

Endocarditis infecciosa por *S. aureus* en la Argentina: EIRA 2. Análisis comparativo luego de 10 años de los estudios EIRA 1 y 2

ERNESTO R. FERREIRÓS^{MTSAC}, JOSÉ H. CASABÉ^{MTSAC, #}, FRANCISCO NACINOVICH, SANDRA SWIESZKOWSKI[†], HERNÁN COHEN ARAZI, CLAUDIA CORTÉS, JUAN CARLOS MODENESI, SERGIO VARINI^{MTSAC, #}, en representación de los Investigadores del Estudio EIRA-2, del Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica y del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

Recibido: 28/11/2005

Aceptado: 21/12/2005

Dirección para separatas:

Ernesto Ferreirós, Consejo de
Cardiología Clínica y Terapéutica
"Dr. Tiburcio Padilla" y Área de
Investigación, Sociedad Argentina
de Cardiología.
Azucénaga 980
(1115) Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, República Argentina
e-mail: investigación@.sac.org.ar
Tel. 4961-6027 (extensión 34)
Fax: 4963-8741

RESUMEN

Objetivo

Comparar el perfil y la evolución de la endocarditis infecciosa (EI) en nuestro país a lo largo de 10 años, a través de los registros EIRA-1 y EIRA-2. Determinar las características clínicas y epidemiológicas y la evolución hospitalaria de la EI por *Staphylococcus aureus* (EISA) en la Argentina.

Métodos

El estudio EIRA-2 fue un registro prospectivo multicéntrico conducido en 82 hospitales de 16 provincias de la Argentina. En el presente análisis se incluyeron pacientes con EI definidas (clasificación de Duke) relevados en un período de 18 meses.

Resultados

Se registraron 390 episodios de EI definidas (108 EISA y 282 no EISA); edad media $58,5 \pm 17,3$ años, sexo masculino 70%. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las 108 EISA y las 282 no EISA con respecto a edad, sexo, endocarditis de válvula protésica, enfermedad valvular degenerativa, presencia de insuficiencia cardíaca y frecuencia de tratamiento quirúrgico.

La comparación de los registros EIRA-2 y EIRA-1 demostró cambios importantes en el perfil de la enfermedad en la última década, actualmente caracterizada por pacientes de mayor edad (58 *versus* 51 años), mayor prevalencia de cardiopatía subyacente 67% *versus* 55% (en particular prótesis valvulares 19,2% *versus* 8,5%, enfermedades valvulares degenerativas 12,4% *versus* 4,8% y cardiopatías congénitas 9,5% *versus* 4,2%), mayor frecuencia de infección causada por *S. aureus* (30% *versus* 26%) y menor por *Streptococcus viridans* (30,8% *versus* 26,8%), con una reducción del tiempo hasta el diagnóstico definitivo (21,5 *versus* 33 días). No se encontraron modificaciones en la tasa de mortalidad de la enfermedad. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de las EISA con respecto a las no EISA en la prevalencia de cardiopatía subyacente [58,3% *versus* 67,4% (OR 0,7 IC 95% 0,4-0,99)]; la EISA presentó una prevalencia menor de enfermedad valvular reumática [0,9% *versus* 7,1% (OR 0,1 IC 95% 0,01-0,9)] y de cardiopatías congénitas [3,7% *versus* 11,7% (OR 0,29 IC 95% 0,08-0,9)]. Los antecedentes de procedimientos invasivos previos [33,3% *versus* 22% (OR 1,8 IC 95% 1,1-3,0)] y hemodiálisis [21,3% *versus* 10,6% (OR 2,2 IC 95% 1,2-4,3)] fueron más frecuentes en los pacientes con EISA, al igual que la incidencia de accidente cerebrovascular [17,6% *versus* 11,3% (OR 1,7 IC 95% 1,0-3,2)], embolia [8,3% *versus* 2,8% (OR 3,1 IC 95% 1,06-9,2)] y mortalidad hospitalaria [34,3% *versus* 20,9% (OR 2,0 IC 95% 1,2-3,3)].

Conclusiones

Los pacientes con EISA tienen un perfil de alto riesgo clínico, un peor pronóstico y una incidencia mayor de ACV, embolia y mortalidad hospitalaria. La comparación de los resultados generales de los registros EIRA-1 y EIRA-2 demuestra que el perfil de la EI en la Argentina ha cambiado en el transcurso de la última década. El cambio del perfil de riesgo posiblemente sea el principal responsable de que la mortalidad por EI no se haya reducido. Estos resultados sugieren que se necesitan medidas de diagnóstico y tratamiento más agresivas para mejorar el pronóstico de la EI.

REV ARGENT CARDIOL 2006;74:35-42.

