



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Estado actual de la endocarditis enterocócica. Retos de futuro

Doctoranda

Laura Escolà Vergé

Directores

Nuria Fernández Hidalgo

Benito Almirante Gragera

Tutor

Carles Pigrau Serrallach

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

2020

A mis padres, a Ibai y a Ander

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería dar las gracias a mis directores. A Nuria Fernández, por enseñarme lo más importante; que, en la investigación, para plantearse preguntas, primero hay que atender pacientes. Gracias por tu apoyo, por tu ayuda y, sobre todo, por tu ejemplo. A Benito Almirante, por confiar en mi desde el primer día que llegué a este servicio. Gracias por enseñarme tu rigor científico y tu espíritu crítico y por apoyarme en todos mis pasos.

En segundo lugar, quería dar las gracias a mi tutor, Carles Pigrau, por su docencia y su ilusión. Gracias por encarnar el médico que algún día me gustaría ser y por, en definitiva, ser un maestro para mí.

Una tesis doctoral requiere el trabajo de muchos profesionales y entre ellos quería agradecer a cada uno de los integrantes del comité de endocarditis su dedicación y el esfuerzo que realizan cada día, sin los cuáles esta tesis doctoral no se hubiera podido llevar a cabo. El comité ha sido y es un estímulo constante para mi aprendizaje.

También quería agradecer a todos los miembros del servicio de Enfermedades Infecciosas su soporte, su confianza y el haberme enseñado a no perder nunca la visión crítica.

A los compañeros de microbiología y, especialmente, a Nieves Larrosa, por su apoyo y su colaboración, imprescindibles para la realización de esta tesis doctoral.

A los colaboradores de otros hospitales por su participación y su ayuda, indispensables para la elaboración del segundo estudio de esta tesis doctoral.

A mis amigos, entre los que me gustaría resaltar a Irene, por su amistad y su soporte incondicional.

A toda mi familia, porque sin duda ha sido gracias a ella que he podido llegar hasta aquí. Quería destacar a mis padres y agradecerles la educación que he recibido, a mi hermano, por ser un estímulo constante para mí, a mi tía Montse, por estar siempre a mi lado y a

Ander, por haber sido la motivación y la fuerza que me han permitido culminar esta tesis doctoral. Y, sobre todo, quería dar las gracias a Ibai. Gracias por entenderme, por quererme y, ante todo, gracias por creer en mí. Me hubiera sido imposible conseguirlo sin ti.

ABREVIATURAS

AC: ampicilina más ceftriaxona

AG: ampicilina más gentamicina

AHA: American Heart Association

BMEF: bacteriemia monomicrobiana por *Enterococcus faecalis*

CIM: concentración inhibitoria mínima

CT: tomografía computarizada

CTA: angiogramografía computarizada cardíaca

DE: desviación estándar

EI: endocarditis infecciosa

EIEF: endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*

ESC: European Society of Cardiology

ETE: ecocardiografía transesofágica

ETT: ecocardiografía transtorácica

FDG: fluorodesoxiglucosa

GAMES: Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España

HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

IC: intervalo de confianza

MH: Mantel-Haenszel

mm: milímetro

OR: *odds ratio*

PBP: proteína fijadora de penicilina

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PET: tomografía por emisión de positrones

RIC: rango intercuartílico

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SNC: sistema nervioso central

TAPA: tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN	15
2. INTRODUCCIÓN	21
2.1. Epidemiología de la endocarditis enterocócica	21
2.2. Posibles puertas de entrada de la bacteriemia	22
2.3. Aspectos clínicos de la endocarditis enterocócica	25
2.4. Diagnóstico de la endocarditis enterocócica	26
2.5. El comité de endocarditis infecciosa	30
2.6. Tratamiento de la endocarditis enterocócica	31
2.7. Pronóstico de la endocarditis enterocócica	39
2.8. Prevención de la endocarditis enterocócica	40
3. HIPÓTESIS	45
4. OBJETIVOS	49
5. MÉTODOS	53
6. ARTÍCULOS QUE FORMAN PARTE DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	61
6.1. Prevalence of colorectal disease in <i>Enterococcus faecalis</i> infective endocarditis: results of an observational multicenter study. Escolà-Vergé L <i>et al.</i> Rev Esp Cardiol 2019.	61
6.2. Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain. Escolà-Vergé L <i>et al.</i> Int J Antimicrob Agents 2019.	77
7. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	85

8. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	105
9. CONCLUSIONES	117
10. LÍNEAS DE FUTURO	121
11. BIBLIOGRAFÍA	125
12. ANEXO	147
12.1. <i>Enterococcus faecalis</i> bacteremia: consider an echocardiography, but consult an infectious diseases specialist. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L. JACC 2019.	149

1. RESUMEN

1. RESUMEN

El objetivo de esta tesis doctoral es evaluar la epidemiología, la clínica, las posibles puertas de entrada, el tratamiento y el pronóstico de la endocarditis enterocócica. Para alcanzar dicho objetivo se han realizado tres trabajos.

El primero partía de la hipótesis que la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* (EIEF) ha experimentado cambios epidemiológicos y clínicos relevantes en los últimos años. En este sentido, se estudiaron los datos de todos los pacientes adultos con EI definitiva tratados en nuestro centro (el Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona) entre el 2007 y el 2018, un total de 648 episodios recogidos prospectivamente, evidenciándose un aumento en el porcentaje anual de la EIEF (15% [2007] *versus* 25,3% [2018], $p=0,038$). Entre los 108 pacientes con EIEF, los del último periodo (2015-2018, $n=56$) tenían mayor edad, se identificó con mayor frecuencia un origen abdominal de la infección, tenían menor indicación de cirugía y, aunque de forma no significativa, una mortalidad hospitalaria inferior. Asimismo, se objetivó un aumento del porcentaje de ecocardiografías realizadas en los pacientes con bacteriemia monomicrobiana por *E. faecalis* (30% [2010] *versus* 51,2% [2018], $p=0,014$) y del porcentaje de EIEF en estos pacientes (15% [2010] *versus* 32,6% [2018], $p=0,004$). Por tanto, se podría concluir que *E. faecalis* es una causa frecuente y en aumento de EI, probablemente por una mayor realización de ecocardiografías, entre otras causas.

La hipótesis del segundo trabajo era que los pacientes con EIEF presentan una alta prevalencia de lesiones colorrectales que pueden ser la puerta de entrada de una bacteriemia. Para analizarlo, se realizó un estudio observacional y retrospectivo en cuatro hospitales. Desde el momento en que se protocolizó en cada centro la realización de una colonoscopia en la EIEF hasta octubre del 2018, se incluyeron todos los episodios consecutivos de EIEF definitiva en adultos. Se recogieron los hallazgos endoscópicos potencialmente causantes de una bacteriemia. De 103 episodios, el origen de la infección

fue desconocido en 63 (61%) casos y presuntamente conocido en los restantes. En 78 (76%) pacientes se realizó una colonoscopia y 47 (60%) tenían hallazgos endoscópicos relevantes: 39 una enfermedad colorrectal neoplásica y 8 no neoplásica. El 64% de los pacientes con origen de la infección desconocido y el 44% con origen conocido tenían hallazgos endoscópicos valorables. Por consiguiente, realizar una colonoscopia en la EIEF, independientemente del supuesto origen de la infección, ayudaría a diagnosticar y tratar una probable enfermedad colorrectal y evitar así nuevos episodios de bacteriemia.

