



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

**PERFILES CLÍNICOS DE LA ENDOCARDITIS
INFECCIOSA IZQUIERDA SOBRE VÁLVULA NATIVA
EN FUNCIÓN DEL MICROORGANISMO CAUSAL**

MARINA DE LA PUENTE ALONSO

Tutor: Javier López Díaz

Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Servicio de Cardiología



Curso 2021-2022

ÍNDICE:

1.	RESUMEN / ABSTRACT	2
2.	PALABRAS CLAVE	3
3.	ABREVIATURAS	3
4.	INTRODUCCIÓN.....	4
4.1.	Aspectos generales de la endocarditis infecciosa.....	4
4.2.	Tipos de endocarditis.....	5
4.3.	Manifestaciones clínicas.....	6
4.4.	Perfil microbiológico.....	7
4.5.	Implicaciones de nuestro estudio	7
5.	HIPOTÉSIS.....	8
6.	OBJETIVO.....	8
7.	MÉTODOS	8
8.	RESULTADOS.....	9
9.	DISCUSIÓN.....	15
10.	CONCLUSIONES	18
11.	LIMITACIONES.....	18
12.	REFERENCIAS	18
13.	ANEXOS.....	21

1. RESUMEN

Introducción: La endocarditis infecciosa sobre válvula nativa (EIVN) puede dar lugar a gran variedad de manifestaciones clínicas, prácticamente cualquier órgano o sistema puede verse afectado. El diagnóstico precoz de esta enfermedad es fundamental para mejorar el pronóstico, que permanece invariable en las últimas décadas. La sospecha del microorganismo causal en base a las manifestaciones clínicas puede ayudar a la elección del tratamiento antibiótico empírico.

Objetivos: comparar el perfil epidemiológico y clínico de la EIVN izquierda en función del microorganismo causal.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo de los pacientes con EIVN de la serie multicéntrica ENDOVAL y se compararon 100 variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y electrocardiográficas entre las cinco etiologías más frecuentes. Las manifestaciones se agruparon en nueve formas de presentación clínica.

Resultados: las etiologías más frecuentes de las 615 EIVN fueron *Staphylococcus aureus* (21,5%), *Streptococcus viridans* (19,2%), *Enterococcus* (14%), *Staphylococcus coagulasa negativos* (9,8%) y *Streptococcus gallolyticus* (6%). La EIVN por *S. aureus* da lugar a un cuadro clínico agudo y florido. Analíticamente es la que presenta marcadores de infección más elevados. Los pacientes con EIVN por *S. viridans* son los más jóvenes. El curso clínico de la EIVN por *S. viridans*, *S. gallolyticus* y *Enterococcus* es subagudo, frecuentemente precedido de manipulaciones sanitarias.

Conclusiones: Existen marcadas diferencias epidemiológicas y clínicas en la EIVN en función del microorganismo causal. Conocer los modos de presentación de la enfermedad es fundamental para realizar un diagnóstico precoz y puede ayudar a la elección del tratamiento antibiótico empírico.

ABSTRACT

Introduction: Native valve infective endocarditis (NVIE) can give rise to a wide variety of clinical manifestations, almost any organ or system can be involved. Early diagnosis of this disease is essential to improve the prognosis, which has remained unchanged within the last decades. Suspicion of the causative microorganism based on clinical manifestations can help making the decision of empirical antibiotic treatment.

Objectives: to compare the epidemiological and clinical profile of left-sided NVIE depending on the causative microorganism.

Methods: a descriptive study of patients with NVIE from the ENDOVAL multicenter series was carried out and 100 epidemiological, clinical, analytical, radiological and electrocardiographic variables were compared among the five most frequent etiologies. The manifestations were grouped into nine forms of clinical presentation.

Results: the most frequent etiologies of the 615 NVIE were *Staphylococcus aureus* (21.5%), *Streptococcus viridans* (19.2%), *Enterococcus* (14%), coagulase-negative *Staphylococcus* (9.8%) and *Streptococcus gallolyticus* (6%). NVIE due to *S. aureus* gives rise to an acute and florid clinical picture. Analytically, it is the one with the highest infection markers. Patients with IE due to *S. viridans* are the youngest. The clinical course of NVIE due to *S. viridans*, *S. gallolyticus* and *Enterococcus* is subacute, frequently preceded by sanitary manipulations.

Conclusions: There are relevant epidemiological and clinical differences in NVIE depending on the causative microorganism. Knowing the different ways in which the disease is presented is essential for early diagnosis and can help when making the decision about which empirical antibiotic treatment to use.

2. PALABRAS CLAVE

Perfil clínico, microorganismo causal, endocarditis infecciosa izquierda, válvula nativa.

3. ABREVIATURAS

EI: endocarditis infecciosa

EID: endocarditis del lado derecho

EII: endocarditis del lado izquierdo

EIVN: endocarditis infecciosa sobre válvula nativa

EIVP: endocarditis infecciosa sobre válvula protésica

IC: insuficiencia cardíaca

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Aspectos generales de la endocarditis infecciosa

El término endocarditis infecciosa (EI) define la invasión del endocardio valvular o mural por microorganismos, principalmente bacterias, pero también por hongos y ocasionalmente virus. La EI no puede considerarse una enfermedad única, sino más bien un grupo de infecciones con el rasgo común de que las lesiones afectan al endocardio y dan lugar a la formación de vegetaciones fibrino-plaquetarias habitadas por microorganismos. Presenta manifestaciones clínicas que se extienden más allá de la esfera cardiovascular para afectar a prácticamente cualquier aparato o sistema del organismo, y su diagnóstico sigue siendo difícil de alcanzar en muchos casos. [1] [2]

La **incidencia** de EI varía entre 3 y 10 episodios por cada 100.000 habitantes año. [3] Pese a las indudables mejoras en los métodos diagnósticos y en el tratamiento, tanto en su vertiente médica como quirúrgica, la EI presenta una gran mortalidad y morbilidad, junto con una incidencia creciente en los últimos años. [4] [5] [6] La mortalidad hospitalaria oscila entre un 20-30%, sin variación en las últimas décadas. [7]

Las características generales del paciente con EI han cambiado respecto a las series más clásicas. Los pacientes en la actualidad presentan un perfil epidemiológico más agresivo, tienen mayor comorbilidad y más edad. La proporción de pacientes con valvulopatía cardíaca previamente conocida, insuficiencia renal, anemia, antecedentes de cáncer o diabetes mellitus ha aumentado significativamente, mientras que la prevalencia del uso de drogas intravenosas ha disminuido. Además, es especialmente reseñable la drástica reducción en la proporción de episodios relacionados con la cardiopatía reumática en los países desarrollados [7]. La EI asociada a cuidados sanitarios, es decir, asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos presenta una incidencia creciente, representa hasta el 30% de todos los episodios y tiene un pronóstico grave, lo que constituye un importante problema de salud. [8]

El **diagnóstico de EI** se basa en los criterios de Duke, descritos en 1994 y modificados en 2000 y que se muestran en el **anexo 1**. [9]

La sospecha clínica del diagnóstico de EI al principio del curso de la enfermedad es esencial para mejorar los resultados. [10] En las situaciones con alta sospecha de EI, se debe iniciar tratamiento antibiótico lo antes posible, dado que la demora tendrá efectos negativos en la evolución de los pacientes. Se deben hacer esfuerzos para identificar rápidamente a los pacientes con un diagnóstico definitivo o altamente probable de EI y para encontrar el patógeno causante para garantizar que se inicie la terapia antibiótica adecuada de inmediato. [11] [12]

El **tratamiento antibiótico** es el protagonista para erradicar la EI y lo precisan todos los pacientes con EI. La terapia antibiótica tardía e inapropiada tiene una repercusión

pronóstica muy negativa, mientras que el tratamiento antibiótico precoz puede evitar la aparición de sepsis grave, síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte súbita. Además, disminuye en un 65% el riesgo de accidente cerebrovascular relacionado con la EI una semana después de su introducción. [11] Los regímenes bactericidas son más eficaces que el tratamiento bacteriostático. Este tratamiento, que generalmente se administra por vía intravenosa, será empírico inicialmente y luego se modificará según los resultados microbiológicos. El tratamiento depende del microorganismo implicado y su duración de si está afectada una válvula protésica, en cuyo caso son más prolongados (al menos 6 semanas) que el de la EI sobre válvula nativa (2-6 semanas), utilizándose en ambos casos fármacos similares.