Palabras clave > Endocarditis - Epidemiología - *S. aureus* - Mortalidad hospitalaria

Abreviaturas >

ACV	Accidente cerebrovascular	ETE	Ecocardiograma transesofágico
EI	Endocarditis infecciosa	ETT	Ecocardiograma transtorácico
EISA	Endocarditis infecciosa por <i>Staphylococcus aureus</i>	HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana

- Premio "Fundación Dr. Pedro Cossio" al mejor trabajo en investigación clínica del XXXII Congreso Argentino Cardiología (El listado de miembros del comité organizador, coordinadores, centros e investigadores participantes del estudio EIRA se ha publicado con anterioridad: Rev Argent Cardiol 2005;73:283-90)

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[†] Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[#] FACC

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) y los estreptococos son los principales microorganismos causales de la endocarditis infecciosa (EI). (1) Históricamente, la endocarditis por *S. aureus* se ha caracterizado por tener una evolución con peor pronóstico asociada principalmente en pacientes con antecedentes de drogadicción intravenosa y, en menor medida, en aquellos internados con catéteres intravasculares. (1-3)

Las series publicadas hasta el momento de EI por *S. aureus* (EISA) corresponden a registros de instituciones hospitalarias individuales con muestras relativamente pequeñas y en su mayoría analizadas en forma retrospectiva. (1-7) En las últimas décadas, numerosos estudios realizados en Europa y en los Estados Unidos evidenciaron cambios significativos en el perfil de la EI, que demuestran que la frecuencia observada de EI por *S. aureus* puede variar entre el 17% y el 40%. (1-7) La política sanitaria actual dirigida a cambiar la evolución natural de la EI y el patrón de resistencia antimicrobiana han modificado la epidemiología de las infecciones por *S. aureus*. Las tasas de infección por este germen se han incrementado en los pacientes hospitalizados y en la población ambulatoria la infección está vinculada a los portadores de dispositivos médicos implantables, como prótesis valvulares, catéteres, marcapasos, etc. (3-7) El número de EI por *S. aureus* comunicado recientemente por las series de países desarrollados han demostrado un crecimiento importante de la incidencia de este subtipo de EI. Sin embargo, estas publicaciones generalmente provienen de informes unicéntricos y de análisis de carácter retrospectivo, por lo que estos hallazgos no pueden generalizarse a poblaciones de países emergentes. (1-7)

A partir del estudio EIRA-1 (Endocarditis Infecciosa en la República Argentina) se pudieron conocer por primera vez las características de esta enfermedad en nuestro país. (8)

Las modificaciones observadas a nivel internacional en el perfil de la EI a través del tiempo hicieron necesario conducir un nuevo registro en los años 2002-2003 (EIRA-2) con el objetivo primario de actualizar la información obtenida entonces, verificar la aparición de eventuales cambios 10 años después del primer relevamiento y establecer si existían diferencias epidemiológicas, clínicas y/o microbiológicas de la EI por *S. aureus* respecto de la EI causada por otros microorganismos en la Argentina.

Objetivos

Objetivo primario: analizar los factores predisponentes, las formas de presentación clínica, el manejo diagnóstico y terapéutico y la evolución de los pacientes con endocarditis infecciosa asistidos en centros médicos de la República Argentina y comparar estos resultados con los observados en el estudio EIRA-1 conducido 10 años antes.

Objetivos secundarios: determinar la prevalencia y conocer las diferencias de la EI por *S. aureus* respecto de la EI causada por otros microorganismos en la Argentina.

MÉTODOS

El Segundo Estudio Nacional, Multicéntrico y Prospectivo sobre Endocarditis Infecciosa en la República Argentina (EIRA-2) fue organizado en forma conjunta por el Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica y el Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología y del que participaron 82 centros médicos de 16 provincias argentinas. La información acerca del diseño, los criterios de inclusión/exclusión, las definiciones, la organización y el desarrollo de los estudios EIRA se ha publicado con anterioridad. (8, 9)

Análisis de los resultados

Las variables discretas están expresadas como porcentajes. Las variables continuas están expresadas como media \pm desviación 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 cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron con 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 hospitalaria y se determinaron para cada categoría su *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95%.

El análisis de la existencia de asociaciones independientes entre las distintas variables y los puntos finales se efectuó por medio de un análisis de regresión logística múltiple. El valor correspondiente a cada covariable del análisis antedicho está expresado en las tablas como *odds ratio* ajustado y su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Todas las comparaciones estadísticas fueron a dos colas y valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

a. Características de los pacientes con EI definida y de los pacientes con EI por *S. aureus*

Durante el período de estudio se incluyeron 470 episodios de EI, 390 (83%) correspondieron a EI definida y 80 (17%) a EI posible. (13) Ciento catorce episodios (24,3%) tuvieron confirmación anatomopatológica. De los 390 episodios de EI definida, 108 fueron EI causadas por *S. aureus* (EISA) y 282 EI ocasionadas por otros microorganismos patógenos (no EISA).

