40	53.3	0.07	0.02
Complicaciones	66	74.2	49	55.7	29	38.7	< 0.0001	< 0.0001
Insuf. cardíaca	45	50.6	36	40.9	12	16.0	< 0.0001	< 0.0001
Insuf. Cenal	12	23.6	26	29.6	12	16.0	0.13	0.29
Sepsis	14	15.7	18	20.5	8	10.7	0.23	0.42
Mortalidad	31	34.8	30	34.1	16	21.3	0.11	0.069

Enf: enfermedad; Valv: valvular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; Infec: infección; STC: Streptococcus; STF: Staphylococcus; Insuf: insuficiencia; El: endocarditis infecciosa

Discusión

Describimos un grupo consecutivo de pacientes con EI que fueron internados en un hospital público de alta complejidad de la República Argentina, sus formas de presentación, antecedentes, características clínicas y ecocardiográficas, así como la mortalidad hospitalaria y sus predictores y las modificaciones registradas a lo largo de 30 años.

Observamos un promedio de edad menor al que presentaron otros registros como el EIRA-2, EIRA-3⁵⁻⁷. Este hallazgo probablemente esté relacionado con la distribución de la cardiopatía subyacente en nuestra población, donde predominan las cardiopatías congénitas y la valvulopatía reumática. Sin embargo, la prevalencia de la valvulopatía reumática ha disminuido francamente en los últimos años. En los registros mencionados fue más frecuente la endocarditis protésica y la degenerativa, así como la endocarditis sobre marcapasos, lo que explicaría la mayor edad de los pacientes.

La frecuencia de sexo masculino en nuestro estudio resultó ser de 2:1 respecto del femenino y esta proporción se ha mantenido estable a lo largo del tiempo. Si bien está establecido el predominio del sexo masculino en la endocarditis infecciosa, los estudios muestran una relación muy variable que va de 2:1 a 9:1^{12, 13}. La causa no está clara, aunque existen algunas teorías sobre la protección del endotelio en las mujeres, sobre todo en la edad fértil¹⁴.

Los motivos de internación más frecuentes fueron el síndrome febril y la presencia de insuficiencia cardíaca, que resultaron predictores independientes de menor o mayor mortalidad respectivamente, similar a lo observado por otros autores¹⁵.

Los hemocultivos negativos tienen un profundo impacto en el pronóstico porque retrasan el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. En la literatura se observa un rango amplio de hemocultivos negativos que va de 2.5% a 31%¹⁶⁻¹⁸. El registro EIRA-2 presentó 17.7% y EIRA-3 un 8.7%⁵⁻⁷. Si bien en nuestra serie total hubo un alto porcentaje de hemocultivos negativos (25.7%) cuando realizamos el análisis comparativo, observamos que este porcentaje disminuyó significativamente (45.5%, 17.1% y 12.3% respectivamente en los períodos A, B y C). Este resultado puede atribuirse a la incorporación de nuevas técnicas implementadas para la identificación del agente infeccioso. Hay situaciones que influyeron en los resultados negativos del hemocultivos, tales como haber recibido tratamiento antibiótico por fiebre previo al ingreso, o en otros casos de infecciones previas, y también, en un grupo de pacientes derivados de otras instituciones para tratamiento quirúrgico, que llegaron con el esquema antibiótico instituido (23.5%)^{19,20}. Es por ello que es importante reafirmar la necesidad de realizar los hemocultivos antes de que se instale el tratamiento antibiótico, que es la causa más importante de negativización^{21, 22}.

El germen predominante encontrado fue *Streptococcus* sobre *Staphylococcus* (51.6% vs. 35.5% de los hemocultivos positivos), similar a lo observado en el registro francés (58% vs. 29%)^{7,8}. Cuando se compara por décadas, se observa un aumento significativo del *Streptococcus* a través de los años. La poca prevalencia de EI protésicas justificaría la ausencia de aumento del *Staphylococcus aureus* como germen principal, hallazgo común de las últimas grandes series^{6,8}.

La presencia de las vegetaciones se detectó en su mayor parte en cavidades izquierdas y válvulas nativas. A su vez el porcentaje de detección de las vegetaciones se incrementó significativamente a lo largo de estos años, en parte por una mayor disponibilidad de ecocardiograma transesofágico.