El **tratamiento quirúrgico** es necesario aproximadamente en un 40-60% de los pacientes durante la fase activa de la enfermedad. [11] Su objetivo es el desbridamiento y eliminación del tejido infectado, así como la reparación y sustitución de las válvulas afectadas. La insuficiencia cardíaca (IC), la infección no controlada y la prevención de embolias son las tres principales situaciones en las que se requiere cirugía cardíaca. Las indicaciones quirúrgicas detalladas según la Sociedad Europea de Cardiología se encuentran en el anexo 2. [8]

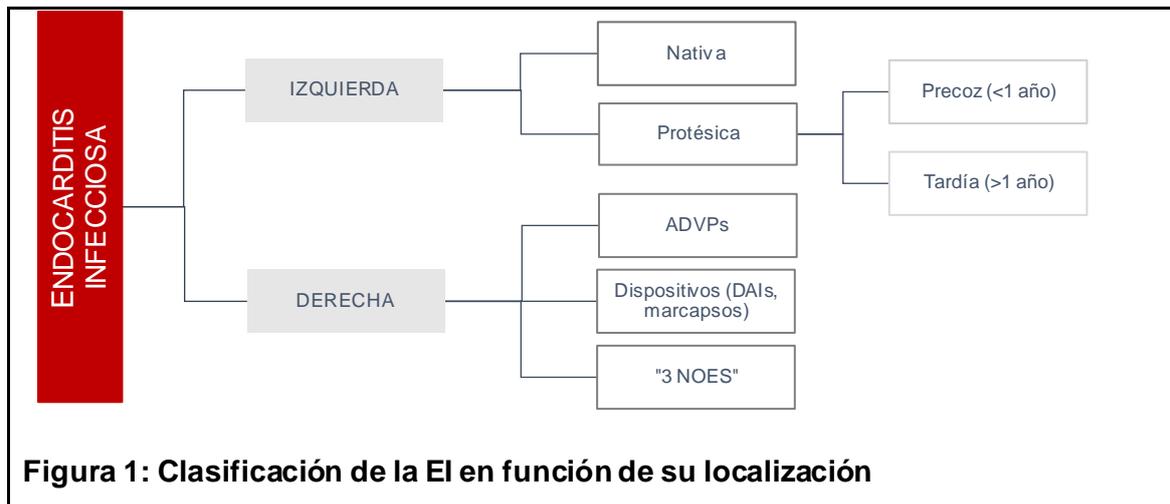
4.2. Tipos de endocarditis

Podemos clasificar la EI en función de diferentes criterios según su forma de presentación, cronología, forma de adquisición... pero se trata de clasificaciones útiles en el marco teórico sin una clara trascendencia directa en el manejo clínico.

La clasificación más útil desde el punto de vista práctico es la que atiende a su localización: **El izquierda (EII) y El derecha (EID)**. [13] [14]

La EID representa del 5% al 10% de las EI y puede clasificarse en tres grupos: (1) **adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)**; (2) **portadores de dispositivos cardíacos**; y (3) **“tres noes”**: **no izquierda, no ADVP y no dispositivo cardíaco**. La válvula tricúspide es la afectada más habitualmente, aunque también pueden infectarse otras válvulas, incluyendo las izquierdas por extensión de la infección.

La EII tiene una mayor prevalencia que la EID y un pronóstico mucho más grave. A su vez se divide en (1) **El sobre válvula protésica**, que ocurre en un 1-6% de los pacientes con válvula protésica y (2) **El sobre válvula nativa**. La **EI protésica precoz** se define por su aparición durante el primer año después de la cirugía valvular.



4.3. Manifestaciones clínicas

La EI 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. [2] [8]

Los mecanismos fisiopatológicos por los que la EI provoca los síntomas son los siguientes:

- Para que se desarrolle la EI el paciente tiene que haber sufrido una **bacteriemia** previamente. Los síntomas asociados a la bacteriemia son sistémicos: fiebre (presente en el 90% de los pacientes), escalofríos, pérdida de apetito y pérdida de peso.
- La infección puede avanzar a nivel intracardiaco con invasión local de las válvulas y con extensión perivalvular pudiendo provocar un absceso o un pseudoaneurisma. Todo ello puede dar lugar a la aparición de **IC**.
- Las vegetaciones se pueden desprender y dirigirse a cualquier nicho arterial del organismo provocando **embolias** sépticas. En caso de EII, a través de la circulación sistémica pueden llegar a causar manifestaciones cerebrales, esplénicas, renales, digestivas, etc, mientras que, si su origen es derecho, éstas aparecen a nivel pulmonar. Los fenómenos vasculares ocurren en el 30% de los pacientes, y no es infrecuente que sea la forma de presentación de la enfermedad.
- En procesos más crónicos, se pueden producir **fenómenos inmunitarios o mediados por inmunocomplejos**, como glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth oculares y manifestaciones reumáticas.

4.4. Perfil microbiológico

En la **EI sobre válvula nativa (EIVN)**, los *Streptococcus* y los *Staphylococcus* representan en su conjunto aproximadamente el 80% de los casos. La proporción de estos varía según la región y ha cambiado con el tiempo. La aparición de EI asociada a la atención sanitaria ha ido acompañada de un aumento de la prevalencia de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos, mientras que la proporción de EI por *Streptococcus* del grupo *viridans* ha disminuido. Los *Enterococcus* son la tercera causa de EI y están cada vez más vinculados al contacto sanitario [4] [5]. Estos microorganismos mencionados junto con los bacilos Gram negativos provocan aproximadamente en el 95% de este tipo de EI. [6]

La frecuencia de EI con hemocultivos negativos se ha reducido debido al avance de las técnicas de identificación microbiológica y el uso de la serología; actualmente representan el 5 - 10%. [15] [16]

El perfil microbiológico de la EI protésica precoz se caracteriza por el predominio de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos, mientras que el de la EI protésicatardía es similar al de la EIVN. La distribución de microorganismos es diferente en la EI tras implante de prótesis transcatóter, en particular debido a una mayor frecuencia de *Enterococcus faecalis* sobre esta última. [17]

En cuanto a las **EID**, *Staphylococcus aureus* (45%) y *Staphylococcus coagulasa* negativos (40%) son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en general [18]. *S. aureus* es la principal causa en los ADVPs, mientras que los *S. coagulasa* negativos prevalecen en pacientes con dispositivos. En el grupo “3 noes” ambas tienen la misma frecuencia (35%). Los bacilos Gram negativos son responsables del 10% de los episodios en el grupo “3 noes” [14].

4.5. Implicaciones de nuestro estudio

Existen pocos datos en la literatura que relacionen las manifestaciones clínicas de la EI nativa con su perfil microbiológico y desde el punto de vista clínico es relevante conocer dicha asociación por dos motivos fundamentales.

1) **Facilitar el diagnóstico de EI:** la sospecha clínica es el pilar básico del diagnóstico de la enfermedad y conocer los modos de presentación de la EI puede ayudar al clínico a su reconocimiento.

2) **Ayudar a elegir el tratamiento antibiótico empírico:** la elección de dicho tratamiento a la espera del resultado de los hemocultivos, que se suele demorar 48-72 horas, puede verse facilitada si reconocemos la asociación entre el modo de presentación clínico y el perfil microbiológico.

Además, no existe ningún estudio en el que se agrupen los signos y síntomas en diferentes modos de presentación, sino que se limitan a la descripción estadística de los mismos en cada tipo de EI.

5. HIPOTÉISIS

La hipótesis de este trabajo es que existen diferencias epidemiológicas y clínicas entre las EI nativas izquierdas según el microorganismo causal.

6. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es comparar los perfiles clínicos de la EI nativa izquierda según su etiología concreta.

7. MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional donde se han recogido datos de pacientes consecutivamente ingresados en el Hospital de La Princesa de Madrid, Hospital Universitario San Carlos de Madrid y Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde 2006 hasta 2021 con el diagnóstico de EI definitiva. Dichos pacientes constituyen la serie ENDOVAL y en cada uno de ellos se llevó a cabo de forma protocolizada una historia clínica y un examen físico detallados y se recogieron datos analíticos, electrocardiográficos y microbiológicos. Las variables analizadas y sus definiciones se muestran en el **anexo 3**. Todos los pacientes de la serie ENDOVAL firmaron un consentimiento informado para su inclusión en dicho registro.

Además, este trabajo ha tenido una perspectiva clínica. He participado junto con el equipo médico en el manejo de los pacientes con EI, a través de su análisis y seguimiento durante el período de hospitalización tanto durante su estancia en planta como en el procedimiento quirúrgico en aquellos que fueran subsidiarios de éste.

Se han incluido en el estudio las **EIVN izquierdas definitivas** diagnosticadas en los 3 centros hospitalarios entre 2006 y 2021. Se han analizado 100 variables (28 demográficas, 37 clínicas, 22 analíticas, 9 electrocardiográficas y 4 radiológicas), todas ellas disponibles en las 24 horas siguientes a la valoración inicial de los pacientes con sospecha de EI. Se realizaron comparaciones entre las cinco etiologías más frecuentes. Se han clasificado los primeros signos y síntomas experimentados por los pacientes en nueve modos de presentación según los órganos o sistemas implicados. En la tabla 1 se muestran los signos y síntomas considerados en cada modo de presentación.

