

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA POR
BACILOS GRAM NEGATIVOS NO HACEK: UNA
ENTIDAD POCO CONOCIDA**



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA,

Servicio de Cardiología Hospital Clínico
Universitario de Valladolid

Autor: María Freire Lázaro

Tutor: Javier López Díaz

Curso 2020-2021

ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA POR BACILOS GRAM NEGATIVOS NO HACEK: UNA ENTIDAD POCO CONOCIDA

<u>ÍNDICE:</u>	Página
1. RESUMEN / ABSTRACT.....	2
2. PALABRAS CLAVE.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1. Definición y tipos de endocarditis infecciosa.....	3
3.2. Epidemiología de endocarditis infecciosa.....	4
3.3. Importancia de la endocarditis infecciosa.....	5
3.4. Pronóstico y opciones de tratamiento.....	5
3.5. Endocarditis por bacilos Gram negativos.....	7
4. HIPÓTESIS.....	9
5. OBJETIVOS.....	9
6. MÉTODOS.....	9
7. RESULTADOS.....	10
8. DISCUSIÓN.....	19
9. CONCLUSIONES.....	21
10. REFERENCIAS.....	21
11. ANEXOS.....	24

1. RESUMEN / ABSTRACT

Introducción y objetivos: La endocarditis infecciosa (EI) por bacilos Gram negativos no-HACEK constituye una entidad poco conocida y poco estudiada. Nuestros objetivos son: describir las características principales de las EI izquierdas por bacilos Gram negativos no-HACEK, comparar estas características con las EI producidas por *Staphylococcus aureus* (SA) y *Streptococcus viridans* (SV) y realizar un análisis de los principales predictores de mortalidad.

Métodos: Se analizó una muestra de 47 pacientes con EI izquierda por bacilos Gram negativos no-HACEK diagnosticada desde 1996 hasta 2021, obtenida de la base de datos ENDOVAL que incluye tres hospitales terciarios españoles. Se realizó un análisis descriptivo de nuestra muestra, después se comparó su perfil con las EI producidas por SA (n=258) y SV (n=206) y, por último, se realizó un análisis univariado de mortalidad hospitalaria.

Resultados: La EI izquierda por bacilos Gram negativos representa el 3.5% de las EI izquierdas de nuestra serie. *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente (25.5%). Afecta frecuentemente a pacientes sin cardiopatía previa (68%), la forma de presentación más frecuente es la cardíaca, precisa cirugía el 46.8% de los pacientes y la mortalidad hospitalaria es del 31.9%. El perfil de la EI izquierda por bacilos Gram negativos es muy similar al de las EI izquierdas provocadas por SA, mientras que existen grandes diferencias con las debidas a SV. La mortalidad hospitalaria es intermedia entre ambas entidades. Las variables asociadas a mayor mortalidad hospitalaria en la EI izquierda por bacilos Gram negativos son la insuficiencia cardíaca y el shock séptico durante la hospitalización.

Conclusiones: La EI izquierda por bacilos Gram negativos no-HACEK es una entidad poco frecuente con un perfil clínico agresivo. Dos complicaciones clínicas, la insuficiencia cardíaca y el shock séptico se asocian a mayor mortalidad. Su mortalidad hospitalaria es elevada, menor que la de la EI por SA y mayor que la debida a SV.

2. PALABRAS CLAVE

Endocarditis infecciosa, bacilos Gram negativos no-HACEK.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Definición, fisiopatología y tipos de endocarditis infecciosa.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad multisistémica que resulta de una infección, generalmente bacteriana, de la superficie endocárdica del corazón. Es una entidad reconocida como patológica durante cientos de años y como infecciosa desde el siglo XIX [1]. El desarrollo de la EI es el resultado neto de la compleja interacción entre el patógeno del torrente sanguíneo con las moléculas de la matriz y las plaquetas en los sitios dañados de las células endocárdicas [2].

La enfermedad se desarrolla en tres etapas; el paso inicial es la **bacteriemia** (ingreso de bacterias al torrente sanguíneo a través de la boca, tracto gastrointestinal o urinario, piel, catéteres venosos...). El segundo paso es la **adhesión** (unión de las bacterias al endotelio normal o dañado a través de adhesinas) y el último es la **colonización** (ciclos de proliferación bacteriana, trombosis, reclutamiento de monocitos e inflamación, todo ello lleva a la formación de una vegetación madura) [3].

La EI no es una sola enfermedad, sino que puede tener múltiples presentaciones dependiendo del órgano involucrado, la cardiopatía subyacente, el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características del paciente [4]. Como enfermedad sistémica, produce cambios patológicos característicos en múltiples órganos diana ya que porciones de la matriz plaquetas-fibrina pueden desprenderse de la válvula cardíaca infectada y alojarse en un lecho vascular orgánico. Estos émbolos sépticos pueden afectar a casi cualquier sistema u órgano del cuerpo y es por ello por lo que esta enfermedad presenta diversas manifestaciones [1] desde sepsis hasta enfermedad febril indolente, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular [3].

Está establecido que la EI en la población general ocurre con mayor frecuencia en el lado izquierdo del corazón, afectando a las válvulas mitral y aórtica. Se cree que la predilección está relacionada con las presiones más altas en el lado izquierdo que producen un flujo más turbulento, el contenido de oxígeno más alto en el lado izquierdo que es favorable al crecimiento bacteriano y las lesiones congénitas y adquiridas que son epidemiológicamente más comunes en las válvulas cardíacas izquierdas. Por el contrario, la endocarditis del lado derecho representa sólo el 5-10% de los casos de EI. La mayoría de ellos involucran a la válvula tricúspide y ocurren en usuarios de drogas inyectables [5] o en pacientes portadores de dispositivos endocavitarios (marcapasos, desfibriladores o catéteres venosos centrales).

En el estudio de *Adriana Luk et al*, la EI sobre válvula nativa representó el 78% de los casos y su forma más común de presentación fue el fallo cardíaco [6]. Mientras, en el estudio de *Wang et al*, la EI sobre prótesis valvular cardíaca fue una complicación poco común pero potencialmente letal de la cirugía de reemplazo valvular [7].

3.2 Epidemiología de endocarditis infecciosa.

La EI es una enfermedad infecciosa poco común, con una incidencia anual que varía de 3 a 7 nuevos episodios por 100000 personas-año en las encuestas de población más contemporáneas [8]. Aunque la incidencia global de EI se ha mantenido estable, la incidencia de EI causada por *Staphylococcus aureus* ha aumentado (según *Selton-Suty et al*, representa el 30% de los casos [9]) siendo ahora el microorganismo causante más común en la mayor parte del mundo industrializado [8]; *S. aureus* es el microorganismo causante más frecuente en Norte América y Europa, mientras que en Sudamérica la etiología más frecuente son los estreptococos [1]. *S. aureus* es también el patógeno más común en la endocarditis aislada de la válvula tricúspide y representa el 60% de los casos entre los adictos a drogas [5]. Se encuentran también entre los microorganismos causantes de EI los *Staphylococcus* coagulasa negativos (10%, que tienen un papel importante en la EI protésica), los estreptococos orales (20%), otros estreptococos (10%) y los enterococos (10%). Las bacterias Gram negativas del grupo HACEK (se incluyen las especies *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella*), las zoonosis y los hongos presentan en conjunto menos del 5% de los casos [3].