Doscientos setenta y tres pacientes eran de sexo masculino (70,0%) y 117 mujeres (30,0%); la relación hombre:mujer fue 2,3:1. La edad media fue de $58,5 \pm 17,3$ años; la edad promedio fue mayor en las mujeres respecto de los varones ($62,1 \pm 16,9$ años *versus* $56,9 \pm 17,2$ años, $p = 0,005$).

La distribución de las enfermedades cardíacas subyacentes de acuerdo con el tipo de microorganismo responsable puede observarse en la Figura 1. En la

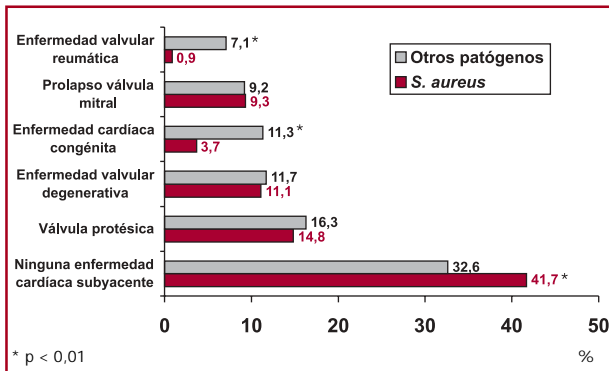


Fig. 1. Distribución de las enfermedades cardíacas subyacentes en 390 pacientes con EI definida de acuerdo con el microorganismo responsable (%; [n]).

Tabla 1 se muestran las variables asociadas con la presencia de EISA. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en pacientes con EISA fue en promedio de 10 días (rango 25-75% = 1-14 días). En los pacientes con EI por otros microorganismos, el tiempo hasta el diagnóstico fue significativamente mayor, 27 días ($p = 0,001$).

b. Hallazgos ecocardiográficos y localización en pacientes con EI por *S. aureus*

En todos los episodios de EI definida se llevaron a cabo estudios ecocardiográficos: en el 33,3% de los episodios se efectuó únicamente ecocardiograma transtorácico (ETT) y en el 66,6% se realizaron ambos estudios, ETT y ecocardiograma transesofágico (ETE).

La localización de la EI puede observarse en la Tabla 2. Los principales hallazgos ecocardiográficos fueron: vegetaciones visibles (92,6% EISA *versus* 90,8% no EISA, $p = NS$), cuyo tamaño promedio fue de $17,5 \pm 10,1$ mm EISA *versus* $12,7 \pm 10,7$ mm no EISA; $p = 0,03$), reflujo valvular (en el 66,6% de los episodios de EISA *versus* el 69,9% de los casos no EISA [$p = NS$], absceso del anillo (5,6% EISA *versus* 7,8% no EISA, OR 0,7 IC 95% 0,2-1,9; $p = NS$), perforación valvular (7,4% EISA *versus* 7,1% no EISA; $p = NS$), ruptura cordal (5,3% EISA *versus* 1,9% no EISA, OR 2,9 IC 95% 0,6-20; $p = NS$) y deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (15,7% EISA *versus* 12,4% no EISA, OR 1,3 IC 95% 0,6-2,6; $p = NS$).

c. Evolución de los pacientes con EI por *S. aureus*

Durante la evolución, el 76,9% de los casos de EISA presentaron complicaciones *versus* el 67,0% de los casos no EISA (OR 1,6 IC 95% 1,05-2,9; $p = 0,05$). Las complicaciones observadas con más frecuencia se muestran en la Figura 2. La duración promedio de la estadía hospitalaria fue de 23 días en EISA y no EISA (rango 25-75% 11-43 días EISA *versus* 14-34 días no EISA). Durante ese período, el 20,4% de los episodios de EISA fueron sometidos a cirugía de reemplazo

valvular *versus* el 28,4% de los episodios no EISA (OR 0,6 IC 95% 0,36-1,2; $p = NS$). Los motivos más frecuentes de indicación de cirugía fueron la insuficiencia cardíaca (54,8% EISA *versus* 63,5% no EISA; $p = NS$), la presencia de absceso del anillo (9,7% EISA *versus* 13,5% no EISA; $p = NS$) y la existencia de una infección no controlada (16,1% EISA *versus* 3,1% no EISA, OR 4,7 IC 95% 1,2-7,9; $p = 0,001$).

La mortalidad global fue del 24,6% (34,3% EISA *versus* 20,9% no EISA, OR 2,0 IC 95% 1,2-3,3; $p = 0,009$). En la Tabla 3 se detallan las variables que demostraron asociación significativa e independiente con la EI por *S. aureus* en el análisis de regresión logística múltiple. Pese a la mayor tasa de mortalidad observada en los pacientes que presentaban cuadros de EI por *S. aureus*, la infección endocardítica causada por este germen no constituyó un predictor independiente de mayor mortalidad en el análisis de regresión logística múltiple (OR 1,5 IC 95% 0,9-6,6; $p = 0,07$). (9) La existencia de infección por *S. aureus* no constituyó un marcador independiente de mortalidad debido a su elevada correlación con las variables que poseían el mayor poder predictivo. Los resultados observados concuerdan con las comunicaciones internacionales de países desarrollados.