Finalmente, el tercer trabajo consistió en estudiar si la teicoplanina en monoterapia es efectiva y segura para el tratamiento de la endocarditis enterocócica. Se realizó un análisis retrospectivo de la cohorte prospectiva de pacientes con endocarditis enterocócica definitiva tratados con teicoplanina en nuestro centro (2000-2017). Se analizó la mortalidad durante el tratamiento, las recidivas y los efectos adversos. Veintidós pacientes recibieron teicoplanina, 9 (41%) como primera línea de tratamiento (8 episodios por *E. faecium* y 1 por *E. faecalis*) y 13 (59%) como segunda (todos por *E. faecalis*). Los supervivientes recibieron teicoplanina durante 27 días de mediana (rango intercuartílico 17–41,5), a una dosis de 10 (10–10,8) mg/kg/día. Los motivos para usar la teicoplanina fueron la resistencia a betalactámicos (41%), los efectos adversos con otros tratamientos (32%) y facilitar el tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio (TAPA) (27%). Se retiró en 2 (9%) pacientes por efectos adversos. Cinco (23%) fallecieron durante el tratamiento y no hubo recidivas con un seguimiento de 43,2 (22,1–69,1) meses. En consecuencia, se podría considerar la teicoplanina como un tratamiento alternativo en la endocarditis por *E. faecium* sensible y un tratamiento de secuenciación en casos seleccionados de EIEF cuando aparecen efectos adversos o para realizar TAPA.

ABSTRACT

The objective of this doctoral thesis is to evaluate the epidemiology, the clinical manifestations, the portals of entry, the therapeutic options and the prognosis of enterococcal endocarditis. Three studies have been carried out for this purpose.

The first study was based on the hypothesis that there have been relevant epidemiological and clinical changes in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis (EFIE) in the last years. In this regard, all definitive IE episodes treated in our centre (Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona) between 2007 and 2018 were analysed, a total of 648 episodes collected prospectively, and an annual increase in the percentage of EFIE was detected (15% [2007] versus 25.3% [2018], $p=0.038$). We studied 108 episodes of EFIE. Last period patients (2015-2018 $n=56$) were older, abdominal origin was established more frequently, they had less indication of surgery, and had a non-statistically significant lower in-hospital mortality. There was an increase in the percentage of echocardiograms performed in *E. faecalis* monomicrobial bacteraemia (30% [2010] versus 51.2% [2018], $p=0.014$), and in the percentage of EFIE diagnosed in these patients (15% [2010] versus 32.6% [2018], $p=0.004$). We may conclude that *E. faecalis* is a frequent and increasing cause of IE, probably linked to an increase in the percentage of echocardiograms performed, among other reasons.

The hypothesis of the second study was that patients with EFIE have a high prevalence of colorectal lesions that may be the origin of the bacteraemia. To analyse this issue, an observational retrospective study was performed in four centres. From the moment that a colonoscopy was systematically performed in EFIE in each participating hospital until October 2018, we included all consecutive episodes of definite EFIE in adult patients. The outcome was an endoscopic finding of colorectal disease potentially causing bacteraemia. From 103 EFIE episodes, the presumed sources of infection were unknown in 63 (61%) and known in the remaining cases. Seventy-eight (76%) patients underwent a colonoscopy,

and 47 (60%) had endoscopic findings: 39 (83%) had a colorectal neoplastic disease, and 8 (7%) a nonneoplastic disease. Relevant endoscopic findings were found in the 64% of the patients with an unknown portal of entry, and in the 44% with a known source of infection. Therefore, performing a colonoscopy in all EFIE patients, irrespective of the presumed source of infection, could be helpful to diagnose a probable colorectal disease in these patients and to avoid a new bacteraemia episode.

Finally, the third study aimed to evaluate the effectiveness and safety of teicoplanin for treating enterococcal endocarditis. For this purpose, a retrospective analysis of a prospective cohort of definite EIE patients treated with teicoplanin in our centre (2000–2017) was performed. Outcomes were all-cause mortality during treatment, relapses and adverse effects. Twenty-two patients received teicoplanin, 9 (41%) as first-line (8 episodes caused by *Enterococcus faecium* and 1 by *Enterococcus faecalis*) and 13 (59%) as continuation therapy (all caused by *E. faecalis*). The median duration of teicoplanin in survivors was 27 (interquartile range 17–41.5) days, at a dose of 10 (10–10.8) mg/kg/day. Reasons for teicoplanin use were beta-lactam resistance (41%), adverse effects with previous regimens (32%) and outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) (27%). Teicoplanin was withdrawn in 2 (9%) patients due to adverse effects. Five (23%) died during treatment, and there were no relapses with a median follow-up of 43.2 (22.1–69.1) months. In conclusion, teicoplanin could be used as alternative treatment for susceptible *E. faecium* IE and as continuation therapy in selected patients with EFIE when adverse events develop with standard regimens or to allow OPAT.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Epidemiología de la endocarditis enterocócica

La endocarditis infecciosa (EI) se caracteriza por ser una patología grave pero infrecuente, con una incidencia estimada de entre 3,1 y 3,7 episodios por cada 100 000 habitantes y año (1,2). Su mortalidad hospitalaria se sitúa en torno al 20% y se acompaña de una morbilidad también elevada, que no han disminuido a pesar de los avances en esta enfermedad en los últimos 30 años (3).

Los principales factores de riesgo actuales para la EI en nuestro medio son la patología valvular degenerativa, las válvulas protésicas, la diabetes, el cáncer y las cardiopatías congénitas, sustituyendo a la valvulopatía reumática (2). Asimismo, los pacientes afectados son cada vez más mayores, con una media de edad que ha pasado de los 40 años en 1980 a más de 70 en años recientes (4).

Los microorganismos que con mayor frecuencia causan la EI son las diferentes especies de estafilococos y estreptococos, seguidos de los enterococos, que son responsables de aproximadamente el 10-14% de todos los casos de EI en los países industrializados (3,5). La especie causal de enterococo más frecuente es *Enterococcus faecalis*, que es responsable del 90% de las endocarditis enterocócicas, seguida por *E. faecium* (5%) y otras especies (6).

La prevalencia de la endocarditis enterocócica ha ido en aumento en los últimos años, especialmente en los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (7), lo que ha conllevado un cambio paradigmático en el concepto que clásicamente se tenía de esta enfermedad. Este aumento ha ido en paralelo al incremento de procedimientos urinarios e intraabdominales invasivos que pueden ser la puerta de entrada de la bacteriemia desencadenante, así como al aumento de bacteriemias de catéter por enterococo (8). Además, los enterococos se han descrito como una de las causas más frecuentes de EI

en los pacientes en los que se realiza un reemplazo de la válvula aórtica por vía percutánea (9).

Anteriormente, la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* (EIEF) era básicamente de adquisición comunitaria (6,10–14), pero, actualmente, alrededor de la mitad se asocian a la asistencia sanitaria (15,16), a diferencia de la endocarditis por *E. faecium* que suele ser de origen nosocomial. Esto podría estar relacionado con el aumento de procedimientos invasivos o la mayor presión antibiótica en población de edad avanzada, o con una mejor clasificación de los casos, aunque no todos los estudios han usado la misma definición (8,17).