La edad media de los pacientes con EI ha aumentado significativamente en las últimas décadas [10] aunque más de la mitad de los pacientes con EI tienen < 50 años y aproximadamente dos tercios son hombres [1]. Respecto a los factores de riesgo de la EI, cualquier tipo de cardiopatía estructural puede predisponer a la enfermedad. En los países desarrollados, la proporción de casos relacionados con la cardiopatía reumática se ha reducido al 5% o menos en las últimas dos décadas. En los países en desarrollo, sin embargo, la cardiopatía reumática sigue siendo la afección cardíaca predisponente más común a la EI. La cardiopatía congénita también confiere un mayor riesgo de EI. Las prótesis valvulares y los dispositivos cardíacos (marcapasos permanentes y desfibriladores automáticos) son factores de riesgo importantes para la EI. Las tasas de implantación de estos dispositivos han aumentado drásticamente en las últimas décadas; en consecuencia, las válvulas y dispositivos protésicos están involucrados en una proporción creciente de casos de EI [1].

Ha habido un gran cambio en la demografía de los pacientes con EI, particularmente en el mundo desarrollado. Aunque la incidencia global se ha mantenido estable, la incidencia ha ido en aumento en las personas adictas a drogas por vía parenteral [11]. Las

hipótesis ofrecidas para explicar la patogenia de la EI en usuarios de drogas incluyen las diferencias en las válvulas y el endotelio valvular en usuarios de drogas, efectos fisiológicos de sustancias inyectables, diferencias en organismos infecciosos y carga bacteriana en usuarios de drogas y cambios inmunológicos propios [5]. La EI previamente se asoció con infecciones del torrente sanguíneo, sugiriendo que las personas que se inyectan drogas son un factor de riesgo [12]. Otros factores que predisponen a la EI incluyen la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el contacto estrecho con el sistema de salud. En particular, la EI asociada a la atención de la salud ha aumentado en las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados [1].

Entre los procedimientos de riesgo se incluyen la manipulación dental de la región gingival o periapical, la perforación de la mucosa oral y los procedimientos de eliminación del sarro y endodoncia. La profilaxis antibiótica sólo debe considerarse para pacientes con alto riesgo de EI sometidos a procedimientos dentales de alto riesgo (aquellos que requieran manipulación de la región gingival o periapical del diente o perforación de la mucosa oral). Cabe señalar que la bacteriemia de bajo grado pero repetitiva es más frecuente durante las actividades cotidianas como el cepillado de dientes. Por lo tanto, el riesgo de EI puede estar más relacionado con las bacteriemias de bajo grado acumuladas durante la vida diaria que con bacteriemias esporádicas de alto grado después de procedimientos dentales [4].

3.3 Importancia de la endocarditis infecciosa.

La EI es una enfermedad relativamente rara pero potencialmente mortal [1]. A pesar de los avances en el diagnóstico, la terapia antimicrobiana, las técnicas quirúrgicas y el manejo de las complicaciones, los pacientes con EI aún tienen altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con esta condición [2]. Según un estudio de *Murray et al*, a nivel mundial, la EI se asoció con 1,58 millones de años de vida ajustados por discapacidad o años de vida perdidos como resultado de la muerte y enfermedades no mortales [8]. La EI es una enfermedad que se asocia con altas tasas de complicaciones graves que pueden ser mortales [13].

3.4 Pronóstico y opciones de tratamiento.

El pronóstico de la EI está influido por cuatro tipos de factores según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología [4] y que quedan reflejadas en la **tabla 1**. a) Dependientes de las características del paciente, b) presencia de complicaciones cardíacas o extracardíacas, c) microorganismo causante, d) algunos hallazgos ecocardiográficos.

Paciente	Complicaciones	Microorganismo	Ecocardiograma
Edad avanzada	Insuficiencia cardíaca	<i>Staphylococcus aureus</i>	Complicaciones perianulares
EI en válvula protésica	Insuficiencia renal	Hongos	Insuficiencia valvular izquierda grave
Diabetes Mellitus	Shock séptico	Bacilos Gram negativos no HACEK	Hipertensión pulmonar
Comorbilidad (fragilidad, inmunodeficiencia, enfermedad renal o pulmonar)	Hemorragia cerebral	HACEK	Vegetaciones grandes
	Extensión > moderada de accidente cerebrovascular isquémico		Fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja
			Disfunción valvular protésica grave
			Cierre mitral prematuro y otros signos de presiones diastólicas aumentadas

Tabla 1. Factores pronósticos de la EI según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología.

El manejo de la EI es un desafío clínico y logístico [3]. Como opciones de tratamiento se encuentran el tratamiento médico (terapia antimicrobiana que ha de realizarse en la totalidad de los pacientes) y la cirugía cardíaca (contribuye a eliminar el material infectado y permite el drenaje de los abscesos). Respecto al tratamiento médico, los antimicrobianos bactericidas son más eficaces que los bacteriostáticos. En general hay que utilizarlos en combinación. Hay diferencias al tratar la EI sobre válvula protésica, donde la duración del tratamiento debe ser mayor (6 semanas) respecto a la EI sobre válvula nativa donde el tratamiento debe durar entre 2 y 6 semanas. En ambos casos, la duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz (hemocultivo negativo en caso de haber tenido un hemocultivo positivo inicial) [4].

Las indicaciones de la cirugía propuestas en las guías de práctica clínica americanas y europeas se resumen en 3 situaciones generales: insuficiencia cardíaca, infección no controlada y prevención de embolias. El momento óptimo de la intervención quirúrgica es controvertido [3]. Se considera muy importante la evaluación a la hora de tomar la decisión de someter al paciente a la cirugía, que debe incluir el estado clínico del paciente, las comorbilidades y el riesgo operatorio individual [4].

3.5 Endocarditis por bacilos Gram negativos.

Las infecciones debidas a bacilos Gram negativos han aumentado de forma creciente su propagación, su mortalidad y costos médicos en los últimos años [14]. Además, de los microorganismos multirresistentes a antimicrobianos (problema en continuo aumento), la mayoría son Gram negativos [15]. Estos microorganismos habitualmente están implicados en infecciones graves por lo que suponen un problema muy relevante de salud a considerar en todo el mundo [16].

Las EI por bacilos Gram negativos las podemos dividir en dos subgrupos: los pertenecientes al grupo HACEK y los llamados “no-HACEK” [4], estos últimos son los que trataremos en este trabajo. La EI por bacilos Gram negativos no-HACEK, es una enfermedad poco conocida. Su frecuencia se ha estimado entre un 1% y un 2% de todas las EI (13, 17). Sin embargo, a lo largo de los últimos 50 años, su incidencia está aumentando y es posible que lo siga haciendo en los próximos años [18,19].