En la Tabla 4 se muestra la comparación de los resultados del registro EIRA-2 con los hallazgos relevados en el estudio EIRA-1 considerando las poblaciones totales de pacientes con EI incorporadas en ambos estudios (casos de EI definida y posible). Del análisis comparativo de ambos registros se puede inferir el cambio sustancial producido en la epidemiología, el perfil clínico y las características de presentación de la enfermedad en la última década. La ausencia de modificación de la mortalidad general se correlaciona significativamente con la modificación del perfil de riesgo clínico de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Para tener una comprensión global del paciente con EI es importante considerar las características del germen involucrado, la presencia de bacteriemias transitorias y las características del huésped, incluidas en este último la presencia o no de lesión cardíaca subyacente y las comorbilidades. (1, 4)

S. aureus, especies de estreptococos y los enterococos son los responsables de más del 80% de las EI debido a las moléculas que presentan en su superficie que provocan la adhesión al endocardio valvular. (1, 2) En el caso particular de *S. aureus*, el fibrinógeno y la fibronectina unidos a proteínas son poderosas adhesinas (FnBPA y FnBPB) implicadas en el proceso de colonización, infección valvular e invasión perivalvular. *S. aureus* produce además el factor aglutinante (*clumping factor*, clfA) y un factor de agregación plaquetaria aún no determinado, elementos importantes en la colonización e invasión tisular. (1, 3, 4)

Tabla 1. Variables asociadas con la presencia de EI por *S. aureus*. Análisis univariado

Variable (%)	EISA	Otros patógenos	OR (IC 95%)	p
N	108	282	-	-
Edad (años)*	57,0 ± 17,6	59,0 ± 17,1	-	NS
Sexo masculino (%)	68,5	70,6	0,9 (0,5-1,5)	NS
Enfermedad cardíaca subyacente (%)	58,3	67,4	0,7 (0,4-0,99)	0,01
Prótesis valvular (%)	14,8	16,3	0,9 (0,4-1,7)	NS
Valvulopatía reumática (%)	0,9	7,1	0,1 (0,01-0,9)	0,001
Enfermedad degenerativa (%)	11,1	11,7	0,9 (0,4-2,0)	NS
Cardiopatías congénitas (%)	3,7	11,7	0,29 (0,08-0,9)	0,001
EI protésica precoz (%)	4,6	2,1	2,2 (0,6-8,6)	NS
Drogadicción intravenosa (%)	4,6	3,5	1,3 (0,4-4,3)	NS
Diabetes (%)	17,6	13,5	1,4 (0,7-2,6)	NS
Hemodiálisis (%)	21,3	10,6	2,3 (1,2-4,3)	0,01
Evento predisponente (%)	64,8	48,2	1,98 (1,2-3,2)	0,004
Procedimientos invasivos (%)	33,3	22,0	1,8 (1,05-2,99)	0,029
Infección cutánea (%)	27,8	5,7	6,4 (3,15-13,1)	0,0001
Catéteres intravasculares (%)	14,8	7,4	3,4 (1,11-12,5)	0,002
Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas hasta diagnóstico (días)**	10	27	-	0,001
Fiebre (%)	82,4	78,7	1,3 (0,7-2,3)	NS
Escalofríos (%)	63,9	49,6	0,7 (0,4-1,08)	0,10
Pérdida de peso (%)	28,7	41,8	0,56 (0,33-0,9)	0,02
Rash cutáneo (%)	10,2	4,6	2,3 (0,94-5,8)	0,06
Alteración del estado de conciencia (%)	28,7	19,1	1,7 (1,0-2,9)	0,05
Hepatomegalia (%)	26,9	22,0	1,3 (0,75-2,25)	NS
Petequias (%)	26,9	17,7	1,7 (1,0-2,98)	0,045
Hemorragias subungulares (%)	15,7	7,4	2,3 (1,1-4,87)	0,02
Vegetaciones visibles en ETT/ETE (%)	92,6	90,8	1,3 (0,5-3,2)	NS
Tamaño vegetación (mm)*	17,5 ± 10,1	12,7 ± 10,7	-	0,03
Deterioro función ventricular (%)	15,7	12,4	1,3 (0,6-2,6)	NS
Complicaciones en la evolución (%)	76,9	67	1,6 (1,05-2,9)	0,05
ICC en la evolución (%)	34,3	36,9	0,9 (0,5-1,5)	NS
Insuficiencia renal aguda (%)	26,9	19,5	1,5 (0,9-2,6)	0,14
Embolias mayores (%)	8,3	2,8	3,1 (1,06-9,2)	0,01
Shock séptico (%)	25,0	8,5	3,6 (1,9-6,9)	0,001
Accidente cerebrovascular (%)	17,6	11,3	1,7 (1,0-3,2)	0,01
Aneurisma micótico (%)	0,9	1,8	0,5 (0,2-4,6)	NS
Absceso anillo (%)	5,6	7,8	0,7 (0,2-1,9)	NS
Ruptura cuerda (%)	5,3	1,9	2,9 (0,6-20)	NS
Cirugía valvular (%)	20,4	28,4	0,6 (0,36-1,2)	NS
Mortalidad (%)	34,3	20,9	2,0 (1,2-3,3)	0,009