Tabla 1. Modos de presentación de la EI

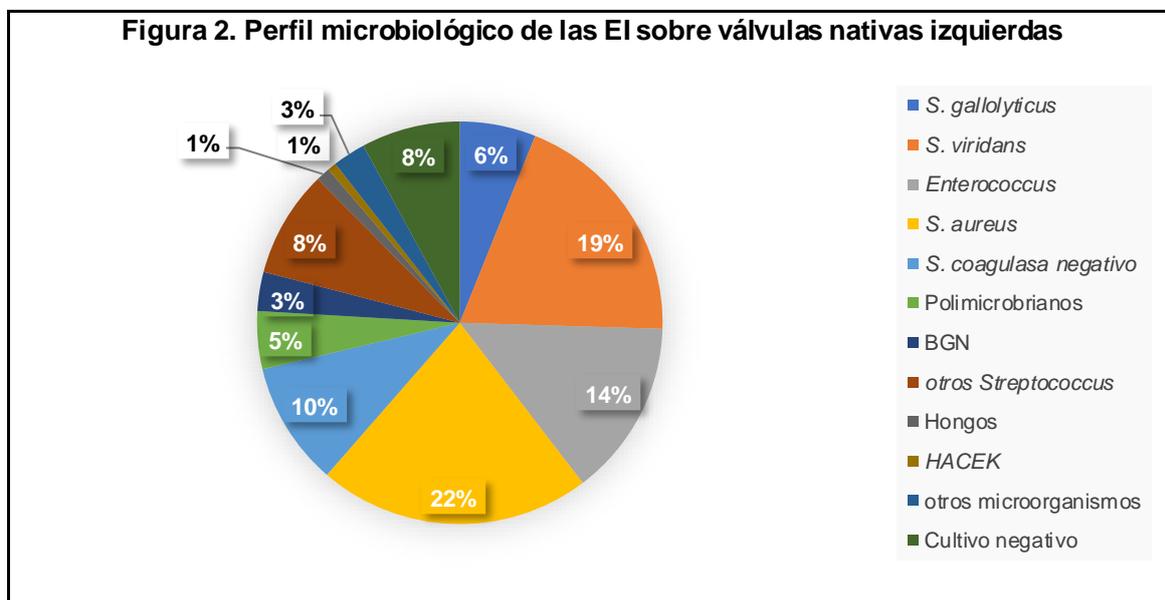
Cardíaca	Signos/síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueos o soplos de nueva aparición
Cutánea	Nódulos de Osler, lesiones de Janeway, lesiones necróticas, manchas de coloración café con leche, lesiones necróticas o lesiones hemorrágicas
Fiebre y malestar general	Temperatura > 37,8°
Renal	Insuficiencia renal, absceso renal, hematuria macroscópica, proteinuria >1,5 g/dl
Pulmonar	Neumonía, embolismo séptico con al menos 2: dolor costal, disnea brusca, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial en la radiografía de tórax
Neurológica	Ictus, meningitis, absceso cerebral o cuadro confusional sin evidencia de los previos
Síndrome constitucional	Astenia, anorexia o pérdida de peso
Reumática	Artralgias, mialgias, artritis, dolor lumbar, espondilodiscitis
Abdominal	Abdomen agudo, hemorragia en cavidad abdominal o aneurismas micóticos

Métodos estadísticos: Las variables categóricas se reportan como valores absolutos y porcentajes y las variables continuas como media \pm desviación estándar. La distribución normal de las variables cuantitativas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se compararon con ANOVA o su prueba no paramétrica equivalente, Kruskal-Wallis, para las variables que no tenían una distribución normal. Se llevó a cabo un análisis estadístico con el software IBM® SPSS Statistics para analizar la posible asociación entre las características clínicas de los pacientes y el microorganismo causal de la EI. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

8. RESULTADOS

Se incluyeron 1200 pacientes con EI definitiva entre 2006 y 2021, de los cuales 1022 fueron **EI izquierdas** (85%). De ellos, 615 fueron EIVN y constituyen nuestro grupo de estudio (51% del total de las EI).

Los **microorganismos causales** de las **615 EIVN** fueron: 132 *Staphylococcus aureus* (21,5%), 118 *Streptococcus viridans* (19,2%), 86 *Enterococcus* (14%), 60 *Staphylococcus coagulasa negativos* (9,8%), 37 *Streptococcus gallolyticus* (6%), 28 polimicrobianos (4,6%), 19 bacilos Gram negativos (3,1%), 52 otros *Streptococcus* (8,5%), 7 hongos (1,1%), 4 microorganismos del grupo HACEK (0,7%) y 16 otros microorganismos (2,6%). En 48 episodios (7,8%) no se identificó el agente causal.



Características epidemiológicas

Las principales características epidemiológicas de la población total de pacientes con EIVN y de las 5 etiologías más prevalentes se recogen en la tabla 2.

Se han encontrado diferencias significativas en la edad, el sexo, el origen nosocomial e inicio de los síntomas. Los pacientes con *S. viridans* son significativamente más jóvenes respecto al resto. Los pacientes con *S. aureus* tuvieron un inicio más precoz de los síntomas. La proporción de episodios nosocomiales es más elevada en las endocarditis estafilocócicas y enterocócicas.

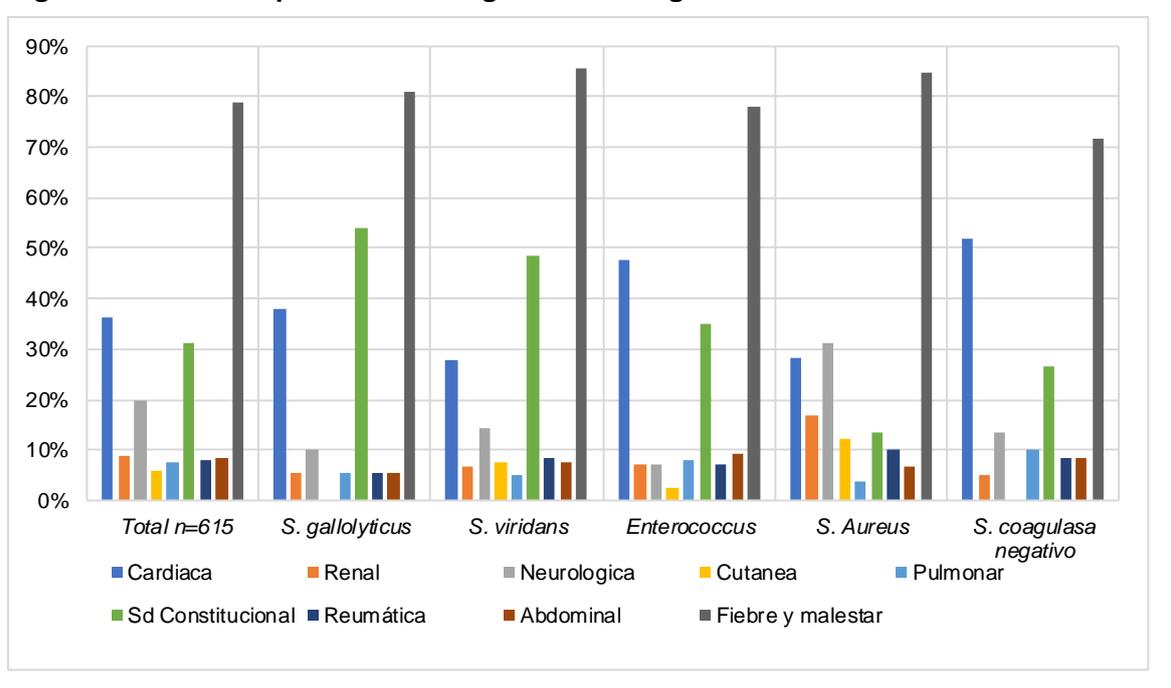
Aproximadamente en la mitad de los pacientes no se han identificado situaciones que puedan haber constituido la puerta de entrada. En los que sí se ha identificado, la manipulación dental es frecuente en las EI por *S. viridans*, la gastrointestinal en *S. gallolyticus*, la genitourinaria en las enterocócicas y la presencia de catéteres en las estafilocócicas.

Tabla 2. Características epidemiológicas							
	<i>Total</i> (n=615)	<i>S. galloyticus</i> (n=37)	<i>S. viridans</i> (n=118)	<i>Enterococcus</i> (n=86)	<i>S. aureus</i> (n=132)	<i>S. coagulasa</i> <i>negativo</i> (n=60)	P
VARIABLES DEMOGRÁFICAS							
Edad (años)	66±15	71±11	59±18	71±11	67±14	70±11	<0,001
>70	289 (47%)	22 (59,5%)	39 (33,1%)	49 (57%)	64 (48,5%)	38 (63,3%)	<0,001
Sexo ♂	421 (68,5%)	25 (67,6%)	83 (70,3%)	66 (76,7%)	86 (65,2%)	40 (66,7%)	
Origen nosocomial	125 (20,3%)	4 (10,8%)	4 (3,4%)	25 (29,1%)	45 (34,1%)	17 (28,3%)	<0,001
Inicio (días) ≥15	308 (50,1%)	21 (56,8%)	94 (79,7%)	52 (60,5%)	23 (17,4%)	28 (46,7%)	<0,001
Antibiótico previo	164 (26,7%)	9 (25,7%)	30 (27,8%)	20 (24,7%)	37 (30,3%)	21 (37,5%)	0,549
FACTORES desencadenantes							
Desconocido	326 (53%)	24 (64,9%)	64 (54,2%)	40 (46,5%)	62 (47%)	30 (50%)	0,297
Manipulación dental	48 (7,8%)	1 (2,7%)	26 (22%)	2 (2,3%)	1 (0,8%)	1 (1,7%)	<0,001
M. gastrointestinal	27 (4,4%)	9 (24,3%)	2 (1,7%)	5 (5,8%)	3 (2,3%)	3 (5%)	<0,001
M. genitourinaria	28 (4,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)	19 (22,1%)	2 (1,5%)	1 (1,7%)	<0,001
Catéter	81 (13,2%)	1 (2,7%)	2 (1,7%)	3 (3,5%)	36 (27,3%)	21 (35%)	<0,001
Infección local	87 (14,1%)	1 (2,7%)	15 (12,7%)	12 (14%)	26 (19,7%)	6 (10%)	0,075
ENFERMEDADES subyacentes							
Alcoholismo	62 (10,1%)	7 (18,9%)	12 (10,2%)	8 (9,3%)	10 (7,6%)	4 (6,7%)	0,285
Diabetes	171 (27,8%)	17 (45,9%)	18 (15,3%)	28 (32,6%)	44 (33,3%)	19 (31,7%)	0,001
Cáncer	83 (13,5%)	4 (10,8%)	11 (9,3%)	18 (20,9%)	11 (8,3%)	11 (18,3%)	0,032
Inmunodepresión	54 (8,8%)	1 (2,7%)	5 (4,2%)	10 (11,6%)	16 (12,1%)	6 (10%)	0,109
IRC	87 (14,1%)	2 (5,4%)	8 (6,8%)	12 (14%)	28 (21,2%)	12 (23,3%)	0,002
Anemia	141 (22,9%)	9 (24,3%)	20 (16,9%)	25 (29,1%)	26 (19,7%)	26 (43,3%)	0,001
ADVP	9 (1,5%)	0 (0%)	3 (2,5%)	1 (1,2%)	3 (2,3%)	0 (0%)	0,606
CP previa	278 (45,2%)	15 (42,9%)	60 (52,6%)	40 (48,2%)	52 (41,3%)	37 (63,8%)	0,055
CP reumática	48 (7,8%)	1 (2,7%)	8 (6,8%)	6 (7%)	12 (9,1%)	7 (11,7%)	0,538
CP degenerativa	195 (31,7%)	13 (35,1%)	29 (24,6%)	35 (40,7%)	35 (26,5%)	27 (45%)	0,013
CP congénita	40 (6,5%)	1 (2,7%)	16 (13,6%)	1 (1,2%)	7 (5,3%)	3 (5%)	0,004
CP mixoide	41 (6,7%)	1 (2,7%)	16 (13,6%)	5 (5,8%)	3 (2,3%)	2 (3,3%)	0,003
EI previa	13 (2,1%)	1 (2,7%)	2 (1,7%)	3 (3,5%)	0 (0%)	2 (3,3%)	0,324
IRC: Insuficiencia renal crónica, ADVP: adictos a drogas vía parenteral, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. CP: cardiopatía.							