Las principales características de esta entidad no están bien establecidas. Los principales estudios al respecto y las características más relevantes de los mismos se resumen en la **tabla 2** y no están exentos de problemas metodológicos. Sus resultados son muy dispares entre sí, lo que dificulta en gran medida el conocimiento de esta enfermedad. De hecho, las guías europeas del manejo de la EI dedican solamente un párrafo a esta entidad basado exclusivamente en un único estudio (*Morpeth et al.*) [17]. Lo que recoge la guía es que el tratamiento recomendado es la cirugía precoz y terapia antimicrobiana a largo plazo (6 semanas) de combinaciones de betalactámicos y aminoglucósidos (en ocasiones se pueden añadir quinolonas o cotrimoxazol). Se pueden realizar pruebas in vitro y monitorizar la concentración de antibióticos. Cada caso debe ser discutido por un equipo multidisciplinar [4].

	Morpeth	Noureddine M	Falcone M	Ertugrul M	Burgos LM	Vineeth T
Año	2007	2011	2018	2019	2019	2020
Procedencia de la muestra	Europa, América, Asia Australia, Nueva Zelanda	Andalucía	Italia	Turquía	Argentina	India
Periodo reclutamiento	2000-2005	1984-2008	2004-2011	2007-2016	1998-2016	2006-2016
Número de pacientes	49	24	58	26	31	27
Edad media	63	63	70	53	72	49
Sexo predominante	Hombres	Sin preferencias	Hombres	Mujeres	Hombres	Hombres
Adictos a drogas parenterales	4%	0	8,6%	0	0	-
Cardiopatía congénita	6%	4%	6,9%	0	0	50%
Dispositivo endovascular	29%	29%	25,9%	26,9%	75%	25%
Asociado a cuidados sanitarios	57%	37%	41,4%	65,4%	70%	40%
<i>Escherichia coli</i>	29%	25%	31%	26%	25%	37%
Cirugía cardíaca	51%	20%	43,1%	38,5%	37,5%	-
Mortalidad intrahospitalaria	25%	41%	13,8%	23%	20,8%	30%
Mortalidad tratamiento médico	25%	36%	13,8%	20%	26,6%	-
Mortalidad cirugía	24%	60%	25%	25%	11,1%	-

Tabla 2. Resumen de las principales características de los estudios previos sobre la EI por bacilos Gram negativos no-HACEK.

4. HIPÓTESIS

4.1.- La EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos no-HACEK presenta unas características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y un pronóstico diferente al de las EI por *S. aureus* y *S. viridans*.

4.2.- La EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos no-HACEK es una enfermedad con elevada mortalidad y se relaciona con diversos factores de riesgo.

5. OBJETIVOS

5.1.- Describir las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y evolutivas de las EI izquierdas provocadas por bacilos Gram negativos no-HACEK.

5.2.- Comparar las principales características de las EI izquierdas por bacilos Gram negativos no-HACEK con las provocadas por *S. aureus* y *S. viridans*.

5.3.- Analizar las características asociadas a mortalidad hospitalaria de la EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos no-HACEK.

6. MÉTODOS

6.1.- Ámbito del estudio y selección de pacientes:

En el presente trabajo han colaborado 3 hospitales terciarios del Sistema Nacional de Salud: Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Hospital Universitario La Princesa de Madrid, que forman conjuntamente un grupo multicéntrico para el estudio de la endocarditis infecciosa (grupo ENDOVAL). Comparten protocolos de actuación y proyectos de investigación con una base de datos común a todos ellos. Los tres centros son hospitales terciarios que disponen de cirugía cardíaca y que son referencia para centros satélites colindantes por su experiencia en el manejo de la EI. La base ENDOVAL está formada por todos los pacientes con diagnóstico de EI ingresados en los 3 hospitales, desde 1996 hasta la fecha. Solamente se han considerado pacientes con diagnóstico definitivo de EI con afectación izquierda. Se han seguido los criterios de Duke hasta el año 2002 y los criterios Duke modificados posteriormente.

6.2.- Definiciones:

Para cada paciente con EI izquierda incluido en el estudio se ha rellenado una ficha de datos estandarizada según un protocolo predefinido de actuación. El protocolo sigue las directrices éticas de la declaración de Helsinki de 1975 y sus posteriores actualizaciones, y ha sido aprobado por los comités de ética a nivel local.

El protocolo se aplica a todos los pacientes con sospecha de EI, pero solamente aquellos con diagnóstico de endocarditis definitiva son incluidos en la base de datos. Para cada paciente evaluado se realiza una historia clínica detallada, una exploración física general y específica para buscar estigmas de la endocarditis, una analítica sanguínea con al menos sistemático y bioquímica, una radiografía de tórax y un electrocardiograma de 12 derivaciones. Además, se recogen al menos tres hemocultivos separados durante media hora en tres sitios de punción diferente, y se realiza al menos un ecocardiograma transtorácico y transesofágico. Otras pruebas realizadas en el proceso diagnóstico también se recogen, así como el tratamiento antibiótico utilizado, la indicación y técnica quirúrgica utilizada, y la evolución clínica hospitalaria de la enfermedad.

6.3.- Métodos estadísticos:

Realizamos un análisis descriptivo y comparativo de las principales características de las poblaciones con EI izquierda. Las variables categóricas se han expresado como valor absoluto y porcentaje y las variables continuas como media [\pm] desviación estándar, y/o mediana y rango intercuartílico en caso de no normalidad. La asunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de variables cualitativas se ha realizado mediante el test de chi cuadrado y el test exacto de Fisher (cuando la frecuencia esperada fuera menor de 5) y la comparación de variables continuas con el test T de Student o su equivalente no paramétrico para variables con distribución no normal, el test U de Mann-Whitney. Se ha considerado como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

7. RESULTADOS

Del total de 1629 episodios de EI recogidos de forma prospectiva en la base ENDOVAL, 1362 fueron definitivas e izquierdas (83.6%). De estas últimas, **47** fueron causadas por bacilos Gram negativos no-HACEK y constituyen nuestro grupo de estudio (3.5%). Además, 258 episodios fueron provocados por *Staphylococcus aureus* (18,9%) y 206 por *Streptococcus viridans* (15.1%)

7.1 Análisis descriptivo EI por bacilos Gram negativos:

7.1.1.- Características epidemiológicas: las principales características epidemiológicas se muestran en la **tabla 3**. La edad media fue $67,6 \pm 10,5$ años, el 55,3% fueron mujeres y 42,6% fueron de origen nosocomial. El 25% de los pacientes tenía como antecedente el ser portador de un catéter intravascular. Más de la mitad de los pacientes presentaba enfermedades subyacentes, siendo la diabetes mellitus la más frecuente. Llama la atención que el 68% de los pacientes no tenía valvulopatía previa conocida.

Características epidemiológicas	n=47
Edad (años), media \pm desviación estándar	67,6 \pm 10,5
Posibles fuentes de EI	
Desconocido, n (%)	16 (34)
Manipulación gastrointestinal, n (%)	2 (4,3)
Manipulación genitourinaria, n (%)	2 (4,3)
Catéter intravascular, n (%)	12 (25,5)
Infección local, n (%)	10 (21,3)
Enfermedades subyacentes	
Alcoholismo, n (%)	4 (8,5)
Diabetes, n (%)	14 (29,8)
Cáncer, n (%)	4 (8,5)
EPOC, n (%)	4 (8,5)
Inmunodepresión, n (%)	3 (6,4)
Anemia, n (%)	4 (8,5)
Insuficiencia renal crónica, n (%)	4 (8,5)
Cardiopatía de base previa	
No	32 (68)
Reumática, n (%)	2 (4,3)
Degenerativa, n (%)	10 (21,3)
Mixoide, n (%)	3 (6,4)
Endocarditis previa, n (%)	3 (6,4)
Antibiótico 15 días previos a ingreso, n (%)	15 (31,9)

Tabla 3. Principales características epidemiológicas de las EI por bacilos Gram negativos.