* Media ± DE

** Mediana

ICC: Insuficiencia cardíaca. ETT: Ecocardiografía transtorácica. ETE: Ecocardiografía transesofágica.

Tabla 2. Localización de la EI en 108 episodios de EISA y 282 de EI causada por otros microorganismos

	EISA n (%)	Otros patógenos (no EISA) n (%)
Válvula nativa	92	282
Corazón izquierdo		
Aórtica	19 (20,6)	88
Mitral	34 (36,9)	85
Aórtica y mitral	24 (26,0)	52
Corazón derecho		
Tricúspide	14 (15,2)	10
Pulmonar	1 (1,0)	1
Válvula protésica	16	46
Aórtica	7 (43,7)	18 (39,1)
Mitral	6 (37,5)	10 (21,7)
Mitroaórtica	2 (12,5)	17 (36,9)
Tricúspide	1 (6,25)	0 (0)
Pulmonar	0 (0)	1 (2,1)

EISA: Endocarditis infecciosa por *S. aureus*. No EISA: Endocarditis infecciosa por otros microorganismos patógenos.

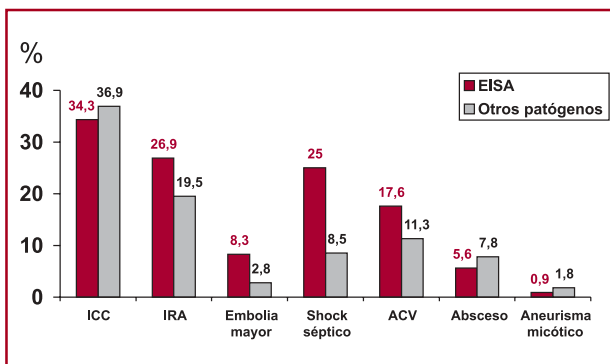


Fig. 2. Incidencia de complicaciones durante la evolución hospitalaria en 390 episodios de EI definida de acuerdo con el microorganismo responsable (%; [n]).
ICC: Insuficiencia cardíaca. IRA: Insuficiencia renal aguda. ACV: Accidente cerebrovascular. Absceso: Absceso cardíaco.

Durante muchos años, la EI por *S. aureus* se observó mayoritariamente en la comunidad, sobre todo en pacientes con drogadicción intravenosa; (4) en los últimos años, debido fundamentalmente al aumento en la indicación de implantación de prótesis valvulares, marcapasos y desfibriladores, a la colocación de catéteres intravasculares y a otros procedimientos invasivos, el porcentaje de bacteriemia por *S. aureus* tuvo un aumento sustancial en el ámbito hospitalario. (5) Una de las complicaciones más devastadoras de la bacteriemia por este germen es la

Tabla 3. Variables asociadas en forma independiente con la presencia de EI por *S. aureus*. Análisis de regresión logística múltiple

	OR (IC 95%)	p
Enfermedad cardíaca subyacente	0,75 (0,45-0,97)	0,04
Pérdida de peso	0,3 (0,15-0,9)	0,005
Shock séptico	3,1 (1,05-8,2)	< 0,001
Infección cutánea	5,8 (2,8-11,4)	< 0,001
Hemodiálisis	2,1 (1,06-4,1)	0,03
Insuficiencia hepática	1,3 (1,0-3,3)	0,05
Alteración del estado de conciencia	1,7 (0,99-2,7)	0,06
Accidente cerebrovascular	1,2 (1,09-4,6)	0,043
Embolias mayores	3,4 (1,2-10,0)	0,019
Hemorragias ungulares	2,8 (1,8-5,9)	0,01