Características clínicas

Referente a los **modos de presentación**, la mayoría de los casos (79%) se presentan en forma de fiebre y malestar. Los modos de presentación de cada una de las 5 etiologías más frecuentes de EIN se representan en la figura 3.

Figura 3: Formas de presentación según el microorganismo causal.



Se han constatado diferencias estadísticamente significativas entre los cinco microorganismos en las formas de presentación cardíaca, renal, neurológica, cutánea y síndrome constitucional (tabla 3). En cuanto a la forma de presentación cardíaca es más frecuente en las provocadas por *S. coagulasa negativos* y *Enterococcus*. Los *S. aureus* son predominantes en las formas de presentación renal, neurológica y cutánea. Respecto a los *Streptococcus* son el género más frecuente en la forma de síndrome constitucional.

Tabla 3. Formas de presentación según el microorganismo causal.

	Total (n=615)	<i>S. gallolyticus</i> (n=37)	<i>S. viridans</i> (n=118)	<i>Enterococcus</i> (n=86)	<i>S. aureus</i> (n=132)	<i>S. coagulasa negativo</i> (n=60)	p
Cardíaca	224 (34,4%)	14 (37,8%)	33 (28%)	37 (28,2%)	37 (28,2%)	31 (51,7%)	0,001
Renal	54 (8,8%)	2 (5,4%)	8 (6,8%)	6 (7%)	22 (16,8%)	3 (5%)	0,019
Neurológica	122 (19,8%)	4 (10,8%)	17 (14,5%)	6 (7%)	41 (31,1%)	8 (13,3%)	<0,001
Cutánea	37 (6%)	0 (0%)	9 (7,7%)	2 (2,3%)	16 (12,1%)	0 (0%)	0,002
Pulmonar	47 (7,6%)	2 (5,4%)	6 (5,1%)	7 (8,1%)	5 (3,8%)	16 (26,7%)	0,437
Sd. constitucional	193 (31,4%)	20 (54,1%)	57 (48,7%)	30 (34,9%)	18 (13,6%)	33 (55%)	<0,001
Reumática	48 (7,8%)	2 (5,4%)	10 (8,6%)	6 (7%)	13 (9,9%)	5 (8,3%)	0,9
Abdominal	53 (8,6%)	2 (5,4%)	9 (7,7%)	8 (9,3%)	9 (6,9%)	5 (8,3%)	0,945
Fiebre y malestar	486 (79%)	30 (81,1%)	100 (85,5%)	67 (77,9%)	111 (84,7%)	43 (71,7%)	0,153

En lo que concierne a los **signos clínicos**, la fiebre previa y/o al ingreso es el signo clínico más frecuente. Le siguen el soplo, la tiritona y la insuficiencia cardiaca. El 15% de los pacientes tuvieron un accidente cerebrovascular como modo de presentación de la enfermedad.

Tabla 4. Signos y síntomas clínicos								
		Total (n=615)	<i>S. gallolyticus</i> (n=37)	<i>S. viridans</i> (n=118)	<i>Enterococcus</i> (n=86)	<i>S. aureus</i> (n=132)	<i>S. coagulasa</i> negativo (n=60)	p
Soplo		275 (44,7%)	19 (51,4%)	63 (53,4%)	49 (57%)	42 (33,1%)	29 (48,3%)	0,004
Tiritona		242 (39,3%)	15 (41,7%)	55 (47%)	29 (33,7%)	49 (38,3%)	24 (40%)	0,408
IC		226 (36,7%)	16 (43,2%)	28 (23,7%)	43 (50%)	40 (30,3%)	32 (53,3%)	<0,001
NYHA	I	328 (53,3%)	15 (40,5%)	79 (67,5%)	35 (40,7%)	77 (58,3%)	23 (38,3%)	
	II	134 (21,8%)	10 (27%)	24 (20,5%)	21 (24,4%)	31 (23,5%)	16 (26,7%)	
	III	102 (16,6%)	8 (21,6%)	12 (10,3%)	21 (24,4%)	17 (12,9%)	16 (26,7%)	
	IV	49 (8%)	4 (37%)	2 (1,7%)	9 (10,5%)	7 (5,3%)	5 (8,3%)	
Fiebre		421 (68,5%)	26 (70,3%)	93 (79,5%)	55 (66,7%)	91 (70%)	33 (55%)	0,015
Disnea		223 (36,6%)	12 (3,4%)	31 (26,3%)	39 (45,9%)	40 (30,5%)	30 (50%)	0,004
Infiltrado pulmonar		44 (7,2%)	1 (2,7%)	4 (3,4%)	7 (8,1%)	6 (4,6%)	4 (6,7%)	0,529
Insuficiencia renal		136 (22,1%)	4 (10,8%)	18 (15,3%)	16 (18,6%)	46 (35,1%)	18 (30%)	<0,001
Shock séptico		53 (8,6%)	2 (5,4%)	4 (3,4%)	4 (4,7%)	29 (22,1%)	0 (0%)	<0,001
Dolor torácico		49 (8%)	6 (16,2%)	9 (7,7%)	8 (9,3%)	4 (3,1%)	6 (10%)	0,073
Dolor abdominal		60 (9,8%)	2 (5,4%)	11 (9,3%)	9 (10,5%)	14 (10,7%)	7 (11,7%)	0,877
Lumbalgia		55 (8,9%)	2 (5,4%)	13 (11,1%)	8 (9,3%)	10 (7,6%)	7 (11,7%)	0,744
Esplenomegalia		41 (6,7%)	6 (16,2%)	13 (11,7%)	3 (3,5%)	4 (3,1%)	2 (3,4%)	0,006
Tos		2 (0,3%)	1 (2,7%)	17 (14,4%)	7 (8,1%)	3 (2,3%)	5 (8,3%)	0,006
Coma		17 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (6,8%)	0 (0%)	<0,001
Nausea		47 (7,6%)	5 (13,5%)	5 (4,2%)	6 (7%)	11 (8,3%)	5 (8,3%)	0,404
Mialgia		55 (8,9%)	6 (16,2%)	11 (9,3%)	7 (8,1%)	10 (7,6%)	5 (8,3%)	0,597
Artralgia		64 (10,4%)	3 (8,1%)	16 (13,6%)	7 (8,1%)	16 (12,1%)	3 (5%)	0,374
Confusión/delirio		79 (12,8%)	4 (10,8%)	11 (9,3%)	5 (5,8%)	29 (22%)	4 (6,7%)	0,001
Manifestaciones cutáneas		54 (8,8%)	0 (0%)	10 (8,5%)	4 (4,7%)	24 (18,2%)	1 (1,7%)	<0,001
ACVA	Hem	18 (2,9%)	1 (2,7%)	2 (1,7%)	0 (0%)	7 (5,3%)	0 (0%)	0,405
	Isq	70 (11,4%)	2 (5,4%)	7 (5,9%)	7 (8,1%)	20 (15,2%)	5 (8,3%)	
	No	526 (85,5%)	34 (91,9%)	79 (81,9%)	79 (91,9%)	105 (79,5%)	55 (91,7%)	0,008

Manifestaciones reumáticas	49 (8%)	1 (2,7%)	9 (7,6%)	5 (5,8%)	14 (10,6%)	6 (10%)	0,478
Artritis	24 (3,9%)	1 (100%)	5 (55,6%)	3 (60%)	8 (61,5%)	1 (20%)	0,469
Espondilodiscitis	21 (3,4%)	0 (0%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	4 (30,8%)	5 (100%)	0,065
NYHA: clasificación funcional de IC según la New York Heart Association; Hem: hemorrágico; Isq: isquémico							

Hallazgos analíticos, electrocardiográficos y radiológicos.