Por lo tanto, la población mayoritariamente afectada por la endocarditis enterocócica es la de los pacientes de edad avanzada, afectos de varias comorbilidades (especialmente pacientes con diabetes, insuficiencia renal o afectos de alguna neoplasia) y que tienen una relación estrecha con el sistema sanitario (15,16). Pese a que esta patología es cada vez más frecuente en nuestro medio, las series descriptivas publicadas hasta el momento son de casos anteriores al 2012, por lo que no es bien conocido como ha sido la evolución y cuál es la situación actual de la endocarditis enterocócica y, principalmente, la EIEF, que es la más frecuente.

2.2. Posibles puertas de entrada de la bacteriemia

A diferencia de lo que ocurre con la bacteriemia de catéter en la que existen unos criterios bien definidos para establecer que el origen de la bacteriemia es el dispositivo (18), es muy difícil en la bacteriemia enterocócica determinar si realmente la puerta de entrada fue la urinaria u cualquier otra vía. Por ello, en los trabajos de esta tesis doctoral se hará referencia al supuesto origen de la bacteriemia enterocócica.

Las principales puertas de entrada que se han sospechado como origen de la bacteriemia enterocócica causante de EI han sido la genitourinaria, en un tercio de los casos, y la gastrointestinal, en una cuarta parte, seguidas de la bacteriemia de catéter (15,16). Las infecciones del tracto urinario o los procedimientos diagnósticos o terapéuticos como el sondaje vesical, la cistoscopia, la biopsia prostática transrectal y la resección transuretral de próstata o vejiga son potenciales causas de bacteriemia por *E. faecalis* (19). Lo mismo sucede con el tracto gastrointestinal y la vía biliar, donde la inflamación, la infección, las lesiones malignas o los procedimientos instrumentados como, por ejemplo, una colangiografía retrógrada endoscópica pueden favorecer una bacteriemia (20). Sin embargo, en aproximadamente el 25% de los casos la puerta de entrada resulta desconocida (15,16). Dado que aproximadamente un 5% de los pacientes con EI, independientemente de la etiología, padecerán un nuevo episodio de endocarditis con una mayor mortalidad asociada (21), un aspecto fundamental en el manejo de esta entidad es la prevención (22,23). Por lo tanto, identificar el posible origen de la bacteriemia y tratarlo si fuera posible contribuiría a disminuir el riesgo de un nuevo episodio de bacteriemia (y consecuentemente de EI), ya sea por el mismo microorganismo u otro diferente, como por ejemplo, estreptococos del grupo *gallolyticus* (24).

Los enterococos son comensales habituales del tracto gastrointestinal (25), con capacidad de causar una bacteriemia si pasan al torrente circulatorio a través de las células epiteliales intestinales por mecanismos todavía poco conocidos (26). Por ello, las lesiones en la mucosa colónica, sintomáticas o no, podrían favorecer la aparición de una bacteriemia, tal y como ocurre con la bacteriemia por *Streptococcus gallolyticus* y su conocida relación con el cáncer de colon (27,28).

Dado que la endocarditis enterocócica afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada que son los que tienen mayor prevalencia de patología colorrectal (29), se han publicado varios casos y series en los que se realizó una colonoscopia a pacientes con una EIEF

(30–33). Además, un estudio multicéntrico español evidenció que el cáncer que más frecuentemente se ha relacionado con la EI es el colorrectal (34). En esta línea, un estudio retrospectivo recientemente publicado evidenció una alta prevalencia de lesiones colorrectales en una cohorte seleccionada de pacientes con EIEF de origen desconocido a los que se les había realizado una colonoscopia (31 de 61, 50,8%). Esta prevalencia fue superior a los hallazgos endoscópicos de pacientes con EIEF con origen conocido (1 de 6, 16,7%) (32). Sin embargo, no se realizó una colonoscopia sistemáticamente a todos los pacientes (se realizó en el 56% de los pacientes con origen desconocido y en el 13,6% con origen conocido), con el sesgo de selección que conlleva. Por ello, la indicación de realizar una colonoscopia en la EIEF sigue sin estar clara, especialmente cuando el origen de la bacteriemia presuntamente es conocido (32). De momento, las guías de la EI de la European Society of Cardiology (ESC) y de la American Heart Association (AHA) sólo recomiendan la realización de una colonoscopia en los pacientes con bacteriemia por *S. gallolyticus* y alta sospecha de EI (23,35).

Por otro lado, algunos estudios postulan que el microbioma intestinal puede comportar cambios inmunes que podrían estar relacionados con el cáncer colorrectal (36). Se ha evidenciado que ciertas cepas de *E. faecalis* tienen propiedades proinflamatorias (37), pudiendo dañar el ácido desoxirribonucleico de las células epiteliales del colon y de esta forma favorecer el desarrollo posterior de tumores colorrectales (38). De ser así, esto podría explicar la mayor frecuencia de patología colorrectal neoplásica en esta población (34). No obstante, estos hallazgos no se han confirmado en otros estudios, por lo que todavía existe incertidumbre sobre el papel que puede tener *E. faecalis* en la carcinogénesis de los tumores colorrectales (39).

2.3. Aspectos clínicos de la endocarditis enterocócica

La sospecha de endocarditis enterocócica supone un reto, dado que su presentación clínica habitualmente es subaguda, con síntomas inespecíficos, en un paciente de edad avanzada y con varias comorbilidades, lo que conlleva un amplio diagnóstico diferencial (20). En las series antiguas de EIEF, la fiebre era variable, pero un 88-100% de los casos la experimentaban en alguna ocasión, un 13-58% presentaba sudoración y/o escalofríos, malestar o algias en un 20-45% y pérdida de peso en un 13-70%. Por otro lado, los hallazgos clínicos predominantes eran el soplo cardíaco en un 80-100%, petequias en un 14-32% y esplenomegalia en un 11-68% (20). Se dispone de menos información de las manifestaciones clínicas en las series actuales, pero se conoce que la inespecificidad de la sintomatología conlleva un retraso diagnóstico comparado con otras etiologías que, pese a haberse acortado en las últimas series, sigue siendo aproximadamente de unas 3-4 semanas (16,40).

La afectación de la endocarditis enterocócica es predominantemente sobre válvulas izquierdas, con implicación más frecuente de la válvula aórtica. En un tercio de los casos, porcentaje que ido en aumento con los años, son endocarditis sobre válvulas protésicas, con más riesgo de aparición de complicaciones sépticas perivalvulares (10,11,13-16,20). Las complicaciones descritas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, seguidas de las complicaciones perivalvulares y las embolias sistémicas (15,16).

Comparada con otras etiologías, la EI enterocócica afecta a pacientes de mayor edad y con más comorbilidades que la EI estreptocócica o estafilocócica y, con más frecuencia, su vía de adquisición se relaciona con la asistencia sanitaria (6,12,14). La endocarditis enterocócica también presenta con menor frecuencia manifestaciones cutáneas y fenómenos inmunológicos que la estafilocócica (12), y, comparado con las endocarditis por estreptococos orales o del grupo D, afecta con mayor frecuencia a dispositivos cardíacos implantables (6). Pese a estas diferencias, en un estudio multicéntrico el porcentaje de

insuficiencia cardíaca o embolización, así como de cirugía de recambio valvular fue similar al de las EI causadas por estreptococos (6). Sin embargo, en un trabajo reciente de los investigadores del Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) en el que analizaron 516 casos de endocarditis enterocócica y las compararon con 3308 endocarditis no enterocócicas, se observó que la endocarditis enterocócica se asociaba con mayor frecuencia a insuficiencia cardíaca de debut, pero con menor frecuencia a *shock* séptico y complicaciones sépticas perivalvulares (41).