7.1.2.- Características clínicas: Las formas de presentación clínica se exponen en la **Figura 1** y en la **Tabla 4**.

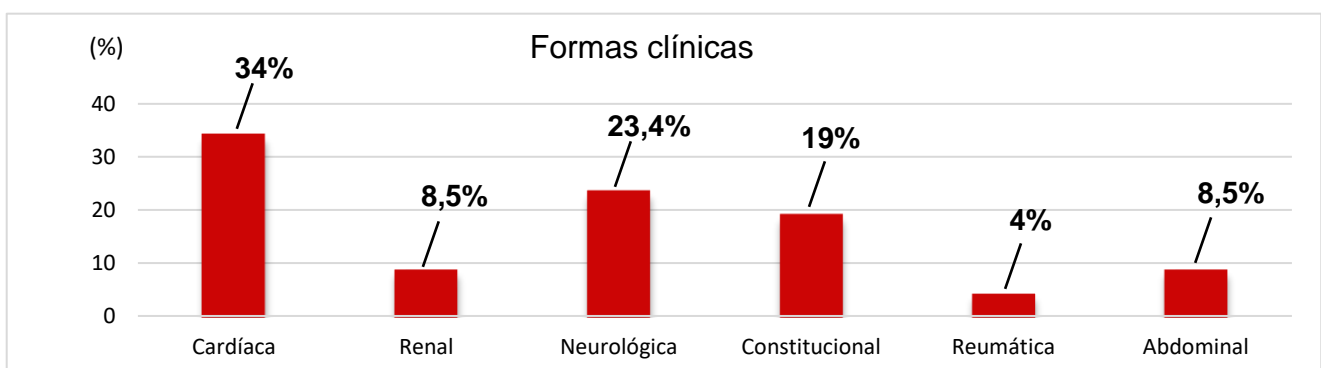


Figura 1. Distribución según la forma clínica de presentación.

Características clínicas	n=47
Inicio agudo, n (%)	29 (61,7)
Fiebre	
Previa, n (%)	28 (59,6)
Al ingreso, n (%)	38 (80,9)
Durante el ingreso, n (%)	44 (93,6)
Tiritona, n (%)	23 (48,9)
Soplo, n (%)	14 (29,8)
Insuficiencia cardíaca	
NYHA III-IV, n (%)	10 (21,3)
Al ingreso, n (%)	12 (25,5)
Durante el ingreso, n (%)	23 (48,9)
Disnea, n (%)	14 (29,8)
Tos, n (%)	5 (10,6)
Infiltrados pulmonares, n (%)	3 (6,4)
Dolor torácico, n (%)	4 (8,5)
Shock séptico	
Al ingreso, n (%)	9 (19)
Durante el ingreso, n (%)	15 (31,9)
Insuficiencia renal	
Al ingreso, n (%)	5 (10,6)
Durante el ingreso, n (%)	16 (34)
Esplenomegalia, n (%)	4 (8,5)
Cefalea, n (%)	3 (6,4)
Dolor abdominal, n (%)	2 (4,3)
Náuseas, n (%)	10 (21,3)
Artralgias, n (%)	4 (8,5)
Mialgias, n (%)	4 (8,5)
Confusión/ delirio, n (%)	5 (10,6)
ACVA	
Al ingreso, n (%)	8 (17)
Durante el ingreso, n (%)	10 (21,3)
Embolismo sistémico	
Al ingreso, n (%)	10 (21,3)
Durante el ingreso, n (%)	16 (34)

Tabla 4. Distribución de los diferentes síntomas. ACVA: accidente cerebrovascular.

7.1.3.- Características microbiológicas: El 80,9% presentó hemocultivos positivos al ingreso y un 27,7% presentó hemocultivos persistentemente positivos a las 48/72 horas del inicio del tratamiento antibiótico. La distribución de los microorganismos más frecuentes se muestra en la **tabla 5**.

Distribución por microorganismos	n=47
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	12 (25,5)
<i>Coxiella spp</i> , n (%)	6 (12,8)
<i>Proteus spp</i> , n (%)	6 (12,8)
<i>Klebsiella spp</i> , n (%)	5 (10,6)
<i>Pseudomonas spp</i> , n (%)	5 (10,6)
<i>Enterobacter spp</i> , n (%)	3 (6,4)
<i>Serratia marcescens</i> , n (%)	3 (6,4)
<i>Bartonella spp</i> , n (%)	2 (4,2)
<i>Legionella spp</i> , n (%)	1 (2,1)
<i>Salmonella enteritidis</i> , n (%)	1 (2,1)
<i>Acinetobacter usingii</i> , n (%)	1 (2,1)
<i>Campylobacter fetus</i> , n (%)	1 (2,1)
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , n (%)	1 (2,1)

Tabla 5. Distribución de las EI por bacilos Gram negativos no-HACEK por microorganismos.

7.1.4.- Características ecocardiográficas: Los resultados ecocardiográficos se muestran en la **Tabla 6**. Un 83% presentaron vegetaciones en el ecocardiograma y el 19% alguna complicación perianular. La localización más frecuente fue la válvula mitral nativa, seguida de la prótesis mecánica mitral.

Características ecocardiográficas	n=47
Vegetación, n (%)	39 (83,0)
Complicación perianular, n (%)	9 (19,1)
Rotura, n (%)	1 (2,1)
Insuficiencia moderada-severa, n (%)	28 (59,6)
Distribución valvular	
Válvula aórtica nativa, n (%)	9 (19,1)
Válvula mitral nativa, n (%)	20 (42,6)
Prótesis aórtica mecánica, n (%)	6 (12,8)
Prótesis mitral mecánica, n (%)	13 (27,7)
Bioprótesis aórtica, n (%)	3 (6,4)
Bioprótesis mitral, n (%)	0 (0)

Tabla 6. Resultados ecocardiográficos de las EI por bacilos Gram negativos.

7.1.4.- Características evolutivas y pronóstico hospitalario:

Las Figuras 2 y 3 muestran los resultados respecto al porcentaje de pacientes que requirieron cirugía (46,8%) y de mortalidad intrahospitalaria (31,9%) respectivamente.

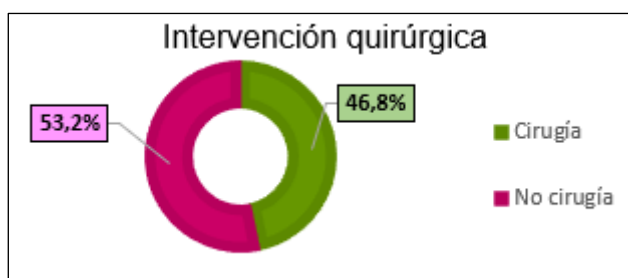


Figura 2. Cirugía versus no cirugía.