Existen diferencias entre microorganismos según los **valores analíticos** en lo relativo a la hemoglobina, VCM, urea, creatinina, enzimas hepáticas, LDH, factor reumatoide, proteína C reactiva y creatinina. En cambio, no se han detectado diferencias en el sedimento urinario.

El **electrocardiograma** es anormal en casi un 25% de los casos. La fibrilación auricular fue la alteración más frecuente. No se han hallado diferencias electrocardiográficas. Destaca la presencia de signos de insuficiencia cardíaca y derrame pleural en la **radiografía de tórax** en un número importante de pacientes. Existen diferencias en los hallazgos radiológicos entre las diferentes etiologías.

Tabla 5. Hallazgos analíticos, electrocardiográficos y radiológicos.								
	Total (n=615)	<i>S. gallolyticus</i> (n=37)	<i>S. viridans</i> (n=118)	<i>Enterococcus</i> (n=86)	<i>S. aureus</i> (n=132)	<i>S. coagulasa</i> <i>negativo</i> (n=60)	P ANOVA	P Kruskal- Wallis
Hallazgos analíticos.								
Leucocitos ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	12.9 \pm 15	10.2 \pm 5.2	13.5 \pm 16	11.3 \pm 5.6	15.4 \pm 25.6	10.4 \pm 4.5	0,218	0,011
Neutrófilos (%)	80 \pm 12	81 \pm 10	79 \pm 9	80 \pm 11	83 \pm 11	80 \pm 10	0,072	0,002
Hemoglobina (mg/dl)	11 \pm 2	10,5 \pm 1,4	11 \pm 1,7	10,2 \pm 1,7	11,2 \pm 2,1	10,7 \pm 1,6	0,001	0,004
Hematocrito (%)	33,4 \pm 6,6	32 \pm 4,3	33,2 \pm 5,8	32 \pm 6,8	33,7 \pm 5,6	34,2 \pm 9	0,205	0,036
VCM (fl)	210 \pm 199	245 \pm 344	216 \pm 110	224 \pm 109	169 \pm 115	210 \pm 98	0,016	<0,001
VSG (mm/h)	61 \pm 33	69 \pm 29	64 \pm 30	58 \pm 32	66 \pm 36	56 \pm 37	0,562	0,562
Urea (mg/dl)	66 \pm 50	62 \pm 53	48 \pm 33	61 \pm 37	90 \pm 60	62 \pm 40	<0,001	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1.6 \pm 1.6	1,2 \pm 0,5	1,2 \pm 0,8	1,4 \pm 1,2	2,2 \pm 2,3	1,6 \pm 1,4	<0,001	<0,001
GOT (mg/dl)	48 \pm 81	72 \pm 137	36 \pm 30	36 \pm 61	66 \pm 104	30 \pm 36	0,005	<0,001
GPT (mg/dl)	38 \pm 6	44 \pm 53	33 \pm 27	30 \pm 43	50 \pm 53	23 \pm 24	0,001	<0,001
LDH (U/l)	453 \pm 320	399 \pm 190	402 \pm 242	423 \pm 310	545 \pm 455	440 \pm 251	0,022	0,020
Sodio (mEq/l)	136 \pm 16	132 \pm 22	139 \pm 26	136 \pm 5	137 \pm 6	135 \pm 5	0,352	0,836
Potasio (mEq/l)	4.7 \pm 6.4	4,1 \pm 2,8	4,5 \pm 3,1	4,6 \pm 4,2	4,1 \pm ,8	4,9 \pm 5,2	0,087	0,585

FR (U/ml)	33.6±43.6	71,6±48,4	37,0±47,2	19,2±34,1	31,1±41,1	23,9±48,9	0,037	0,005
Proteína C reactiva (mg/dl)	50.9±79.8	37±53,1	32,8±42,9	43,9±61	90,1±117,7	47,7±71,8	<0,001	0,001
Procalcitonina (mg/dl)	22.6±38.5	20,1±38,2	17,1±35,5	29,1±43,3	19,9±34,4	22,51±41,7	0,552	0,015
Leucocitosis	331 (53,8%)	15 (40,5%)	58 (50%)	43 (52,4%)	82 (63,6%)	27 (47,4%)	P 0,056	
Proteinuria	141 (22,9%)	7 (30,4%)	27 (33,3%)	23 (38,3%)	25 (33,3%)	11 (27,5%)	0,849	
Hematuria	191 (31,1%)	15 (65,2%)	37 (45,7%)	30 (50%)	35 (46,7%)	11 (27,5%)	0,053	
Hallazgos electrocardiográficos								
Anormal	149 (24,2%)	10 (27%)	26 (22,4%)	22 (26,8%)	30 (23,4%)	23 (39,7%)	0,147	
Bloqueo AV 1 ^{er} grado	25 (4,1%)	2 (5,4%)	7 (6%)	3 (3,7%)	3 (2,3%)	3 (5,2%)	0,672	
Bloqueo AV 2 ^o y 3 ^{er} grado	16 (2,6%)	0 (0%)	2 (1,70%)	1 (1,2%)	4 (3,1%)	3 (5,20%)	0,426	
BAV	39 (6,3%)	2 (5,4%)	9 (7,80%)	4 (4,9%)	7 (5,5%)	6 (10,3%)	0,681	
BRD	31 (5%)	1 (2,7%)	6 (5,20%)	8 (9,8%)	2 (1,6%)	5 (8,60%)	0,069	
BRI	19 (3,1%)	3 (8,1%)	3 (2,6%)	4 (4,9%)	1 (0,8%)	3 (5,2%)	0,156	
IAM	17 (2,8%)	1 (2,7%)	2 (1,7%)	6 (7,2%)	2 (1,6%)	2 (3,4%)	0,162	
TSV	20 (3,3%)	2 (5,4%)	5 (4,3%)	2 (2,4%)	5 (3,9%)	3 (5,2%)	0,919	
FA	85 (13,8%)	6 (16,2%)	10 (8,6%)	13 (15,9%)	18 (14,1%)	14 (23,7%)	0,110	
Hallazgos radiológicos								
Cardiomegalia	300 (48,8%)	18 (48,6%)	42 (36,2%)	56 (67,5%)	63 (58,5%)	35 (59,3%)	<0,001	
IC izquierda	246 (40%)	17 (45,9%)	27 (23,1%)	48 (57,8%)	53 (41,1%)	32 (55,2%)	<0,001	
Derrame pleural	169 (27,5%)	11 (29,7%)	19 (16,2%)	36 (53,4%)	34 (26,3%)	20 (33,9%)	0,001	
VCM: volumen corpuscular media; VSG: volumen de sedimentación globular; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; LDH: lactato deshidrogenasa; FR: factor reumatoide; AV: aurículo-ventricular, BAV: bloqueo aurículo-ventricular, BRD: bloqueo de rama derecha, BRI: bloqueo rama izquierda, IAM: infarto agudo de miocardio, TSV: taquicardia supraventricular, FA: fibrilación auricular.								

9. DISCUSIÓN

El presente estudio constituye la serie más amplia de la literatura en la que se realiza una descripción pormenorizada de los modos de presentación de la EIVN izquierda. Se han analizado 100 variables, todas ellas fácilmente obtenidas en las primeras 24 horas de la valoración de un paciente con sospecha de EI y se han agrupado los signos y síntomas en nueve modos de presentación, lo cual puede facilitar al clínico el reconocimiento precoz de la enfermedad. Este es un paso fundamental a la hora de intentar mejorar la mortalidad, porque se ha demostrado que el tratamiento precoz reduce las complicaciones y mejora el pronóstico de la EI. [11] Otra consecuencia desde

el punto de vista práctico que se puede obtener de nuestro estudio es que puede ayudar en la elección del tratamiento antibiótico empírico mientras se espera el resultado de los hemocultivos.

Varios de nuestros hallazgos merecen ser comentados en detalle: 1) Las características demográficas de nuestra población y el perfil epidemiológico es el característico de las series de países desarrollados. 2) Existen marcadas diferencias en las formas de presentación clínica entre las principales etiologías. 3) Nuestros hallazgos permiten describir el perfil demográfico y clínico de cada una de las cinco etiologías más frecuentes de las EIVN.

Las características epidemiológicas de la EI se han modificado en las últimas décadas. [7] Uno de los cambios epidemiológicos más importantes es el aumento de la edad en el momento diagnóstico de la enfermedad. [19] Esto inevitablemente se asocia a que los pacientes tengan mayor comorbilidad (diabetes mellitus, cáncer, insuficiencia renal crónica...) y que las cardiopatías degenerativas hayan pasado a ser la cardiopatía más predisponente desbancando a la cardiopatía reumática.