Así pues, ante un paciente con una bacteriemia enterocócica siempre hay que valorar la posibilidad de ser debida a una EI, evaluando los factores de riesgo (patología valvular, cardiopatías congénitas, endocarditis previa, prótesis o dispositivo cardíaco) y la historia clínica, pudiendo ser la presentación clínica más atípica en personas de edad avanzada. En función de todo ello y la exploración física, habrá que plantear la necesidad de pruebas diagnósticas si se sospecha o se quiere descartar la EI.

2.4. Diagnóstico de la endocarditis enterocócica

El diagnóstico de la endocarditis enterocócica, al igual que el resto de las EI, se basa en tres pilares fundamentales: la clínica, los hallazgos microbiológicos y los ecocardiográficos. No obstante, otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (CT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), han demostrado su utilidad para el diagnóstico, la toma de decisiones sobre el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con una EI (42).

Para llegar al diagnóstico se usan los criterios modificados de Duke que incorporan los tres pilares antes mencionados y los distribuyen en criterios mayores y menores (43). El diagnóstico definitivo de EI requiere al menos dos criterios mayores, uno mayor y tres menores o cinco menores, o, por otro lado, si hay muestras anatomopatológicas (de la

cirugía o una autopsia), el diagnóstico también se puede realizar por la histología o un cultivo positivo.

Los aspectos clínicos y la importancia de la sospecha diagnóstica se han comentado en el apartado anterior. Los hemocultivos son el pilar fundamental del diagnóstico microbiológico y la realización de tres pares de hemocultivos consigue diagnosticar el 96-98% de las bacteriemias si se extraen antes de iniciar el tratamiento antibiótico (44), que es la causa más frecuente de no alcanzar un diagnóstico etiológico. Si se dispone de material quirúrgico, se puede realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre la muestra obtenida, que es especialmente útil para identificar la etiología en los casos con antibioterapia previa (45). Otros resultados de laboratorio frecuentes son la anemia normocítica normocrómica, la leucocitosis y la elevación de reactantes de fase aguda, pero son inespecíficos y, además, pueden estar ausentes, por lo que estos parámetros no son de utilidad para descartar la enfermedad (20).

La ecocardiografía es el otro pilar fundamental del diagnóstico. Permite identificar complicaciones y es particularmente útil para establecer una eventual indicación de cirugía cardíaca y para la evaluación pronóstica de los pacientes (23). Cuando la sospecha es una endocarditis sobre válvula nativa, la ecocardiografía transtorácica (ETT) tiene una sensibilidad moderada (75%) y una especificidad alta (superior al 90%) para detectar vegetaciones. Si la ETT es negativa o dudosa y la sospecha clínica es alta, se ha de realizar una ecocardiografía transesofágica (ETE) que tiene una sensibilidad superior al 90%. En las endocarditis protésicas, la sensibilidad de la ETT es menor (36-69%) y lo mismo ocurre en las infecciones de dispositivos cardíacos, por lo que normalmente es necesario realizar una ETE (2).

Existen tres criterios ecocardiográficos diagnósticos de EI: la vegetación, el absceso o pseudoaneurisma y una dehiscencia de nueva aparición en una prótesis valvular (23). En un estudio reciente se describen los hallazgos ecocardiográficos de 90 casos consecutivos

de EIEF definitiva. Se evidenciaron vegetaciones en 75 (83%) casos (el 26% de menos de 5 milímetros [mm], el 28% de entre 5 -10 mm y el 30% superiores a 10 mm), absceso intracardíaco en 6 (7%), fuga periprotésica nueva significativa o dehiscencia protésica en 4 (4%) y pseudoaneurisma o perforación en 3 (3%). La ETT no detectó vegetaciones en 35 (47%) de los 75 pacientes en los que sí se objetivaron posteriormente en el ETE, hecho que confirma su menor sensibilidad. La válvula aórtica fue la más frecuentemente afectada (57%), seguida de la mitral (24%) y de ambas válvulas (11%). Se detectó afectación de los electrodos de dispositivos en un 3% y de las válvulas derechas en un 4% (46).

En caso de ETE negativa y sospecha clínica alta, las guías de la ESC recomiendan repetir la exploración en 7-10 días (23). Otra opción contemplada en la última guía de la ESC publicada en 2015 (23), principalmente cuando se sospecha una EI protésica o de dispositivo cardíaco y los resultados de la ecocardiografía no son concluyentes, es la realización de una PET/CT con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), que puede ser de gran utilidad dado que aumenta la sensibilidad diagnóstica de los criterios modificados de Duke del 70 al 97% (47). Por ello, la positividad de la prueba se considera un criterio mayor (23). Además, aparte de mostrar captación focales y heterogéneas del trazador o lesiones anatómicas asociadas a la EI, la ¹⁸F-FDG-PET/CT puede ayudar a detectar patología colorrectal o urinaria concomitante, así como focos sépticos a distancia (48).

Sin embargo, el problema que con frecuencia se plantea en la práctica clínica diaria ante una bacteriemia enterocócica es en qué casos se ha de realizar una ecocardiografía. Hasta hace poco, se consideraba que entre un 5 y un 14% de los pacientes con bacteriemia enterocócica tenían una EI, porcentaje variable en función de si la bacteriemia era mono o polimicrobiana y de la especie de enterococo causante de la bacteriemia (49–53). Los estudios en los que se realizó un mayor número de ecocardiografías muestran un mayor porcentaje de diagnósticos de EI (46,49–53). En un estudio multicéntrico danés publicado recientemente se realizó una ecocardiografía de forma sistemática en 344 episodios

consecutivos de bacteriemia por *E. faecalis* y se halló una prevalencia de EI del 26% (46), muy superior a la de los estudios previos. Aunque no era el objetivo principal del estudio, se identificaron varios factores de riesgo de EI: adquisición comunitaria de la bacteriemia, origen desconocido de la infección, paciente portador de una válvula protésica y/o inmunosuprimido, bacteriemia monomicrobiana y positividad de 3 o más hemocultivos. A partir del número de variables presentes se estableció la siguiente probabilidad de EI: 0 variables = 3%, 1-2 variables = 14%, 3-6 variables = 56% (46). Ante los hallazgos referidos, el estudio sugiere realizar una ecocardiografía en todos los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*. Sin embargo, la realización sistemática de una ecocardiografía en estos pacientes conllevaría realizar pruebas innecesarias en un 74% de los casos, con su coste asociado, así como probablemente diagnósticos de EI muy precoces que tal vez se curarían con el tratamiento estándar de la bacteriemia (54).