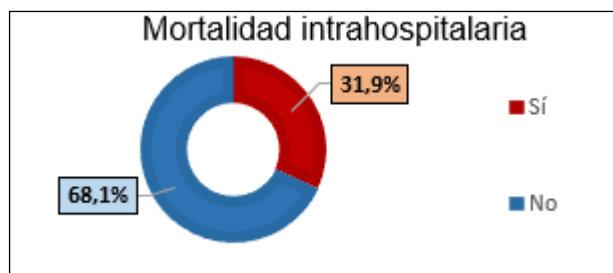


Figura 3. Mortalidad intrahospitalaria.

7.2.- Análisis predictivo de mortalidad EI por bacilos Gram negativos:

La tabla 7 muestra el análisis univariado de mortalidad en las EI definitivas izquierdas provocadas por bacilos Gram negativos no-HACEK. Las variables asociadas a mayor mortalidad hospitalaria son la insuficiencia cardiaca y el shock séptico durante el ingreso

	Vivos (n=32)	Muertos (n=15)	p
Características epidemiológicas			
Edad (años), media \pm desviación estándar	67,25 \pm 10,6	68,27 \pm 10,7	0,762
Mujeres, n (%)	17 (53,1)	9 (60)	0,659
Nosocomial, n (%)	12 (37,5)	8 (53,3)	0,306
Factor desencadenante			
Desconocido, n (%)	11 (34,4)	5 (33,3)	0,944
Manipulación gastrointestinal, n (%)	1 (3,1)	1 (6,7)	0,541
Manipulación genitourinaria, n (%)	1 (3,1)	1 (6,7)	0,541
Catéter intravascular, n (%)	8 (25)	4 (26,7)	0,999
Infección local, n (%)	9 (28,1)	1 (6,7)	0,135
Enfermedades subyacentes			
Alcoholismo, n (%)	2 (6,3)	2 (13,3)	0,583
Diabetes, n (%)	9 (28,1)	5 (33,3)	0,742
Inmunodepresión, n (%)	3 (9,4)	0 (0)	0,541
Insuficiencia renal crónica, n (%)	2 (6,3)	2 (13,3)	0,583
Cardiopatía de base previa			
Reumática, n (%)	2 (6,3)	0 (0)	0,999
Degenerativa, n (%)	5 (15,6)	5 (33,3)	0,252
Endocarditis previa, n (%)	2 (6,3)	1 (6,7)	0,999

Antibiótico 15 días previos a ingreso, n (%)	13 (43,3)	2 (15,4)	0,096
Características clínicas			
Inicio agudo, n (%)	19 (61,3)	10 (66,7)	0,723
Fiebre al ingreso, n (%)	25 (78,1)	13 (86,7)	0,697
Tiritona, n (%)	15 (53,6)	8 (61,5)	0,632
Soplo, n (%)	10 (32,3)	4 (28,6)	0,999
Insuficiencia cardiaca al ingreso, n (%)	6 (18,8)	6 (40)	0,158
Insuficiencia cardíaca durante ingreso, n (%)	11 (34,4)	12 (80)	0,004
Insuficiencia renal al ingreso, n (%)	3 (9,4)	2 (13,3)	0,648
Insuficiencia renal durante ingreso, n (%)	8 (25)	8 (53,3)	0,056
Shock séptico al ingreso, n (%)	6 (18,8)	3 (20)	0,999
Shock séptico durante el ingreso, n (%)	7 (21,9)	8 (53,3)	0,046
Náuseas, n (%)	7 (22,6)	3 (20)	0,999
Embolismos sistémicos durante ingreso, n (%)	13 (40,6)	3 (20)	0,164
ACVA al ingreso, n (%)	7 (21,9)	1 (6,7)	0,406
ACVA durante el ingreso, n (%)	9 (28,1)	1 (6,7)	0,135
Características microbiológicas			
Hemocultivos positivos al ingreso, n (%)	25 (80,6)	13 (92,9)	0,407
Hemocultivos persistentemente positivos, n (%)	9 (56,3)	4 (40)	0,688
Características ecocardiográficas			
Vegetación, n (%)	25 (78,1)	14 (93,3)	0,406
Complicación perianular, n (%)	5 (15,6)	4 (26,7)	0,438
Insuficiencia valvular al menos moderada, n (%)	21 (65,6)	7 (46,7)	0,217
Tipo de válvula			
Nativa aórtica, n (%)	5 (15,6)	4 (26,7)	0,438
Nativa mitral, n (%)	16 (50)	4 (26,7)	0,132
Bioprótesis aórtica, n (%)	2 (6,3)	1 (6,7)	0,999
Mecánica aórtica, n (%)	4 (12,5)	2 (13,3)	0,999
Mecánica mitral, n (%)	6 (18,8)	7 (46,7)	0,079
Evolución y pronóstico			
Cirugía cardiaca, n (%)	14 (43,8)	8 (53,3)	0,539

Tabla 7. Resultados sobre los posibles predictores de mortalidad de las EI por bacilos Gram negativos.

7.3.- Comparación EI por bacilos Gram negativos con *S. aureus* y *S. viridans*:

Características	El por BGN no-HACEK (n=47)	El por SA (n=258)	p (BGN vs SA)	El por SV (n=206)	p (BGN vs SV)
Características epidemiológicas					
Edad (años), media ± desviación estándar	67,6 ± 10,5	65,1 ± 14,3	0,168	59,3± 16,9	<0,001
Mujeres, n (%)	26 (55,3)	105 (40,7)	0,063	54 (26,2)	<0,001
Nosocomial, n (%)	20 (42,6)	91 (35,3)	0,340	13 (6,3)	<0,001
Adictos a drogas por vía parenteral, n (%)	0 (0)	8 (3,1)	0,611	9 (4,4)	0,370
Factor desencadenante					
Desconocido, n (%)	16 (34)	116 (45)	0,165	120 (58,3)	0,003
Manipulación dental, n (%)	0 (0)	4 (1,6)	0,999	37 (18)	0,002
Manipulación gastrointestinal, n (%)	2 (4,3)	6 (2,3)	0,356	3 (1,5)	0,233
Manipulación genitourinaria, n (%)	2 (4,3)	3 (1,2)	0,171	4 (1,9)	0,309
Catéter intravascular, n (%)	12 (25,5)	60 (23,3)	0,735	3 (1,5)	<0,001
Infección local, n (%)	10 (21,3)	44 (17,1)	0,486	24 (11,7)	0,081
Enfermedades subyacentes	27 (57,4)	149 (57,8)	0,969	83 (40,3)	0,032
Alcoholismo, n (%)	4 (8,5)	14 (5,5)	0,498	18 (8,7)	0,999
Diabetes, n (%)	14 (29,8)	72 (27,9)	0,792	29 (14,1)	0,010
Inmunodepresión, n (%)	3 (6,4)	23 (8,9)	0,778	8 (3,9)	0,434
Insuficiencia renal crónica, n (%)	4 (8,5)	46 (17,9)	0,110	9 (4,4)	0,207
Cardiopatía de base previa					
Reumática, n (%)	2 (4,3)	15 (5,8)	0,999	24 (11,7)	0,184