La infección por *S. aureus* es la principal causa de EI en muchas regiones del mundo, sobre todo en países occidentales, mientras que en países en vías de desarrollo predominan los *Streptococcus* del grupo *viridans*. [2] [20] Además de sus altas cifras de mortalidad, la frecuencia de EI por *S. aureus* está en aumento y representa entre el 25% y 50% de las EI en diferentes series. [4] [5] [6] [21] [22] Finalmente, están aumentando las EI asociadas a procedimientos sanitarios, como lo refleja el hecho de que en torno al 50% de nuestros pacientes tenían antecedentes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos en los 2 meses previos al diagnóstico de la EI. Estos cambios epidemiológicos y en el perfil microbiológico han sido propuestos por *Sevilla et al* como la causa fundamental del estancamiento en la mortalidad de la EI izquierda en las últimas décadas. Realmente se ha mejorado el cuidado de estos pacientes, pero al ser más mayores, tener más comorbilidades y un perfil microbiológico más agresivo, la mortalidad no ha variado. [7]

Las manifestaciones clínicas de la EIVN izquierda son muy variadas, se puede decir que cualquier órgano o sistema puede verse afectado por diferentes mecanismos fisiopatológicos. La forma más frecuente es la fiebre y una sensación general de mal estado general, en nuestra serie en el 80% de los pacientes. En segundo lugar, las manifestaciones más frecuentes son las cardíacas, especialmente en forma de IC consecuencia de las alteraciones valvulares secundarias a la infección, generalmente en forma de insuficiencia valvular. Los *S. coagulasa* negativos y *Enterococcus* son las etiologías que más proporción de manifestaciones cardíacas presentan. [23] La EI por

S. aureus se asocia a un mayor número de modos de presentación y manifestaciones clásicas de la EI, como son las lesiones cutáneas, prácticamente son exclusivas de la EI por *S. aureus*, hallazgo compartido con otras series como la de *Pazdernik et al.* [24]

Los hallazgos de nuestro estudio nos permiten realizar un resumen de las formas de representación de las EIVN izquierdas por cada una de las cinco etiologías más frecuentes:

La EI por ***S. gallolyticus*** afecta a pacientes mayores, frecuentemente diabéticos con manipulaciones diagnósticas o terapéuticas gastrointestinales previas. Tienen un curso subagudo caracterizado por un síndrome constitucional. La anemia y hematuria son hallazgos frecuentes. Hay que reseñar la estrecha relación de la EI por *S. gallolyticus* con el cáncer de colon, [25] que puede explicar varios de estos hallazgos.

El prototipo de EI nativa por ***S. viridans*** es un paciente más joven con cardiopatía congénita o mixoide, adquisición comunitaria de la infección, manipulación dentaria previa, [26] curso subagudo con fiebre, síndrome constitucional y tos. Tradicionalmente este tipo de EI se asocia a un mejor pronóstico [27].

Los pacientes con EIVN por ***Enterococcus*** son en su mayoría varones, tienen edad avanzada, antecedentes de manipulación genitourinaria previa [28] y cáncer. Predomina la afectación cardiológica por aparición de IC tanto clínica como radiológica. En los últimos años se ha observado un aumento significativo de la EI por *Enterococcus* y es especialmente preocupante el incremento de las cepas resistentes a vancomicina. [29]

La presencia de ***Staphylococcus aureus*** la deberíamos sospechar ante un paciente con un cuadro clínico agudo y florido con síntomas neurológicos, afectación renal, shock séptico, y especialmente manifestaciones cutáneas, que son poco comunes en otros tipos de EI nativa. Es frecuente que sean portadores de catéteres y que hayan tenido contacto reciente con el medio sanitario, debido a que *S. aureus* es un colonizador de piel y mucosas. [30] Analíticamente los marcadores infecciosos suelen estar más elevados que en otras etiologías. Tanto la presencia de EI por *S. aureus* como la PCR elevada son datos de mal pronóstico. [31]

La EI por ***Staphylococcus coagulasa negativos*** se caracteriza por afectar a pacientes con cardiopatía degenerativa, portadores de catéteres, insuficiencia renal crónica y anemia. Predomina la IC en su presentación. Es de suma importancia prevenir esas infecciones para reducir su incidencia, evitando vías intravenosas innecesarias, proporcionando una asepsia meticulosa durante la implantación de catéteres, revisando diariamente los sitios de punción y retirando rápidamente los catéteres intravenosos infectados.

10. CONCLUSIONES

Existen marcadas diferencias en las características epidemiológicas y clínicas en la EIVN en función del microorganismo causal. La EIVN izquierda nativa por *S. aureus* es la que presenta un curso clínico más agudo y da lugar a un mayor número de manifestaciones clínicas. Conocer los modos de presentación de la EIVN es fundamental para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad y puede ayudar a la elección del tratamiento antibiótico empírico.

11. LIMITACIONES

Respecto a la base de datos ENDOVAL, los tres hospitales participantes son terciarios y reciben pacientes con EI de otros centros hospitalarios, 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 centros ENDOVAL. Por tanto, nuestros resultados son aplicables solamente a poblaciones pertenecientes a hospitales con características similares a los que constituyen la serie. Nuestro estudio solo tiene en cuenta las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes, no otros hallazgos ecocardiográficos y derivados de otras pruebas diagnósticas. En la práctica clínica es fundamental integrar todas las variables para realizar un diagnóstico lo más precoz posible de la EI y así iniciar antes el tratamiento antibiótico. Cuanto más precoz se comience el tratamiento, más se puede cambiar el curso de la enfermedad.

12. REFERENCIAS

1. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. Nat. Rev. Dis. Primer 2016;2:1-22.
2. Iung B. Endocardite infectieuse. Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie. Presse Médicale 2019;48:513-21.
3. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin. Med. 2020;20:31-5.
4. Fernández-Hidalgo N, Tornos Mas P. Epidemiology of Infective Endocarditis in Spain in the Last 20 Years. Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed. 2013;66:728-33.
5. 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.
6. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). J. Am. Coll. Cardiol. 2017;70:2795-804.

7. Sevilla T, López J, Gómez I, Vilacosta I, Sarriá C, García-Granja PE, et al. Evolution of Prognosis in Left-Sided Infective Endocarditis: A Propensity Score Analysis of 2 Decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:111-2.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015;36:3075-128.
9. Baddour LM, Wilson WR, 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.
10. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018;20:86.
11. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective Endocarditis: Prevention, Diagnosis, and Management. *Can. J. Cardiol.* 2014;30:1046-57.
12. Selton-Suty C, Goehringer F, Venner C, Thivilier C, Huttin O, Hoen B. Complications et pronostic de l'endocardite infectieuse. *Presse Médicale* 2019;48:532-8.
13. Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e017293.
14. Ortiz C, López J, García H, Sevilla T, Revilla A, Vilacosta I, et al. Clinical Classification and Prognosis of Isolated Right-Sided Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e137.
15. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort. *BMC Infect. Dis.* 2010;10:17.
16. Nappi F, Spadaccio C, Moon MR. A management framework for left sided endocarditis: a narrative review. *Ann. Transl. Med.* 2020;8:1627-1627.
17. Iung B. Endocardite infectieuse. *Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie.* *Presse Médicale* 2019;48:513-21.
18. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Right-sided infective endocarditis: surgical management. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012;42:470-9.
19. Castillo Bernal FJ, Anguita Sánchez MP, Castillo Domínguez JC, Carrasco Ávalos F, Ruiz Ortiz M, Delgado Ortega M, et al. Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa del lado izquierdo: influencia de la edad y de cardiopatía previa. *Med. Clínica* 2016;147:475-80.
20. Hoen B. Évolution du profil des endocardites infectieuses : quoi de neuf ? *Presse Médicale* 2010;39:701-3.

21. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, 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.
22. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;35:1227-45.
23. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:482-94.
24. Pazdernik M, Kautzner J, Sochman J, Kettner J, Vojacek J, Pelouch R. Clinical manifestations of infective endocarditis in relation to infectious agents: An 8-year retrospective study. *Biomed. Pap.* 2016;160:298-304.
25. Mello R, da Silva Santos M, Golebioski W, Weksler C, Lamas C. Streptococcus bovis endocarditis: analysis of cases between 2005 and 2014. *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.* 2015;19:209-12.
26. Carinci F, Martinelli M, Contaldo M, Santoro R, Pezzetti F, Lauritano D, et al. Focus on periodontal disease and development of endocarditis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2018;32:143-7.
27. 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.
28. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, de la Torre-Lima J, Plata-Ciézar A, Reguera-Iglesias JM, et al. [Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009;27:571-9.
29. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;19:1140-7.
30. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28:603-61.
31. Román JAS, 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.e1-369.e7.

13. ANEXOS

Anexo 1. Criterios de Duke modificados.

Criterios principales	Criterios menores
<p>Hemocultivos positivos para EI con un organismo típico de 2 hemocultivos separados (<i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. galloyticus</i>, grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> o Enterococcus adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario).</p> <p>Hemocultivos persistentemente positivos para cualquier organismo (al menos 2 cultivos positivos de muestras extraídas con > 12 h de diferencia).</p> <p>Hemocultivo positivo único para <i>Coxiella burnetii</i> o título de anticuerpos IgG anti-fase I > 1: 800</p>	<p>Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente o adicción a drogas por vía parenteral</p> <p>Fiebre ≥ 38,0 ° C</p> <p>Fenómenos vasculares: émbolos arteriales, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway</p>
<p>Ecocardiograma positivo para EI que incluye vegetación, absceso, nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica o insuficiencia valvular nueva</p> <p>Actividad anormal alrededor del sitio de una válvula protésica detectada por PET / CT asumiendo > 3 meses después de la cirugía o leucocitos-SPECT / CT radiomarcados.</p> <p>Lesiones paravalvulares en TC cardiaco</p>	<p>Evidencia microbiológica que no cumple con los criterios principales.</p>
	<p>Hemocultivo positivo que no cumple con los criterios principales</p>
	<p>Fenómenos inmunológicos (nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide o glomerulonefritis)</p>

El definitiva: 2 criterios clínicos principales, 1 criterio mayor + 3 menores o 5 criterios menores. **El posible:** 1 criterio mayor + 1 menor o 3 criterios menores. El diagnóstico de EI se rechaza si existe un diagnóstico alternativo firme, cuando los signos / síntomas se resuelven con ≤4 días de antibioterapia, cuando no hay evidencia patológica de EI en el momento de la cirugía (con antibioticoterapia de ≤4 días), y cuando no se cumplen los criterios de posible EI.