Estudios previos han elaborado escalas con el objetivo de identificar qué pacientes con bacteriemia enterocócica no precisan la realización de una ecocardiografía. La puntuación NOVA (Número de hemocultivos positivos ≥ 3 [5 puntos], Origen de la infección desconocido [4 puntos], Valvulopatía previa [2 puntos], Auscultación de un soplo [1 punto]) fue la primera que se evaluó para identificar de forma segura aquellos pacientes sin riesgo de EI (51). Un punto de corte igual o superior a 4 puntos tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 29% para el diagnóstico de EI, por lo que identificó bien los pacientes sin riesgo de EI, pero no los que podían acabar teniendo una EI. Sin embargo, el estudio presentaba varias limitaciones: su diseño fue retrospectivo, el porcentaje de ecocardiografías realizado fue bajo (26%) y se incluyeron bacteriemias polimicrobianas, especies diferentes de enterococos y episodios no definitivos de EI. La puntuación NOVA se validó posteriormente con resultados similares en una cohorte danesa de pacientes con bacteriemia mono o polimicrobiana por *E. faecalis* (52). En los pacientes que disponían de ecocardiografía (n = 240, 37,1%), la sensibilidad fue del 97% y la especificidad del 23%,

con un valor predictivo positivo del 38% y predictivo negativo del 95%. Finalmente, un estudio sueco calibró y validó una modificación de la puntuación NOVA, denominada DENOVA, añadiendo las variables Duración de los síntomas ≥ 7 días (1 punto) y Embolias (1 punto) (53). Con un punto de corte igual o superior a 3 puntos, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 83% en la cohorte de calibración, y del 100% y 85% respectivamente en la de validación. Sin embargo, en ambas cohortes el número de ecocardiografías realizadas fue menor del 40%. Con la puntuación DENOVA, el número de ecocardiografías necesarias para diagnosticar un episodio de EI pasó de 7 con NOVA a 2,4. Por lo tanto, de momento, la sospecha clínica y el juicio clínico siguen siendo esenciales para decidir la realización o no de una ecocardiografía en los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*, así como el seguimiento en caso de episodios dudosos o no concluyentes (54).

2.5. El comité de endocarditis infecciosa

La EI es una patología muy compleja, dado que puede tener muchas presentaciones clínicas dependiendo de los órganos afectados, del microorganismo responsable y de las características del paciente, por lo que difícilmente un único especialista podrá abordar correctamente la enfermedad (23,35,55). Por ello, las últimas guías de la EI de la ESC reconocen la importancia de formar equipos multidisciplinares para el manejo de estos pacientes (23).

Así pues, ante la complejidad diagnóstica de los pacientes con sospecha de EI, así como la dificultad de su manejo, en julio de 2009 se constituyó en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) el comité de endocarditis infecciosa. En él participan cardiólogos, neurólogos, radiólogos, especialistas en medicina nuclear, microbiólogos, infectólogos y cualquier otro especialista involucrado en cada caso en cuestión. Desde entonces se

realizan reuniones semanales en las que se discuten todos los casos con sospecha o diagnóstico de EI. Todas las decisiones diagnósticas y terapéuticas son tomadas de forma consensuada por el comité y se revaloran los casos y su evolución cada semana. En noviembre de 2012, se empezó a utilizar la ^{18}F -FDG-PET asociada a una angiotomografía computarizada cardíaca (CTA) en los casos de sospecha de EI sobre válvulas protésicas o de dispositivos cardíacos (56). Desde julio de 2014, se decidió realizar una colonoscopia a todos los pacientes con EIEF con el objetivo de diagnosticar y tratar potenciales puertas de entrada.

2.6. Tratamiento de la endocarditis enterocócica

Como en cualquier EI, el tratamiento de la endocarditis enterocócica se basa en un tratamiento antibiótico bactericida y prolongado combinado con cirugía valvular en caso de complicaciones que lo requieran.

Las indicaciones quirúrgicas especificadas en las últimas guías de la ESC son la insuficiencia cardíaca, la infección no controlada y la prevención de embolias, con diferente nivel de prioridad en función de cada situación (23). En las últimas series de endocarditis enterocócica los pacientes sometidos a cirugía de recambio valvular han aumentado, llegando al 40% aproximadamente, pese a que probablemente por su edad y comorbilidad tienen un riesgo quirúrgico mayor que los pacientes con endocarditis por otras etiologías (10–16,57). Aunque en torno al 60% de los pacientes cumplen los criterios de indicación quirúrgica, sólo el 40% se opera (16). La indicación más frecuente de cirugía en estos pacientes es la insuficiencia cardíaca, seguido de las complicaciones perivalvulares y de la insuficiencia valvular grave sin insuficiencia cardíaca (16,40). Los motivos más habituales de no realizar la cirugía cardíaca pese a estar indicada son el alto riesgo quirúrgico del

paciente, la situación crítica y la edad (16). En concreto, la mortalidad hospitalaria es mayor en los pacientes con indicación quirúrgica y que no se operan (16).

El tratamiento antibiótico de la endocarditis enterocócica se basa en estudios experimentales y en estudios observacionales, dado que no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados. Hasta el momento actual, la combinación de dos antibióticos se ha convertido en el tratamiento de elección de la EIEF (23,35). Los enterococos tienen la peculiaridad que son altamente resistentes a la muerte inducida por antibióticos y suprimirlos requiere una administración prolongada de combinaciones bactericidas sinérgicas (23). Por otro lado, pueden ser resistentes a varios fármacos, incluyendo los aminoglucósidos, los betalactámicos (a través de la modificación de la proteína fijadora de penicilina [PBP] 5 y, en ocasiones, de la producción de betalactamasas) y los glucopéptidos (23).

Pese a que *E. faecalis* es habitualmente sensible a la ampicilina, se describieron fracasos cuando se usaba la ampicilina en monoterapia (58), por lo que pronto se generalizó su uso en combinación con un aminoglucósido, gentamicina o estreptomina, por su sinergia bactericida *in vitro*, mejorando las tasas de curación hasta un 75% (59–61). Por ello, hasta 2015, las guías de la ESC recomendaban que las cepas completamente sensibles a la penicilina (con una concentración inhibitoria mínima [CIM] de penicilina ≤ 8 mg/l) fueran tratadas con penicilina G o ampicilina (o amoxicilina) combinadas con gentamicina, aunque la ampicilina (o amoxicilina) es preferible debido a que la CIM es de 2 a 4 veces inferior. En caso de alergia a los betalactámicos, la recomendación era administrar vancomicina en combinación con gentamicina durante 4-6 semanas (62).

Sin embargo, progresivamente se ha descrito un porcentaje creciente de cepas de enterococo con resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (15). Los enterococos son capaces de adquirir genes codificadores de enzimas inactivantes de aminoglucósidos o que median resistencia a agentes activos en la pared celular (63). Un aminoglucósido con

una CIM > 500 mg/l se asocia a pérdida de la sinergia bactericida con los inhibidores de la pared celular, por lo que no se deben usar aminoglucósidos en estas condiciones (23). El aumento progresivo de cepas con alto nivel de resistencia, llegando al 50% en algunos estudios (15), así como la potencial nefrotoxicidad de este régimen, llevó a buscar pautas antibióticas alternativas.