Degenerativa, n (%)	10 (21,3)	43 (16,7)	0,443	41 (19,9)	0,832
Congénita, n (%)	0 (0)	10 (3,9)	0,370	19 (9,2)	0,029
Endocarditis previa, n (%)	3 (6,4)	14 (5,4)	0,733	11 (5,3)	0,728
Antibiótico 15 días previos a ingreso, n (%)	15 (31,9)	72 (29,8)	0,501	60 (31,9)	0,708
Características clínicas					
Inicio agudo, n (%)	29 (61,7)	209 (81)	0,006	57 (27,8)	<0,001
Manifestaciones cutáneas, n (%)	0 (0)	48 (18,6)	0,001	18 (8,7)	0,051
Síndrome constitucional, n (%)	9 (20,5)	37 (14,5)	0,313	93 (45,6)	0,002
Fiebre al ingreso, n (%)	38 (80,9)	197 (76,4)	0,500	158 (77,1)	0,574
Tiritona, n (%)	23 (48,9)	82 (33,5)	0,005	93 (47)	0,287
Soplo, n (%)	14 (31,1)	66 (26,2)	0,493	113 (54,9)	0,004
Insuficiencia cardíaca al ingreso, n (%)	12 (25,5)	82 (31,8)	0,393	56 (27,3)	0,804
Insuficiencia cardíaca durante ingreso, n (%)	23 (48,9)	148 (57,4)	0,284	81 (39,5)	0,237
Insuficiencia renal al ingreso, n (%)	5 (10,6)	87 (33,7)	0,002	33 (16,1)	0,346
Insuficiencia renal durante ingreso, n (%)	16 (34)	150 (58,1)	0,002	53 (25,9)	0,256
Shock séptico al ingreso, n (%)	9 (19,1)	55 (21,3)	0,737	4 (2)	<0,001
Shock séptico durante el ingreso, n (%)	15 (31,9)	106 (41,1)	0,237	6 (2,9)	<0,001
Esplenomegalia, n (%)	4 (8,7)	5 (1,9)	0,033	21 (10,2)	0,999
Náuseas, n (%)	10 (21,7)	29 (11,2)	0,050	11 (5,3)	0,001
Embolismos sistémicos durante ingreso, n (%)	16 (34)	96 (37,2)	0,679	67 (32,7)	0,858
ACVA al ingreso, n (%)	8 (17)	48 (18,6)	0,845	10 (4,9)	0,008
Características microbiológicas					

Hemocultivos positivos al ingreso, n (%)	38 (84,4)	227 (91,7)	0,176	191 (94,6)	0,027
Hemocultivos persistentemente positivos, n (%)	13 (50)	68 (43,6)	0,543	20 (15,7)	<0,001
Características ecocardiográficas					
Vegetación, n (%)	39 (83)	235 (91,1)	0,112	184 (89,3)	0,225
Complicación perianular, n (%)	9 (19,1)	76 (29,5)	0,147	72 (35)	0,036
Rotura, n (%)	1 (2,1)	13 (5)	0,704	30 (14,6)	0,019
Insuficiencia valvular al menos moderada, n (%)	28 (59,6)	156 (60,5)	0,909	162 (78,6)	0,006
Tipo de válvula					
Nativa aórtica, n (%)	9 (19,1)	79 (30,6)	0,110	104 (50,5)	<0,001
Nativa mitral, n (%)	20 (42,6)	114 (44,2)	0,836	100 (48,5)	0,458
Bioprótesis aórtica, n (%)	3 (6,4)	24 (9,3)	0,780	18 (8,7)	0,774
Bioprótesis mitral, n (%)	0 (0)	6 (2,3)	0,595	2 (1)	0,999
Mecánica aórtica, n (%)	6 (12,8)	26 (10,1)	0,605	8 (3,9)	0,028
Mecánica mitral, n (%)	13 (27,7)	44 (17,1)	0,086	18 (8,7)	<0,001
Evolución y pronóstico					
Cirugía cardíaca, n (%)	22 (46,8)	130 (50,4)	0,652	138 (67,3)	0,008
Mortalidad intrahospitalaria	15 (31,9)	138 (53,7)	0,006	23 (11,3)	<0,001

Tabla 8. Tabla comparativa de los resultados entre las EI izquierdas por bacilos Gram negativos no-HACEK frente a EI izquierdas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*.

La comparación de las principales características de las EI por bacilos Gram negativos frente a las EI izquierdas por *S. aureus* y *S. viridans* se muestran en la **tabla 8**. Las características epidemiológicas, clínicas y ecocardiográficas de las EI por bacilos Gram negativos son muy similares a las producidas por *S. aureus*, con la única diferencia de que tienen un inicio de los síntomas más insidioso y menos afectación multiorgánica. El porcentaje de pacientes que fueron intervenidos es también similar, pero la mortalidad hospitalaria es significativamente menor.

Existen grandes diferencias en las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas, así como en el pronóstico de las EI por bacilos Gram negativos y las provocadas por *S. viridans*.

8. DISCUSIÓN

La incidencia EI por bacilos Gram negativos está aumentado [18,19] y sus principales características no están bien establecidas. Existen pocos estudios publicados en la literatura que analicen esta entidad y además presentan una serie de limitaciones metodológicas importantes: algunos incluyen pocos pacientes [18–21], otros no diferencian EI izquierdas de derechas [14,17–19,21], cuando son entidades muy diferentes, tienen periodos de reclutamiento muy diferentes y están realizados en ámbitos geográficos dispares. Esto provoca que sea complicado saber las características de esta entidad. Las guías de práctica clínica dedican un pequeño apartado a las EI por bacilos Gram negativos no-HACEK, basado únicamente en el estudio de *Morpeth et al*, en el cual se reconoce la necesidad de realizar más estudios al respecto.

Nuestro trabajo constituye una de las series más amplias de pacientes con EI por bacilos Gram negativos no-HACEK. Proviene de la base de datos, ENDOVAL, formada por 3 hospitales nacionales que comparten protocolos de actuación comunes en esta enfermedad, donde se han formado equipos multidisciplinares especializados en la EI, los llamados “Endocarditis teams” [4]. Además, hemos incluido solamente los episodios de EI definitiva siguiendo los criterios de Duke [22] y los de Duke modificados, [23] para evitar la influencia de las EI posibles que otros grupos sí incluyen [24]. Otra característica de nuestro estudio es la gran cantidad de variables analizadas en cada paciente, lo que nos da una descripción muy exhaustiva de las características de esta enfermedad. Finalmente, hemos comparado el perfil de las EI izquierdas por bacilos Gram negativos no-HACEK con el de otros 2 tipos de EI muy bien definidos, uno asociado clásicamente a mal pronóstico (*Staphylococcus aureus*) [25] y otro a buen pronóstico (*Streptococcus viridans*) [26].