Anexo 2. Indicaciones y momento de la cirugía en la endocarditis infecciosa izquierda (endocarditis en válvula nativa y endocarditis en válvula protésica)

Indicaciones de cirugía	Momento ^a	Clase ^b	Nivel ^c
1. Insuficiencia cardiaca			
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o shock cardiogénico	Emergencia	I	B
EVN o EVP aórtica o mitral con insuficiencia aguda grave u obstrucción que causa síntomas de IC o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica	Urgente	I	B
2. Infección incontrolada			
Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación grande)	Urgente	I	B
Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes	Urgente/ Electiva	I	C
Hemocultivos persistentemente positivos pese a los adecuados tratamiento antibiótico y control de los focos metastásicos sépticos	Urgente	Ila	B
EVP causada por <i>Staphylococcus</i> o bacterias Gram negativas no HACEK	Urgente/ electiva	Ila	C
3. Prevención de embolias			
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones persistentes > 10 mm después de uno o más episodios embólicos pese a tratamiento antibiótico adecuado	Urgente	I	B
EVN aórtica o mitral con vegetaciones > 10 mm asociada a estenosis valvular grave o insuficiencia y riesgo operatorio bajo	Urgente	Ila	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas muy grandes (> 30 mm)	Urgente	Ila	B
EVN o EVP aórtica o mitral con vegetaciones aisladas grandes (> 15 mm) y sin otra indicación para cirugía ^d	Urgente	Ilb	C
<p>El: endocarditis infecciosa; EVN: endocarditis en válvula nativa; EVP: endocarditis en válvula protésica; HACEK: <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>H. aphrophilus</i>, <i>H. paraphrophilus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium homini ikenellacorrodens</i>, <i>Kingella kingae</i> y <i>K. denitrificans</i>; IC: insuficiencia cardiaca. ^aCirugía de emergencia: cirugía que se lleva a cabo en las primeras 24 h; cirugía urgente: la que se lleva a cabo en pocos días; cirugía electiva: la que se lleva a cabo después de al menos 1-2 semanas de tratamiento antibiótico. ^bClase de recomendación. ^cNivel de evidencia. ^dSe prefiere cirugía cuando sea factible un procedimiento que preserve la válvula nativa.</p>			

Anexo 3. Variables analizadas y definiciones.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Origen: lugar de adquisición de la infección, probable o demostrado.

1/ Comunitario: diagnosticada en las primeras 48 horas de ingreso sin reunir criterios para 'asociada a cuidados sanitarios'.

2/ Nosocomial o asociado a cuidado sanitario, pudiendo ser precoz (a partir de las 72h desde el ingreso, pero menor de 8 semanas tras el alta hospitalaria o la realización de un procedimiento invasivo continúe o no el paciente ingresado) o tardía (entre 8 semanas y 6 meses tras el alta hospitalaria o la realización de un procedimiento invasivo).

3/ No nosocomial asociada a cuidados sanitarios, considerado como tal:

- Que haya recibido terapia intravenosa, cuidado de heridas y/o cuidados especializados de enfermería en los 30 días previos al diagnóstico.
- Que haya recibido quimioterapia intravenosa y/o se le haya practicado hemodiálisis en los 30 días previos al diagnóstico.
- Que haya sufrido una hospitalización de al menos 48 horas en los 90 días previos al diagnóstico.
- Que resida en un centro sanitario de larga estancia o residencia.

Cardiopatía previa en la válvula afecta: presencia de lesión cardíaca valvular, congénita, material protésico intracardiaco o shunts quirúrgicos antes del episodio de EI (estuviera o no diagnosticado).

Endocarditis protésica precoz: El diagnosticada menos de un año después de la cirugía de sustitución valvular. **Tardía:** a partir de un año de la cirugía.

ADVP: si el hábito de la drogadicción por vía parenteral estaba presente **en el momento** del desarrollo de los síntomas de EI.

Portador o no de **VIH**.

Factores desencadenantes: Aquellos procedimientos que puedan causar bacteriemia y que se realizaran en los **dos** meses previos a la aparición de los síntomas de EI (Tabla 2).

Profilaxis antibiótica: Si el paciente recibió profilaxis según las recomendaciones vigentes.

Procedimientos considerados como causantes de bacteriemia.	
Dental	Procedimientos con sangrado de encías
Respiratorios	Cirugía o procedimientos endoscópicos
Digestivos	Cirugía o procedimientos endoscópicos
Genitourinarios	Cirugía, procedimientos endoscópicos o sondaje vesical
Catéter intravascular	Centrales, periféricos o intraarteriales
Infección local	Proceso supurado localizado previo
Cirugía previa	Que no sea la sustitución de prótesis valvular o la colocación de tubo valvulado
Catéter	Catéteres no intravasculares con fines diagnósticos o terapéuticos
Otros	Cualquier otro proceso que se sabe pueda producir bacteriemia

Tratamiento antibiótico 15 días previos: Cuando el paciente recibió algún antibiótico de forma oral o parenteral fuera o no activo frente al microorganismo causal.

Enfermedad subyacente: La presencia de cualquiera de los procesos que se señalan en la tabla inferior **en el momento del diagnóstico o durante el mes previo.**

Inicio: tiempo transcurrido desde el comienzo de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico.

Forma de presentación: cuadro clínico determinado por los primeros síntomas y signos con los que se presentó el paciente en la primera consulta. Los pacientes pueden tener más de una presentación simultánea.

Posibles enfermedades subyacentes consideradas.

Alcoholismo	Consumo habitual de más de 120 gramos/día de alcohol
Tratamiento inmunosupresor	Capaz de disminuir la inmunidad celular o humoral
Anemia crónica	Hemoglobina <12 gr/dl durante al menos 3 meses
Inmunodepresión	Enfermedades que deterioren la inmunidad celular o humoral
Diabetes mellitus	Diagnosticada previamente al episodio de endocarditis y con tratamiento para la misma o bien que cumpla los criterios de diabetes mellitus en el momento del diagnóstico
Cáncer	Cualquier neoplasia maligna en el momento del diagnóstico
EPOC	O asma bronquial
Dermatopatía crónica	Cualquier lesión dérmica de más de 1 mes de duración
Colagenopatías	Lupus, artritis reumatoide, sd. Jögren, esclerodermia y formas mixtas
Insuficiencia renal crónica	Presencia durante al menos 3 meses de: filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m ² o lesión renal (presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG).

PERFILES CLÍNICOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA IZQUIERDA SOBRE VÁLVULA NATIVA EN FUNCIÓN DEL MICROORGANISMO CAUSAL



Autora: Marina de la Puente Alonso. Tutor: Javier López Díaz
Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid



RESUMEN

Introducción: La endocarditis infecciosa sobre válvula nativa (EIVN) puede dar lugar a gran variedad de manifestaciones clínicas, prácticamente cualquier órgano o sistema puede verse afectado. El diagnóstico precoz de esta enfermedad es fundamental para mejorar el pronóstico, que permanece invariable en las últimas décadas. La sospecha del microorganismo causal en base a las manifestaciones clínicas puede ayudar a la elección del tratamiento antibiótico empírico.

Objetivos: comparar el perfil epidemiológico y clínico de la EIVN izquierda en función del microorganismo causal.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo de los pacientes con EIVN de la serie multicéntrica ENDOVAL y se compararon 100 variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y electrocardiográficas entre las cinco etiologías más frecuentes. Las manifestaciones se agruparon en nueve formas de presentación clínica.

Resultados: las etiologías más frecuentes de las 615 EIVN fueron *Staphylococcus aureus* (21,5%), *Streptococcus viridans* (19,2%), *Enterococcus* (14%), *Staphylococcus coagulasa negativos* (9,8%) y *Streptococcus gallolyticus* (6%). La EIVN por *S. aureus* da lugar a un cuadro clínico agudo y florido. Analíticamente es la que presenta marcadores de infección más elevados. Los pacientes con EI por *S. viridans* son los más jóvenes. El curso clínico de la EIVN por *S. viridans*, *S. gallolyticus* y *Enterococcus* es subagudo, frecuentemente precedido de manipulaciones sanitarias.

Conclusiones: Existen marcadas diferencias epidemiológicas y clínicas en la EIVN en función del microorganismo causal. Conocer los modos de presentación de la enfermedad es fundamental para realizar un diagnóstico precoz y puede ayudar a la elección del tratamiento antibiótico empírico.

INTRODUCCIÓN

- Incremento progresivo de la incidencia de EI
- Cambios en el perfil epidemiológico
- Perfil microbiológico cada vez más agresivo
- Mortalidad elevada y constante en últimas décadas
- Clasificación del EI según su localización:



HIPÓTESIS

Existen diferencias epidemiológicas y clínicas entre las EI nativas izquierdas según el microorganismo causal.

OBJETIVO

Comparar los perfiles clínicos de la EI nativa izquierda según su etiología concreta.

MÉTODOS

Estudio descriptivo de los pacientes con EIVN de la serie multicéntrica ENDOVAL

Se compararon 100 variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y electrocardiográficas entre las cinco etiologías más frecuentes.