La combinación de dos inhibidores de la pared celular, como ampicilina más ceftriaxona (AC), tiene un efecto sinérgico e inhibe las PBP de manera complementaria (64). La combinación AC resultó ser activa *in vitro* contra las cepas de *E. faecalis*, tanto con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos como sin, y fue comparable en eficacia a la combinación de ampicilina más gentamicina (AG) en modelos animales (65,66). Desde entonces, varios estudios clínicos observacionales han validado la combinación de AC para el tratamiento de las EI causadas por cepas de enterococo con o sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos (13,15,16,67). El más destacado es un estudio español observacional, no aleatorizado y multicéntrico (liderado por nuestro grupo de investigación) que comparó la efectividad y seguridad del tratamiento con AC (159 pacientes) con AG (87 pacientes) en 246 episodios de EIEF. El estudio concluyó que ambas combinaciones eran igual de efectivas, dado que no había diferencias en cuanto a la mortalidad durante el tratamiento ni a los 3 meses, en la necesidad de cambio de la pauta antibiótica por fracaso del tratamiento o en recidivas (16,68). Sin embargo, la necesidad de retirada del tratamiento antibiótico por efectos secundarios fue mucho más frecuente en el grupo de AG (25% comparado con 1% respectivamente, $p < 0,001$), principalmente por la aparición de insuficiencia renal (23% comparado con 0%, $p < 0,001$) (16). Gracias a los resultados de este estudio, la pauta de AC para el tratamiento de la EIEF por cepas de *E. faecalis* con o sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos ha pasado a formar parte de las guías de práctica clínica de la ESC y la AHA (23,35) y de los tratados de patología infecciosa y medicina interna (69,70). La alternativa de AG sigue siendo una opción terapéutica

recomendada en las guías, pero solo cuando la EI sea causada por cepas de *E. faecalis* sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos (23,35). Pese a que otro estudio observacional ha obtenido resultados similares en cuanto a mortalidad y recidivas (15), no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que comparen las dos alternativas (71,72).

Respecto a la duración y la posología de la gentamicina, dos estudios observacionales no encontraron diferencias en la mortalidad cuando compararon dos semanas de tratamiento con gentamicina con una cohorte histórica en la que la gentamicina se administraba durante la totalidad del tratamiento (40,57). Sin embargo, el filtrado glomerular disminuía menos cuando se administraban sólo dos semanas de gentamicina. En uno de los estudios, 72 pacientes recibieron una dosis diaria de gentamicina comparado con 12 pacientes que recibieron 2 o 3 dosis al día sin encontrar tampoco diferencias en la mortalidad (40). Pese a que el número de pacientes en estos estudios es limitado, actualmente se contempla la posibilidad de administrar sólo dos semanas de gentamicina y en dosis única diaria en las últimas guías de la ESC y la AHA (23,35) y según recomendación de expertos (73).

Por otro lado, todavía quedan dudas respecto a la duración total del tratamiento con AC (74). Pese a que en el estudio multicéntrico observacional que validó la efectividad de la AC ambos antibióticos se administraron durante 6 semanas (16), se desconoce si en algunos casos concretos el tratamiento podría acortarse a solamente 4 semanas. Clásicamente y lo que perdura en las guías es que la elección de la duración del tratamiento con AG se decide en función de la duración de los síntomas (inferior o superior a 3 meses), el tipo de EI (nativa o protésica) y la ausencia o no de complicaciones perivalvulares (23,35,75), pero no queda claro si este razonamiento también es aplicable al tratamiento con la pauta de AC. Un estudio retrospectivo unicéntrico comparó la evolución de los pacientes con EIEF tratados con AG o AC según la duración del tratamiento (4 o 6 semanas) (76). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad al año según el tipo de tratamiento o duración, pero el porcentaje de recidivas fue significativamente

mayor entre los supervivientes tratados durante 4 semanas (3/18, 17%) que en aquellos tratados 6 semanas (1/41, 2%), por lo que de momento realizar un tratamiento de 6 semanas parece la opción más prudente.

A diferencia de *E. faecalis*, *E. faecium* suele ser resistente a los betalactámicos y con menor frecuencia es resistente a la vancomicina (63). Dado que la resistencia a ambas familias de antibióticos a la vez es rara, las guías de la ESC recomiendan que se usen los betalactámicos contra las cepas resistentes a vancomicina y viceversa (23). Como la resistencia a la ampicilina es más frecuente, la vancomicina suelen ser el tratamiento de elección en países como el nuestro donde la resistencia a la vancomicina es anecdótica. Sin embargo, igual que la endocarditis por *E. faecalis*, la endocarditis por *E. faecium* suele ocurrir en pacientes frágiles, mayores y con comorbilidades, con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (77). Alrededor de un tercio de los pacientes con endocarditis enterocócica presenta insuficiencia renal crónica (15,16) y se sabe que la insuficiencia renal es un factor pronóstico en la EI (40,77,78). Además, entre un 30 y 50% de los pacientes pueden presentar una insuficiencia renal aguda por múltiples causas durante el transcurso del tratamiento (glomerulonefritis infecciosa, insuficiencia cardíaca, sepsis, toxicidad farmacológica, toxicidad por el contraste yodado, secundaria a la cirugía), lo que también se ha asociado a una peor evolución (79).

Por ello, se han planteado tratamientos antibióticos alternativos para los pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal o en los casos infrecuentes de cepas de enterococo con resistencia a betalactámicos y vancomicina, aunque la evidencia científica es limitada (72,80–82). Afortunadamente, a diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, en España las cepas de enterococo resistentes a vancomicina representan menos del 5% (83), por lo que el problema se centra mayoritariamente en evitar la insuficiencia renal.

Aparte del problema de la nefrotoxicidad de algunos regímenes, sabemos que una hospitalización prolongada conlleva un empeoramiento en el estado socio-funcional de los

pacientes con endocarditis (84). Por lo tanto, en una enfermedad como la EI que requiere pautas largas de tratamiento antibiótico, también suscitan especial interés las alternativas terapéuticas que facilitan un alta hospitalaria precoz.

El tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio (TAPA) conlleva beneficios innegables para la calidad de vida del paciente, así como beneficios económicos para el sistema público de salud (85). Según las recomendaciones de las guías, el TAPA es una posibilidad como tratamiento de consolidación en pacientes estables (23,35,86). Durante las dos primeras semanas de tratamiento antibiótico, el período con más riesgo de complicaciones locales y a distancia, el TAPA estaría restringido a endocarditis estreptocócicas, de válvula nativa y sin complicaciones. A partir de las dos semanas, se podría valorar en los pacientes estables sin insuficiencia cardíaca, alteraciones ecocardiográficas graves, complicaciones neurológicas o insuficiencia renal. Sin embargo, un estudio reciente retrospectivo de 2000 EI consecutivas entre 2008 y 2012 evidenció que en la práctica clínica diaria se era menos restrictivo en los criterios para realizar TAPA que los recomendados en las guías. El estudio no encontró diferencias en cuanto a la mortalidad al año ni las recidivas comparado con los pacientes que completaban el tratamiento hospitalizados. No obstante, había un porcentaje superior de pacientes con endocarditis enterocócica que había realizado todo el tratamiento en el hospital comparado con los que lo hicieron de forma ambulatoria (157 [15,7%] *versus* 40 [9,3%], $p < 0,001$) (87). Aunque empieza a haber experiencia clínica publicada sobre la administración de la combinación AC en régimen ambulatorio con buenos resultados, su uso como TAPA es muy infrecuente dado que requiere dos bombas electrónicas y un catéter venoso central para su administración, con las potenciales complicaciones de infección y trombosis que conlleva (88).