Las EI izquierda por bacilos Gram negativos no HACEK constituyen el 3.5% de las EI izquierdas de nuestra serie, porcentaje ligeramente superior al de otras series publicadas en la literatura [13,17]. En nuestro análisis no incluimos los 18 pacientes con EI izquierda

polimicrobiana en la que al menos un microorganismo era un bacilo Gram negativo no HACEK, para así conseguir una mayor homogeneización de la muestra. A diferencia de otros estudios [14,17–19], la proporción de mujeres de nuestra serie fue superior. Un porcentaje muy elevado de pacientes no tenían cardiopatía previa (68% en total de la serie), lo cual pone de manifiesto la gran capacidad de estos microorganismos de dañar el endotelio, adherirse al mismo, multiplicarse y anidar sobre las válvulas cardíacas. Son más frecuentes en posición mitral que en la aórtica y especialmente afectan a la válvula mitral nativa (42,6%). El microorganismo más frecuente fue *Escherichia coli* (al igual que en todos los estudios previos [14,17,19–21]), bacteria caracterizada por ser la principal causante de infecciones del tracto urinario y algunos tipos de diarrea [27]. Casi la mitad de los pacientes precisaron cirugía cardíaca y la mortalidad fue elevada (31.9%), mayor que la reportada por *Morpeth et al*, posiblemente porque no se incluyeron episodios sobre dispositivos endocavitarios, que se asocian a un mejor pronóstico.

Realizamos un análisis univariado para conocer las variables asociadas a mayor mortalidad hospitalaria y observamos que dos de las complicaciones más temidas en la EI, la insuficiencia cardíaca y el shock séptico ensombrecían el pronóstico de estos pacientes. Ambas entidades, detalladamente analizadas en estudios del grupo ENDOVAL [28,29] se han asociado clásicamente a mal pronóstico en numerosos estudios [30]. El hecho de no haber encontrado diferencias significativas en otras variables clásicamente asociadas a mal pronóstico (edad, diabetes, complicaciones perianulares...) probablemente se deba al tamaño muestral y escaso número de eventos de nuestra serie.

Las EI izquierdas definitiva por bacilos Gram negativos no-HACEK tienen muchísima más similitud con una forma especialmente agresiva de EI, que es la provocada por *S. aureus* que por la debida a *S. viridans*. Desde el punto de vista clínico se diferencia de los *S. aureus* en que el inicio es menos insidioso y tiene menos afectación multiorgánica, lo que probablemente sea la causa de una menor mortalidad a pesar de tener un porcentaje similar de cirugía. En comparación con los *S. viridans*, afecta a pacientes de más edad, con más morbilidades, el perfil clínico y ecocardiográfico es mucho más agresivo y la mortalidad es significativamente mayor.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. Los tres hospitales que participaron en la base de datos son terciarios, con el consiguiente sesgo de selección. Es posible que pacientes con buena evolución clínica ingresados en centros satélites sin cirugía cardíaca no sean remitidos a los 3 centros ENDOVAL. Por tanto, nuestros resultados serían aplicables solamente a poblaciones pertenecientes a hospitales con características similares a los nuestros. Otra limitación es la imposibilidad de realizar un estudio multivariado para ver los factores independientes de mortalidad hospitalaria en nuestra serie. Esto se debe al escaso número de eventos, que ha provocado que solamente dos

variables sean significativas en el análisis univariado. Finalmente, no disponemos datos sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes con EI izquierda por bacilos Gram negativos.

9. CONCLUSIONES

- La EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos provocan el 3.5% de las EI izquierdas de nuestra serie, porcentaje ligeramente superior al publicado en series previas.
- *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes son intervenidos quirúrgicamente y la mortalidad hospitalaria es del 31.9%.
- La insuficiencia cardiaca y el shock séptico son variables asociadas a mortalidad hospitalaria en la EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos no-HACEK.
- Las características clínicas, epidemiológicas, ecocardiográficas y evolutivas de la EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos son similares a la de las EI por *Staphylococcus aureus*, aunque con menor mortalidad y muy diferentes a las EI por *Streptococcus viridans*.

10. REFERENCIAS

1. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. Nat. Rev. Dis. Primer 2016;2:16059.
2. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis. Circulation 2007;116:1736-54.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2017;69:325-44.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2015;36:3075-128.
5. Frontera JA, Gradon JD. Right-Side Endocarditis in Injection Drug Users: Review of Proposed Mechanisms of Pathogenesis. Clin. Infect. Dis. 2000;30:374-9.
6. Luk A, Kim ML, Ross HJ, Rao V, David TE, Butany J. Native and prosthetic valve infective endocarditis: clinicopathologic correlation and review of the literature. Malays. J Pathol 2014;36:71-81.
7. Wang A, Athan E, Pappas P, Fowler V, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. JAMA 2007;297:1354-61.
8. Baddour LM, Wilson W, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation 2015;132:1435-86.

9. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54:1230-9.
10. Sevilla T, López J, Gómez I, Vilacosta I, Sarriá C, García-Granja PE, et al. Evolution of Prognosis in Left-Sided Infective Endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:111-2.
11. Rodger L, Glockler-Lauf SD, Shojaei E, Sherazi A, Hallam B, Koivu S, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated With Mortality in First-Episode Infective Endocarditis Among Persons Who Inject Drugs. *JAMA Netw. Open* 2018;1:185220.
12. Tan C, Shojaei E, Wiener J, Shah M, Koivu S, Silverman M. Risk of New Bloodstream Infections and Mortality Among People Who Inject Drugs With Infective Endocarditis. *JAMA Netw. Open* 2020;3:2012974.
13. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, 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.
14. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, Ursi MP, et al. Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018;62:02208-17.
15. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence* 2014;5:206-12.
16. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 2013;31:402-9.
17. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK Gram-Negative Bacillus Endocarditis. *Ann. Intern. Med.* 2007;147:829-35.
18. Thomas VV, Mishra AK, Jasmine S, Sathyendra S. Gram-negative infective endocarditis: a retrospective analysis of 10 years data on clinical spectrum, risk factor and outcome. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2020;90:614-8.
19. Burgos LM, Oses P, Iribarren AC, Pennini M, Merkt M, Vrancic M, et al. Infective endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli in a Level III cardiovascular center in Argentina (1998-2016). *Rev. Argent. Microbiol.* 2019;51:136-9.
20. Nouredine M, de la Torre J, Ivanova R, Martínez FJ, Lomas JM, Plata A, et al. Endocarditis sobre válvulas izquierdas por bacilos gram negativos: epidemiología y características clínicas. *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica* 2011;29:276-81.
21. Ertugrul Mercan M, Arslan F, Ozyavuz Alp S, Atilla A, Seyman D, Guliyeva G, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Médecine Mal. Infect.* 2019;49:616-20.
22. Habib G, Derumeaux G, Avierinos J-F, Casalta J-P, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33:2023-9.

23. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2000;30:633-8.
24. Olmos C, Vilacosta I, Sarriá C, Fernández C, López J, Ferrera C, et al. Characterization and clinical outcome of patients with possible infective endocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2015;178:31-3.
25. Abdallah L, Habib G, Remadi J-P, Salaun E, Casalta J-P, Tribouilloy C. Comparison of prognoses of *Staphylococcus aureus* left-sided prosthetic endocarditis and prosthetic endocarditis caused by other pathogens. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016;109:542-9.
26. López J, San Román JA, Revilla A, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, et al. Clinical, echocardiographic and prognostic profile of *Streptococcus viridans* left-sided endocarditis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005;58:153-8.
27. Kaper JB. Pathogenic *Escherichia coli*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005;295:355-6.
28. López J, Sevilla T, Vilacosta I, García H, Sarriá C, Pozo E, et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* 2013;66:384-90.
29. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur. Heart J.* 2013;34:1999-2006.
30. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am. J. Med.* 2007;120:369.e1-7.