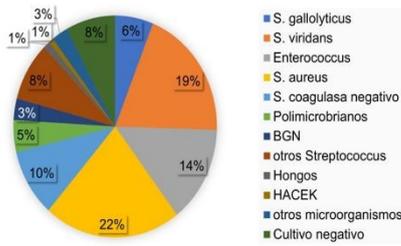
Las manifestaciones se agruparon en nueve formas de presentación clínica.

Modos de presentación de la EI

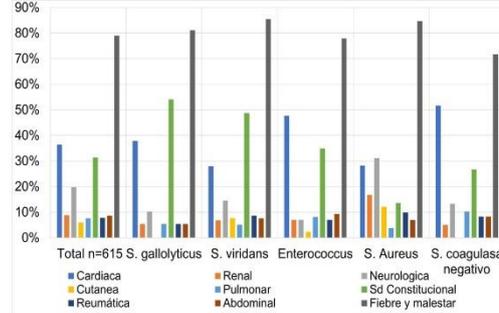
Modo de presentación	Signos/síntomas
Cardíaca	Signos/síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueos o soplos de nueva aparición
Cutánea	Nódulos de Osler, lesiones de Janeway, lesiones necróticas, manchas de coloración café con leche, lesiones necróticas o lesiones hemorrágicas
Fiebre y malestar general	Temperatura > 37,8º
Renal	Insuficiencia renal, absceso renal, hematuria macroscópica, proteinuria >1,5 g/dl
Pulmonar	Neumonía, embolismo séptico con al menos 2: dolor costal, disnea brusca, hemoptisis, infiltrado alveolar o intersticial en la radiografía de tórax
Neurológica	Ictus, meningitis, absceso cerebral o cuadro confusional sin evidencia de los previos
Síndrome constitucional	Astenia, anorexia o pérdida de peso
Reumática	Artralgias, mialgias, artritis, dolor lumbar, espondilodiscitis
Abdominal	Abdomen agudo, hemorragia en cavidad abdominal o aneurismas micóticos

RESULTADOS

Perfil microbiológico de las EI sobre válvulas nativas izquierdas

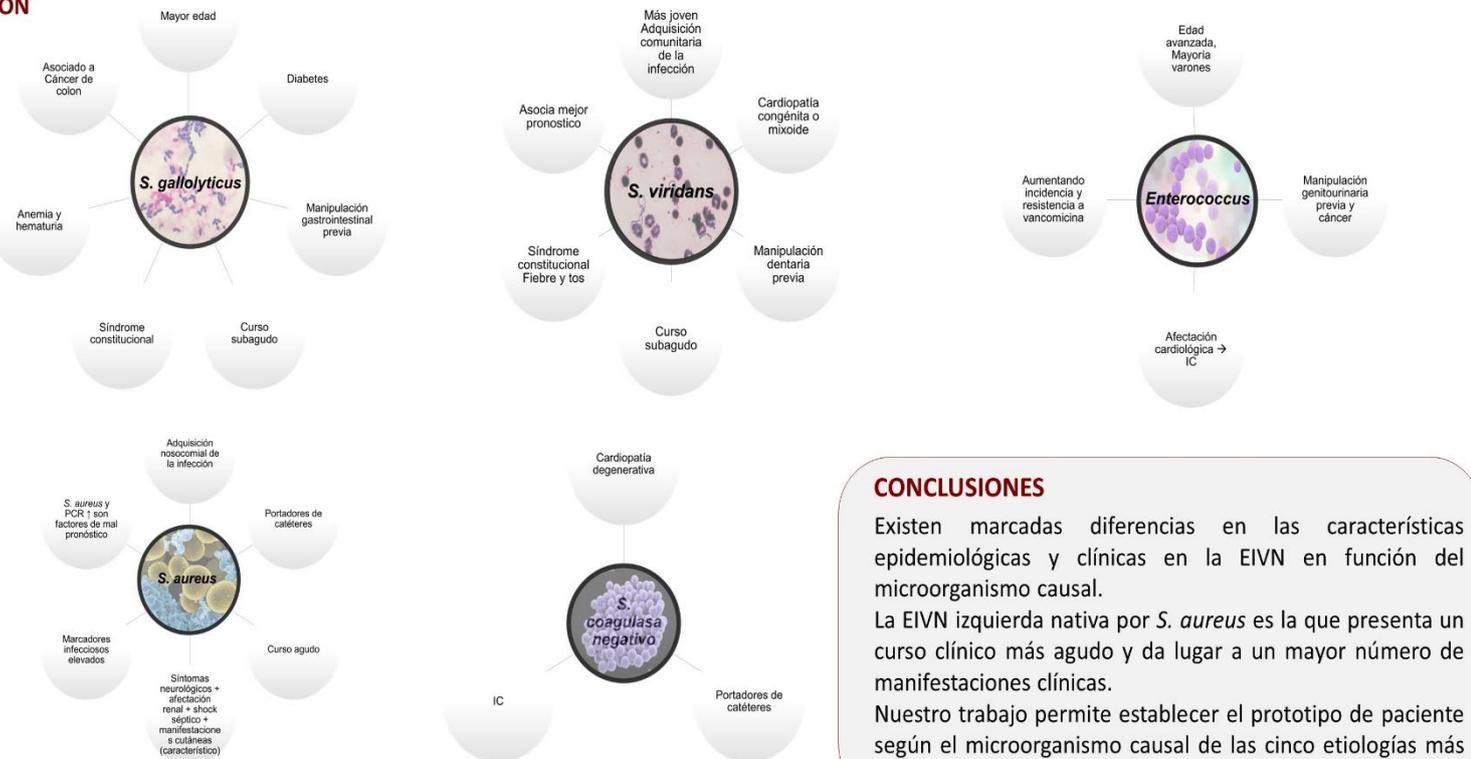


Formas de presentación según el microorganismo causal.



Características epidemiológicas	Total (n=615)	S. gallolyticus (n=37)	S. viridans (n=119)	Enterococcus (n=86)	S. aureus (n=132)	S. coagulasa negativo (n=60)	P
Variables demográficas							
Edad (años)	66,15	71,11	59,18	71,11	67,14	70,11	<0,001
Sexo (F)	421 (68,5%)	25 (67,6%)	83 (70,3%)	66 (76,7%)	86 (65,2%)	40 (66,7%)	<0,001
Origen nosocomial	125 (20,3%)	4 (10,8%)	4 (3,4%)	25 (29,1%)	45 (34,1%)	17 (28,3%)	<0,001
Inicio (días) ≥15	308 (50,1%)	21 (56,8%)	94 (79,7%)	52 (60,5%)	23 (17,4%)	28 (46,7%)	<0,001
Factores desencadenantes							
Manipulación dental	48 (7,8%)	1 (2,7%)	26 (22%)	2 (2,3%)	1 (0,8%)	1 (1,7%)	<0,001
M. gastrointestinal	27 (4,4%)	9 (24,3%)	2 (1,7%)	5 (5,8%)	3 (2,3%)	3 (5%)	<0,001
M. genitourinaria	28 (4,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)	19 (22,1%)	2 (1,5%)	1 (1,7%)	<0,001
Catéter	81 (13,2%)	1 (2,7%)	2 (1,7%)	3 (3,5%)	36 (27,3%)	2 (3,3%)	<0,001
Enfermedades subyacentes							
Diabético	171 (27,8%)	17 (45,9%)	18 (15,3%)	28 (32,6%)	44 (33,3%)	19 (31,7%)	0,001
Signos y síntomas clínicos							
Disnea	223 (36,3%)	12 (32,4%)	31 (26,3%)	38 (44,2%)	40 (30,3%)	30 (50%)	0,004
Insuficiencia renal	138 (22,4%)	4 (10,8%)	18 (15,3%)	19 (22,1%)	46 (34,8%)	18 (30%)	<0,001
Shock séptico	53 (8,6%)	2 (5,4%)	4 (3,4%)	4 (4,7%)	29 (22,1%)	0 (0%)	<0,001
Coma	17 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (6,8%)	0 (0%)	<0,001
Manifestaciones cutáneas	54 (8,8%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4,7%)	24 (18,2%)	1 (1,7%)	<0,001
Halazgos analíticos							P<0,001
Hemoglobina (mg/dl)	11,2	10,5±1,4	11,1±1,7	10,2±1,7	11,2±2,1	10,7±1,8	0,001
Urea (mg/dl)	96,50	62,53	48,33	61,37	96,60	62,40	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1,6±1,8	1,2±0,5	1,2±0,8	1,4±1,2	2,2±2,3	1,6±1,4	<0,001
Protéina C reactiva (mg/dl)	50,9±79,8	37,65±1,1	32,8±4,2	43,3±6,1	90,1±117,7	47,7±71,8	<0,001
Halazgos radiológicos							<0,001
Cardiomegalia	300 (48,8%)	18 (48,6%)	42 (36,2%)	56 (67,5%)	63 (48,5%)	35 (58,3%)	<0,001
Ic. izquierda	248 (40%)	17 (45,9%)	27 (23,1%)	48 (57,8%)	53 (41,1%)	32 (53,3%)	<0,001

DISCUSIÓN



CONCLUSIONES

Existen marcadas diferencias en las características epidemiológicas y clínicas en la EIVN en función del microorganismo causal.

La EIVN izquierda nativa por *S. aureus* es la que presenta un curso clínico más agudo y da lugar a un mayor número de manifestaciones clínicas.

Nuestro trabajo permite establecer el prototipo de paciente según el microorganismo causal de las cinco etiologías más frecuentes.