EI, que en diferentes estudios oscila entre el 3% y el 25%, con una mortalidad elevada (19% al 65%). (4) En la Universidad de Emory se observó un 70% de aumento de EI nosocomial por *S. aureus* debido a la utilización de dispositivos intravasculares. (6) De hecho, en varias regiones del mundo, en la EI, *S. aureus* ha superado a *S. viridans* como primer germen productor de la enfermedad. (4) En un análisis previo del estudio EIRA-2 se relevaron 470 episodios de endocarditis infecciosa en 82 centros. (9, 10) La comparación entre EIRA-1 y EIRA-2 mostró un porcentaje de hemocultivos negativos similar (20,4% versus 17,7%). El germen más frecuentemente aislado en el EIRA-1 fue *S. viridans* (30,8%) seguido por *S. aureus* (26%), mientras que esta relación se invirtió en el EIRA-2 (*S. aureus* 30% y *S. viridans* 26,8%). Este predominio de *S. aureus* en nuestro país en los últimos años se observó fundamentalmente por un aumento en las EI nosocomiales y protésicas, ya que la proporción de pacientes con drogadicción intravenosa en el EIRA-2 resultó inferior a la del EIRA-1 (3,8% versus 13,5% de los episodios), hecho coincidente con un estudio multicéntrico internacional reciente. (4)

Un problema adicional es la emergencia cada vez mayor de cepas meticilinorresistentes (SAMR) y resistentes a la vancomicina (11, 12) por la utilización indiscriminada de antibióticos y el cumplimiento deficitario de las medidas de control de las infecciones.

El paciente hospitalizado en un área crítica presenta mayor susceptibilidad a las infecciones que el paciente de la comunidad. (1, 3, 4, 7, 9, 10)

También, la presencia de cardiopatía subyacente sigue siendo uno de los mayores factores de riesgo para contraer EI por *S. aureus*, (4, 8-10) en especial en presencia de valvulopatías degenerativas, prolapso de valvular mitral, válvula aórtica bicúspide o prótesis

	EIRA-1	EIRA-2
Número de centros participantes	33	82
Número de episodios de EI relevados	294	470
Episodios de EI definida de acuerdo con los criterios de Duke	75,5%	83%
Edad	51,3 ± 18,7	58,1 ± 17,6
Relación sexo masculino/femenino	2,3/1	2,3/1
Ausencia de enfermedad cardíaca subyacente	45%	33,8%
Prótesis valvular	8,5%	19,2%
Enfermedad valvular degenerativa	4,8%	12,4%
Enfermedad valvular reumática	13,0%	5,5%
Cardiopatías congénitas	4,2%	9,5%
Prolapso valvular mitral	9,5%	8,2%
Episodios previos de endocarditis infecciosa	10,2%	11,3%
Hemocultivos negativos	20,4%	17,7%
Infección por <i>Streptococcus viridans</i>	30,8%	26,8%
Infección por otros estreptococos	16,2%	12,6%
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	26%	30%
Infección por estafilococo coagulasa negativo	1,7%	8%
Infección por enterococo	11%	10,8%
Días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de EI (promedio)	33	21,5
Complicaciones durante la evolución	69,4%	67,0%
Tratamiento quirúrgico	28,2%	24,3%
Mortalidad hospitalaria	23,5%	24,3%

Tabla 4. Comparación de los resultados observados en el registro EIRA-2 con los hallazgos relevados en el estudio EIRA-1 conducido una década antes considerando las poblaciones totales de pacientes con EI incorporadas en ambos estudios

valvulares. El hecho de que en el EIRA-2 los pacientes con EI por *S. aureus* tuvieran una presencia menor de cardiopatía subyacente respecto de los pacientes con EI por otros gérmenes probablemente se explique por la ya comentada virulencia y capacidad de invasión de *S. aureus*. (1, 4)

En el presente estudio, la necesidad de hemodiálisis resultó ser un predictor significativo para adquirir EI por *S. aureus*. La bacteriemia por este germen en pacientes crónicamente hemodializados es de alrededor de 1,2 episodio por cada 100 pacientes/mes y la incidencia de EI alcanza aproximadamente el 12%, con una mortalidad que supera el 50%. (13-15)

En forma similar, los procedimientos invasivos (fundamentalmente catéteres endovenosos) se asociaron, en el presente trabajo, con una incidencia mayor de EI por *S. aureus* [33% versus 22% en EI por otros gérmenes (OR 1,8 IC 95% 1,1-3,0)], hecho reconocido por otros estudios. (16) La presencia de una prótesis valvular o un marcapasos y/o cardiodesfibrilador permanente también es un factor de riesgo para el desarrollo de EI en presencia de una bacteriemia por *S. aureus*. (4) En nuestra población, el 14,8% de los pacientes con EI por *S. aureus* tenía una prótesis valvular, porcentaje que no difirió significativamente de las EI por otros gérmenes.