La complicación más frecuente en la evolución fue la insuficiencia cardíaca (70%). Sin embargo, observamos una disminución significativa en las últimas décadas, probablemente debido a una mayor efectividad del tratamiento disponible. A pesar de ello, resultó ser la principal indicación de cirugía. Estas cifras son similares a las reportadas recientemente en un registro nacional^{23, 24}.

Un alto porcentaje de los pacientes tuvo indicación de tratamiento quirúrgico (64.5%) y este porcentaje se mantuvo estable en las tres décadas analizadas. La mortalidad de estos pacientes fue mucho más alta (41.5%) que la de aquellos sin indicación de cirugía (11.8%) ($p < 0.0001$). Esto marca un grupo de alto riesgo, ya que la indicación de tratamiento quirúrgico resultó ser un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariado²⁵⁻²⁸.

La mortalidad hospitalaria observada en nuestro grupo fue de 30.6%, con una marcada tendencia a disminuir en la última década. Los hallazgos de mortalidad intrahospitalaria de otras series fueron EIRA-1, EIRA-2, EIRA-3 de 23.5%, 24.6% y 25.5% respectivamente⁴⁻⁶.

En conclusión, presentamos un registro prospectivo y consecutivo realizado en un hospital público de alta complejidad a lo largo de 30 años.

Observamos que a través de los años no hubo cambios en la prevalencia de la EI. El promedio de edad y la EI por dispositivos aumentó y la cardiopatía subyacente por valvulopatía reumática disminuyó. El porcentaje de hemocultivos negativos disminuyó significativamente, predominando la infección por *Streptococcus viridans*.

La mortalidad intrahospitalaria marcó una tendencia de disminución, acorde a la literatura nacional e internacional⁸. En el análisis de la mortalidad, la presencia de insuficiencia cardíaca refractaria, el desarrollo de complicaciones en la evolución hospitalaria y la indicación de tratamiento quirúrgico fueron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria, mientras que la presencia de vegetaciones resultó un predictor independiente de mejor supervivencia.

La comparación a través de los años mostró cambios importantes en el perfil epidemiológico de la EI. Probablemente por el avance en las técnicas diagnósticas, el tratamiento y la implementación de equipos interdisciplinarios de EI de la última década, la mortalidad intrahospitalaria marca una fuerte tendencia a la reducción.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Von Reyn CF, Arbeit RD. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220-2.
- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
- Pelletier LL, Jr., Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 287-313.
- Casabe JH, Hershson A, Ramos MS, et al. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Complicaciones y Mortalidad. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64: 39-45.
- Ferreiros E, Nacinovich F, Casabe JH, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. *The Endocarditis Infecciosa en la Republica Argentina-2 (EIRA-2) Study. Am Heart J* 2006; 151: 545-52.
- Avellana PM, García Aurelio M, Swieszkowski S, et al. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados del estudio EIRA 3. *Rev Argent Cardiol* 2018; 86: 21-8.
- 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.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-73.
- Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-18.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966; 274: 388-93.
- Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 255-72.
- Bakir S, Mori T, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen receptor dependent: evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. *Circulation* 2000; 101: 2342-4.
- Stoff N, Brandao C, Casabe JH. ¿Las vegetaciones valvulares en una endocarditis infecciosa siempre son indicación de conducta quirúrgica? *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 463-8.
- Casabe JH. Infective endocarditis. A changing disease. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 164-74.
- Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 5-12.
- Casabe JH, Deschle H, Cortes C, et al. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a tertiary medical center (1992-2001). *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 463-8.
- 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: 501-6.
- Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1215-7.
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
- Mordeglia F. Current course and prognosis of infectious endocarditis. *Medicina (B Aires)* 1969; 9: 394-402.
- Burgos LM, et al. Endocarditis infecciosa en Argentina: ¿qué aprendimos en los últimos años? *Medicina (B Aires)* 2019; 79:257-64.
- Casabé JH. Endocarditis infecciosa, una enfermedad en constante evolución. *Medicina (B Aires)* 2019; 79:322-4.
- Varma MP, McCluskey DR, Khan MM, Cleland J, O'Kane HO, Adgey AA. Heart failure associated with infective endocarditis. A review of 40 cases. *Br Heart J* 1986; 55: 191-7.
- Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest* 1974; 66: 151-7.
- Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 22: 145-68.
- Kazelian L, Vidal L, Neme R, Gagliardi J. Endocarditis Infecciosa Activa: 152 casos. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 109-14.