La teicoplanina es un glucopéptido con una vida media larga que, a diferencia de la vancomicina, permite su administración en dosis única diaria, se administra en forma de

bolus en vez de en perfusión, tiene menos efectos secundarios y no se asocia a insuficiencia renal. La administración de dosis elevadas del fármaco se ha asociado con mejores niveles séricos, pero sin aumento de la toxicidad (89), y no está estandarizada la monitorización de sus niveles plasmáticos. Por todo ello, la teicoplanina es un fármaco idóneo para su uso como TAPA. La teicoplanina ya ha demostrado su efectividad en infecciones difíciles de tratar como las infecciones enterocócicas osteoarticulares (90) y hay evidencia de su efectividad en el tratamiento de la endocarditis enterocócica experimental (91–96). Sin embargo, existe poca experiencia de su uso en la práctica clínica diaria. La experiencia que hay es sobre todo en la EI por bacterias Grampositivas, pero con poca representación de los enterococos (97–102). Además, no sólo sería beneficiosa para realizar un tratamiento ambulatorio en la EIEF o si aparecen efectos adversos con el tratamiento de primera línea, sino también para el tratamiento de la endocarditis causada por cepas sensibles de *E. faecium*, en lugar de la vancomicina, para evitar la nefrotoxicidad. Sin embargo, faltan estudios al respecto que avalen su uso.

Por otro lado, la daptomicina es un lipopéptido que también se caracteriza por su administración en dosis única diaria, hecho que permite realizar un TAPA de forma sencilla. Sin embargo, no queda claro si es mejor su administración en monoterapia o en combinación y existe poca información sobre su uso en el tratamiento de la EI por *E. faecium*, donde sería especialmente interesante por su ausencia de toxicidad renal y su posible papel en el tratamiento de cepas de *E. faecium* resistentes a los glucopéptidos (103–106). En un estudio retrospectivo recientemente publicado de 16 endocarditis enterocócicas tratadas con daptomicina, sola o en combinación, había 4 EI por *E. faecium*, 2 sobre válvula nativa y 2 sobre válvula protésica. Todas se trataron con daptomicina a dosis altas (10-12 mg/kg/día) y en 3 casos en combinación con ampicilina. No obstante, de los 4 casos, los 2 sobre válvula protésica fracasaron (uno por mortalidad a los 30 días y el otro por ausencia de respuesta clínica al tratamiento antibiótico) (107).

Otra alternativa como tratamiento de consolidación sería la dalbavancina, un lipoglucopeptido aprobado para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas que, gracias a su perfil farmacocinético único con una larga vida de eliminación, se puede administrar semanal o quincenalmente (108). Pese a no estar aprobada para el tratamiento de la bacteriemia o la EI, en un estudio retrospectivo de 27 pacientes con EI por bacterias Grampositivas tratadas con al menos una dosis dalbavancina, se incluyeron 4 casos de EIEF. La eficacia clínica fue alta (25/27, 92,6%) y en la mayoría de los casos (24/27, 88,9%) la dalbavancina se usó en la fase de consolidación como TAPA. En el caso concreto de las EIEF, las 3 EI que eran sobre válvula nativa se curaron y una que era sobre válvula protésica fracasó por complicaciones postoperatorias (109). Otro estudio multicéntrico reciente también ha objetivado buenos resultados de la dalbavancina como tratamiento de secuenciación de la endocarditis o la bacteriemia por bacterias Grampositivas, aunque los enterococos seguían estando poco representados (110).

Finalmente, se empieza a disponer de evidencia sobre la secuenciación del tratamiento antibiótico a vía oral en la EI, principalmente, en pacientes estables, con endocarditis de válvulas izquierdas, sin complicaciones perivalvulares y que han completado 10 días de tratamiento endovenoso. En el ensayo clínico danés se aleatorizaron 201 pacientes a seguir el tratamiento de la EI vía oral, 51 (25,4%) eran EIEF y 4 (7,8%) de ellas fracasaron (definido el fracaso como la presencia de mortalidad por cualquier causa, cirugía no programada, eventos embólicos o recidiva), cifras similares al grupo de pacientes con EIEF tratados por vía endovenosa (fracasaron 7 de 46, 15,2%) (111).

Así pues, existen diferentes alternativas para poder facilitar el alta de los pacientes con endocarditis enterocócica antes de finalizar el tratamiento antibiótico, pero todavía faltan estudios para avalar su efectividad y seguridad.

2.7. Pronóstico de la endocarditis enterocócica

La mortalidad hospitalaria y al año de la endocarditis enterocócica han permanecido estables en torno el 25 y el 30%, respectivamente, en las últimas series publicadas (6,15,16,40). Comparado con otras etiologías, la EI enterocócica parece tener una mortalidad al año superior a la de la EI estreptocócica (6,12), pero inferior a la de la EI por *S. aureus* (12,14), aunque en el estudio reciente multicéntrico del GAMES la mortalidad hospitalaria y al año de las endocarditis enterocócicas fue similar a la de las no enterocócicas (41). Las variables que se han asociado a la mortalidad durante el primer año posterior al episodio de endocarditis en los estudios observacionales son la edad (6), la presencia de insuficiencia cardíaca (6,15), la insuficiencia renal crónica (15) y los accidentes cerebrovasculares (6). No se ha hallado relación entre la mortalidad y la resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos o el tratamiento recibido (AC comparado con AG) (15). Un estudio mostró que la adquisición nosocomial también se asociaba con la mortalidad (10), pero no queda claro si realmente es la adquisición nosocomial que se asocia a la mortalidad o bien es la adquisición relacionada con la asistencia sanitaria que engloba de por sí a un grupo de pacientes generalmente más frágiles y con más patologías de base.

En cuanto al porcentaje de recidivas, se ha mantenido estable en torno al 5-7% en las últimas dos décadas (10,12,13,15,16,40), siendo superior al de otras EI (12). En el estudio del GAMES, las recidivas fueron más frecuentes en las endocarditis enterocócicas que en las no enterocócicas (3,5% *versus* 1,7%, $p=0,035$), siendo los factores de riesgo de recidiva la enfermedad hepática avanzada (*odds ratio* [OR] 6,9; intervalo de confianza [IC] 95% 1,04-17,92; $p=0,042$) y la bacteriemia persistente (OR 5,24; IC 95% 1,77-15,49; $p=0,003$) (41).

Sin embargo, la mayoría de las series de endocarditis enterocócica no son contemporáneas y se dispone de poca información sobre los cambios epidemiológicos y

clínicos que se pueden haber producido en los últimos años. Pese a que los pacientes afectados por la endocarditis enterocócica son en la actualidad más frágiles y tienen más patologías de base, cada vez se realizan más ecocardiografías en las bacteriemias por *E. faecalis* (46) lo que favorece el diagnóstico de EI, existen nueva herramientas diagnósticas como la ¹⁸F-FDG-PET/CT (56), se han creado equipos multidisciplinares para discutir conjuntamente los casos (23), se operan más pacientes que antes (15,16) y hay alternativas de tratamiento no nefrotóxicas (16). Asimismo, se ha reconocido el empeoramiento del estado socio-funcional de los pacientes que sufren una EI y el beneficio de la valoración y apoyo geriátrico durante todo el proceso de la enfermedad y su recuperación (84). Por lo tanto, se requieren nuevos estudios que valoren la situación actual del pronóstico de la EIEF.