El paciente con drogadicción intravenosa presenta EI por *S. aureus* en un 60% a 70% y aquellos HIV positivos (habitualmente entre el 40% y el 90%) tienen mayor riesgo de infección valvular. (4, 8) Es interesante destacar que el paciente HIV positivo sin drogadicción intravenosa no presenta esta mayor predisposición. (4) La mortalidad de la EI por *S. aureus* en el drogadicto intravenoso es menor que la de la EI nosocomial por este germen. Así, por ejemplo, en un estudio multicéntrico internacional reciente, la mortalidad por EI causada por *S. aureus* nosocomial fue del 29,4%, mientras que la adquirida en la comunidad en drogadictos intravenosos fue del 11,1%. (4) En coincidencia con la tendencia actual, (4) en el EIRA-2, como ya fuera mencionado, el porcentaje de pacientes con drogadicción intravenosa fue bajo. Por último, el impacto de la diabetes mellitus en la predisposición a EI por *S. aureus* es un tema aún no resuelto y no puede considerarse como factor de riesgo independiente. (4)

Las manifestaciones neurológicas (principalmente accidente cerebrovascular, ACV) se observan en alrededor del 30% de los pacientes y se acompañan también de una mortalidad alta. (4) En el presente estudio, el ACV se observó en forma significativamente mayor en las EI por *S. aureus* que en las producidas

por otros gérmenes [17,6 *versus* 11,3 (OR 1,7 IC 95% 1,0-3,2)].

Del mismo modo, la incidencia de embolia en las EI por *S. aureus* fue mayor que en las ocasionadas por otros gérmenes [8,3 *versus* 2,8 (OR 3,1 IC 95% 1,06-9,2)]. Es bien conocida la capacidad de invasión tisular de *S. aureus* (1,4); su presencia junto a la localización aórtica de la EI, son fuertes predictores de abscesos paravalvulares, (4, 18, 20) aunque en nuestra serie no encontramos una incidencia mayor que con los otros gérmenes involucrados. Además de las indicaciones habituales de cirugía en la EI, la tendencia actual es el tratamiento quirúrgico precoz en la EI protésica por este germen, al igual que frente a la presencia de extensión paravalvular de la infección, ya sea en válvula nativa o protésica. (4, 22, 23) Algunos estudios demuestran que la cirugía valvular precoz se acompaña de un descenso significativo en la mortalidad (del 21,6% al 16,6%). (23) Comparativamente, en nuestro país, a pesar de haberse logrado un diagnóstico más temprano de la enfermedad, la mortalidad de la EI no varió en los últimos 10 años (23,5% *versus* 24,3%), probablemente debido a que el perfil de riesgo del paciente es mayor (mayor número de EI nosocomiales y por *S. aureus*, entre otras razones) y a que se registró un descenso, aunque estadísticamente no significativo (28,2% EIRA-1 *versus* 24,3% EIRA-2), en la indicación de la cirugía precoz. (10) Los pacientes con EI por *S. aureus* presentaron una tendencia a ser sometidos a cirugía con menos frecuencia que los casos de EI por otros gérmenes (20,4% *versus* 28,4%; $p = \text{NS}$); esta tendencia también se ha registrado en otros estudios recientes, (23, 24) probablemente debido a la gravedad del cuadro séptico, que en muchos casos lleva al shock, en general con pronóstico ominoso a corto plazo y sin posibilidad de cirugía. (4, 20) Por todo lo expuesto, la mortalidad de la EI por *S. aureus* sigue siendo alta (19% a 65%) y mayor que la correspondiente a la EI causada por *S. viridans* y *Enterococcus*. (1, 4) En coincidencia, en nuestro estudio, la mortalidad de la EI por *S. aureus* resultó significativamente más elevada que la de las EI por otros gérmenes [34,3% *versus* 20,9% (OR 2,0 IC 95% 1,2-3,3)].

CONCLUSIONES

Los pacientes con EI por *S. aureus* tienen un perfil de alto riesgo clínico y su pronóstico es grave, con una mayor ocurrencia de accidente cerebrovascular y embolias, así como una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con las EI producidas por otros gérmenes. Dado que la EI por *S. aureus* se observa cada vez con mayor frecuencia, será fundamental desarrollar en el futuro conductas más agresivas con la finalidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad. La comparación de los resultados generales de los registros EIRA-1 y EIRA-2 demuestra que el perfil de la EI en la Argentina ha cambiado significativamente en el transcurso de la última década.

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 durante los años 2001-2002.

Agradecimientos

Agradecemos al Prof. Dr. David T. Durack por su cuidadosa revisión de los análisis, los resultados y los mensajes del presente estudio.

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.

SUMMARY

S. Aureus Infective Endocarditis in Argentina: A Comparative Analysis after 10 Years of EIRA-1 and EIRA-2 Surveys

Work Objective

To analyze the evolution and profile of infective endocarditis (IE) in Argentina during the last 10 years through the comparison of EIRA-1 and EIRA-2 surveys. To determine the epidemiological and clinical characteristics, and in-hospital evolution of *S. aureus* IE (SAIE) in Argentina.