11. ANEXOS:

ANEXO 1. VARIABLES RECOGIDAS EN CADA PACIENTE:

- **Variables demográficas:** sexo, edad, origen de la endocarditis (comunitaria, nosocomial, comunitaria asociada a cuidados sanitarios), presencia y tipo de cardiopatía previa, (reumática, prótesis, degenerativa, endocarditis previa), presencia y tipo de enfermedad predisponente (alcoholismo, tratamiento inmunosupresor, anemia crónica, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colagenopatías, adicción a drogas por vía parenteral, positividad para VIH y presencia y tipo de factor desencadenante (no conocido, manipulación dental, manipulación gastrointestinal, manipulación genitourinaria, catéteres vasculares, infección local, cirugía cardíaca previa).
- **Variables clínicas al ingreso y durante la evolución:** Inicio agudo de los síntomas (< 15 días), insuficiencia cardíaca, fiebre, insuficiencia renal, shock séptico, manifestaciones cutáneas, accidente cerebrovascular (isquémico, hemorrágico), embolismos sistémicos o pulmonares y muerte hospitalaria (sí/no, fecha y causa).
- **Variables radiológicas:** Cardiomegalia, insuficiencia cardíaca izquierda, derrame pleural.
- **Variables electrocardiográficas:** Bloqueo auriculo-ventricular, bloqueo de rama, infarto agudo de miocardio, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular.
- **Variables analíticas:** Leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, urea, creatinina, GOT, GPT, LDH, sodio, potasio, proteinuria, hematuria.
- **Variables ecocardiográficas:** localización de la infección, complicación perivalvular (absceso, pseudoaneurisma, fístula), presencia de vegetación, perforación, rotura, estenosis, insuficiencia valvular y grado, fracción de eyección del ventrículo izquierdo e hipertensión pulmonar.
- **Variables microbiológicas:** número y resultado de los hemocultivos, microorganismo causal y antibiograma.
- **Variables de tratamiento:** antibióticos utilizados y su duración. Cirugía cardíaca realizada y tipo (urgente / electiva), indicación de cirugía, riesgo quirúrgico (Euroscore I y II) y cirugía indicada no realizada.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA POR BACILOS GRAM NEGATIVOS: UNA ENTIDAD POCO CONOCIDA



Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid
 Autor: María Freire Lázaro. Tutor: Javier López Díaz.

INTRODUCCIÓN:

- El por bacilos Gram negativos no-HACEK: **poco conocida**.
- Frecuencia → 1-2% (*Morpeth et al*), **en aumento**.
- Las guías europeas dedican un único párrafo a esta entidad, basado en un **único estudio: Morpeth et al**.

En la tabla se muestran las diferencias de los principales estudios hasta el momento:

	Nº pacientes	E. Coli	Año	Cirugía	Mortalidad
Morpeth	49	29%	2007	51%	25%
Noureddine M	24	25%	2011	20%	41%
Falcone M	58	31%	2018	43,1%	13,8%
Ertugrul M	26	26%	2019	38,5%	23%
Burgos LM	31	25%	2019	37,5%	20,8%
Vineeth T	27	37%	2020	-	30%

Comparación entre los principales estudios previos sobre EI por bacilos gram negativos no-HACEK

RESULTADOS:

1. Análisis descriptivo:

- **Escherichia coli** es el microorganismo más frecuente (25.5%).
- Afecta frecuentemente a pacientes **sin cardiopatía** previa (68%).
- La forma de presentación más frecuente es la **cardíaca**.
- Precisaron **cirugía** un **46.8%**.
- La **mortalidad** hospitalaria es del **31.9%**.

2. Comparación con S. aureus y S. viridans:

Características	BGN (n=47)	S. aureus (n=258)	p (BGN vs SA)	S. viridans (n=206)	p (BGN vs SV)
Edad	67,6 ±10,5	65,1 ± 14,3	0,168	59,33 ± 16,9	<0,001
Mujeres	26 (55,3)	105 (40,7)	0,063	54 (26,2)	<0,001
Nosocomial	20 (42,6)	91 (35,3)	0,340	13 (6,3)	<0,001
Catéter intravascular	12 (25,5)	60 (23,3)	0,735	3 (1,5)	<0,001
Diabetes	14 (29,8)	72 (27,9)	0,792	29 (14,1)	0,010
Inicio agudo	29 (61,7)	209 (81)	0,006	57 (27,8)	<0,001
Shock séptico al ingreso	9 (19,1)	55 (21,3)	0,737	4 (2)	<0,001
ACVA al ingreso	8 (17)	48 (18,6)	0,845	10 (4,9)	0,008
Hemocultivos persistentemente positivos	13 (50)	68 (43,6)	0,543	20 (15,7)	<0,001
Complicación perianular	9 (19,1)	76 (29,5)	0,147	72 (35)	0,036
Mecánica aórtica	6 (12,8)	26 (10,1)	0,605	8 (3,9)	0,028
Mecánica mitral	13 (27,7)	44 (17,1)	0,086	18 (8,7)	<0,001
Cirugía cardíaca	22 (46,8)	130 (50,4)	0,652	138 (67,3)	0,008
Mortalidad intrahospitalaria	15 (31,9)	138 (53,7)	0,006	23 (11,3)	<0,001

Comparación entre EI por Gram negativos con S. aureus y S. viridans.

3. Análisis univariado de predictores de mortalidad:

- **Insuficiencia cardíaca** durante el ingreso: mortalidad del 80% (**p= 0,004**).
- **Shock séptico** durante el ingreso: mortalidad del 53,3% (**p= 0,046**).

OBJETIVOS:

- **Describir** las características de las EI izquierdas por Gram negativos no HACEK.
- **Comparar** las EI izquierdas por bacilos Gram negativos con las provocadas por *Staphylococcus aureus* (SA) y *Streptococcus viridans* (SV).
- Analizar las características asociadas a **mortalidad** hospitalaria de la EI por bacilos Gram negativos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se analizó una muestra de **47** pacientes con EI izquierda por bacilos Gram negativos no-HACEK (desde 1996 hasta 2021) → base de datos ENDOVAL (con tres hospitales terciarios españoles).

Se realizó:

1. Análisis **descriptivo**.
2. **Comparación** de su perfil con las EI producidas por SA (n=258) y SV (n=206).
3. Análisis univariado de **mortalidad** hospitalaria.

CONCLUSIONES:

- Frecuencia: **3.5%** de las EI izquierdas.
- **Escherichia coli** es el microorganismo más frecuente.
- La **mitad** son intervenidos **quirúrgicamente** y la **mortalidad** hospitalaria es del **31.9%**.
- La **insuficiencia cardíaca** y el **shock séptico** son variables asociadas a **mortalidad** hospitalaria en la EI izquierda definitiva por bacilos Gram negativos no-HACEK.
- Las características son similares a la de las EI por *Staphylococcus aureus*, aunque con menor mortalidad y **muy diferentes a las EI por Streptococcus viridans**.