Research Design and Methods

The EIRA-2 survey was a prospective, multicentric study performed in 82 hospitals belonging to 16 of the 24 Argentinean provinces. Patients with definitive diagnosis of IE (Duke criteria) were followed-up during an 18-month period.

Results

Three hundred and ninety episodes of definitive IE were reported (108 SAIE and 282 non-SAIE); mean age was 58.5 ± 17.3 years, male sex 70%. No statistically significant differences were observed between SAIE and non-SAIE regarding mean age, sex, prosthetic valve IE, degenerative valve IE, prevalence of heart failure and surgical treatment. The comparison of the EIRA-2 and EIRA-1 surveys showed that IE profile has changed in the last decade in Argentina. Currently, patients are older (58 vs. 51 years), and have a higher prevalence of underlying heart disease (67% vs. 55%) particularly prosthetic valve (19.2% vs. 8.5%), degenerative valve disease (12.4% vs. 4.8%), and congenital heart disease (9.5% vs. 4.2%); infections were more frequently caused by *S. aureus* (30% vs. 26%) and less by *S. viridans* (30.8% vs. 26.8%) with a decreased time until final diagnosis (21.5 vs. 33 days). No significant changes were observed in the overall mortality rate. Patients with SAIE showed a significantly ($p < 0.01$) higher prevalence of underlying heart disease (58.3% vs. 67.4% [OR 0.7; 95%CI: 0.4-0.99]); and a lower incidence of rheumatic valve disease [0.9% vs. 7.1% (OR 0.1; 95%CI: 0.01-0.9)] and congenital heart disease [3.7% vs. 11.7% (OR 0.29; 95%CI: 0.08-0.9)]. Prior invasive procedures (33.3% vs. 22% [OR 1.8; 95%CI: 1.1-3.0]) and hemodialysis (21.3% vs. 10.6% [OR 2.2; 95%CI: 1.2-4.3]) were significantly more frequent in SAIE; as well as a higher incidence of stroke (17.6% vs. 11.3% [OR 1.7; 95%CI: 1.0-3.2]), embolism (8.3% vs. 2.8% [OR 3.1; 95%CI: 1.06-9.2]) and in-hospital mortality (34.3% vs. 20.9% [OR 2.0; 95%CI: 1.2-3.3]).

Conclusion

Patients with SAIE have a higher risk profile and a worse prognosis, showing a higher incidence of stroke, embolism

and in-hospital mortality. The comparison of the overall results of the EIRA-2 and EIRA-1 surveys showed that the clinical profile of IE has changed in Argentina; the different risk profile is the most likely explanation for the unchanged in-hospital mortality of IE. More aggressive measures are needed in order to improve the prognosis of IE.

Key words > Endocarditis - Epidemiology - *S. aureus* - Hospital mortality

BIBLIOGRAFÍA

- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139-49.
- Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005;201:1627-35.
- Petti CA, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:413-35.
- Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E; ICE Investigators. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
- Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 1996;23:255-9.
- Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-4.
- Casabé JH, Pellegrini CD, Hershson AR, Ramos MS, Vidal L, Sampó EA y col. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Resultados Generales. *Rev Argent Cardiol* 1996;64(Supl V):9-19.
- Modenesi JC, Ferreirós E, Swieszkowski S, Nacinovich F, Cortés C, Cohen Arazí H, y col. Predictores de mortalidad hospitalaria de la endocarditis en la República Argentina: resultados del estudio EIRA-2. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:283-90.
- Ferreirós ER, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortés C, et al; on behalf of the EIRA-2 Investigators. Epidemiological, Clinical and Microbiological Profile of Infective Endocarditis in Argentina: A National Survey. The EIRA-2 (Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2) Study. *Am Heart Journal* (in press).
- Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;21:1417-23.
- Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:300-5.
- Marr KA, Kong L, Fowler VG, Gopal A, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1684-9.
- McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1008-14.
- Spies C, Madison JR, Schatz LJ. Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2004;164:71-5.
- Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:695-703.
- Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-8.
- Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462-9.
- Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
- Casabe JH, Deschle H, Cortes C, Stutzbach P, Hershson A, Nagel C, et al. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a tertiary medical center (1992-2001). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:578-85.
- Deschle H, Bustamante Labarta M, Fernández M, Pérez de la Hoz R, Miranda A, Favalaro RR y col. Absceso anular por endocarditis infecciosa: Predictores clínicos y evolución hospitalaria. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:359-64.
- Remadi JP, Najdi G, Brahim A, Coviaux F, Majhoub Y, Tribouilloy C. Superiority of surgical versus medical treatment in patients with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2005;99:195-9.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
- Kupferwasser I, Darius H, Muller AM, Mohr-Kahaly S, Westermeyer T, Oelert H, et al. Clinical and morphological characteristics in *Streptococcus bovis* endocarditis: a comparison with other causative microorganisms in 177 cases. *Heart* 1998;80:276-80.
- Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf Ch, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-5.