2.8. Prevención de la endocarditis enterocócica

La estrategia principal para evitar la EI es disminuir el riesgo de bacteriemia. Las guías de la ESC y la AHA subrayan la importancia de las medidas de higiene, en particular la oral y la cutánea, y recomiendan limitar la profilaxis antibiótica a los pacientes con alto riesgo de endocarditis (pacientes con historia previa de una EI, portadores de material protésico cardíaco y cardiopatías congénitas cianóticas) cuando tengan que ser sometidos a un procedimiento dental de alto riesgo (23,35).

En lo que se refiere a la endocarditis enterocócica, dado que un paciente que ha tenido una EI tiene más riesgo de presentar otra (21), aparte de las medidas recién mencionadas, habría que insistir en minimizar o evitar las potenciales puertas de entrada de la bacteriemia enterocócica. Por un lado, insistir en la optimización del uso de los catéteres venosos centrales, favoreciendo su retirada precoz y evitando los accesos femorales para disminuir el riesgo de bacteriemia. Por otro, habría que intentar resolver de forma prioritaria cualquier

patología urinaria o digestiva tratable en pacientes que ya han tenido una EI, independientemente de la etiología (24). Por ello, queda la duda si en este grupo de pacientes, que se caracterizan por su edad avanzada con mayor prevalencia de patología colorrectal, la realización sistemática de una colonoscopia para una búsqueda activa y un tratamiento de lesiones colónicas sería beneficioso.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

En nuestro medio, ha habido un cambio epidemiológico en la endocarditis infecciosa en los últimos años, con un aumento en el porcentaje de las endocarditis enterocócicas, especialmente por *Enterococcus faecalis*. Los pacientes con endocarditis por *Enterococcus faecalis* son cada vez más mayores y con más comorbilidades, lo que se asocia a cambios en las características clínicas y el pronóstico de esta enfermedad.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Estudiar los cambios epidemiológicos, clínicos y los factores pronósticos de la endocarditis infecciosa causada por *Enterococcus faecalis* en los últimos 12 años.

Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de la patología colorrectal potencialmente causante de bacteriemia en los pacientes con endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*, independientemente del supuesto origen de la infección.
- Evaluar la efectividad y la seguridad de la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis enterocócica.

5. MÉTODOS

5. MÉTODOS

Para responder a la hipótesis planteada con los tres objetivos mencionados, se diseñaron los tres estudios observacionales que forman parte de la presente tesis doctoral, dos de los cuales ya han sido publicados como artículos en revistas científicas indexadas.

A continuación, se expondrá ampliamente la metodología del primer trabajo, que no está publicado, y de forma más resumida la de los otros dos trabajos, dado que se detalla en los artículos que forman el siguiente apartado.

TRABAJO 1 (no publicado): “Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral centre (2007-2018)”.

Diseño del estudio, contexto y participantes

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo realizado en el HUVH, un hospital universitario de 1000 camas en Barcelona que incluye todas las especialidades médicas y quirúrgicas y que es un centro de referencia para la EI y la cirugía cardíaca.

Se incluyeron todos los episodios de EI definitiva en adultos (≥ 18 años) desde enero del 2007 hasta diciembre del 2018. Los pacientes con EI se identificaron retrospectivamente de la base de datos del Servicio de Enfermedades Infecciosas, donde se han registrado de forma prospectiva todos los casos consecutivos de EI desde el año 2000 (5). Para este estudio solo se incluyó un episodio por paciente y etiología, de modo que se excluyeron las recidivas, aunque sí fueron incluidos los nuevos episodios causados por un microorganismo diferente.

También se recogieron de forma retrospectiva todos los episodios de bacteriemia monomicrobiana por *E. faecalis* (BMEF) diagnosticadas entre el 2010 y el 2018, así como el número de ecocardiografías realizadas en estos pacientes para descartar una EI. Dado que el registro informático de bacteriemias cambió en el 2010, no se pudo garantizar la recogida de todos los casos de BMEF entre el 2007 y el 2009, por lo que no se incluyeron en el estudio. Se excluyeron los casos de bacteriemia polimicrobiana, definida como la presencia de dos o más microorganismos en los hemocultivos (excepto en el caso de potenciales contaminantes, como los estafilococos coagulasa negativos). Durante todo el periodo de estudio, el Servicio de Microbiología informó de los episodios de bacteriemia a un especialista en Enfermedades Infecciosas, el cual valoró individualmente cada caso y recomendó o no la realización de pruebas complementarias y la necesidad o no de tratamiento antibiótico.

Definición de las variables

El índice de comorbilidad de Charlson (112) se usó en el momento de ingreso del paciente en el hospital para estratificar los pacientes de acuerdo a sus comorbilidades. La EI se definió de acuerdo a los criterios modificados de Duke (43) y a partir de septiembre de 2015 según las guías actuales de la ESC (23). La EI asociada a la asistencia sanitaria fue definida con los criterios empleados en un estudio previo de nuestro grupo (8). La duración de la sintomatología se definió como el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de un tratamiento antibiótico activo y dirigido. Se recogió el tratamiento antibiótico que recibió cada paciente durante más del 50% del total del tratamiento. Se recogieron los efectos adversos atribuidos al tratamiento antibiótico y si requirieron o no la retirada o modificación de este. Se estableció la indicación de cirugía cardíaca según las guías clínicas vigentes en el momento del diagnóstico (23,62,113). En los pacientes que tenían indicación quirúrgica pero que no se operaron, se recogió el motivo principal de no intervención. Se

consideraron complicaciones de la EI: aparición o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, complicación séptica perivalvular diagnosticada por ecocardiografía, ¹⁸F-FDG-PET/CTA o durante el acto quirúrgico (incluyendo abscesos y pseudoaneurismas), complicaciones sintomáticas del sistema nervioso central (SNC), otras embolias sintomáticas, alteraciones del ritmo cardíaco de nueva aparición, *shock* séptico (114) e insuficiencia renal aguda definida como un aumento de al menos dos veces la cifra basal de creatinina o un descenso superior al 50% del filtrado glomerular (115). Se definió mortalidad hospitalaria como la muerte por cualquier causa durante la hospitalización, el periodo de seguimiento como el tiempo transcurrido entre el día después de completar el tratamiento antibiótico hasta el fallecimiento o la última visita clínica por cualquier causa y recidiva como la documentación durante el seguimiento de hemocultivos positivos para el mismo microorganismo que el episodio inicial de EI. Se definió mortalidad al año como la muerte por cualquier causa durante el primer año de seguimiento.

Métodos microbiológicos y definición de alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos

Los hemocultivos se realizaron con el sistema BacT/ALERT 3D en el caso de muestras recibidas hasta 2015 y posteriormente con el sistema BacT/ALERT VIRTUO® (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France). La identificación bacteriana se realizó por pruebas bioquímicas (API y/o VITEK2, bioMérieux) hasta julio de 2014 y desde entonces por MALDI-TOF (VITEK-MS, bioMérieux). Las pruebas de sensibilidad antibiótica y los puntos de corte clínicos de las CIM se realizaron: I) siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute para las cepas obtenidas entre 2007 y 2010 (116), y II) de acuerdo a las guías del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing a partir de 2011 (117). Se evaluó el alto nivel de resistencia a la gentamicina y a la estreptomina para inferir la sinergia con antibióticos activos contra la pared celular como las penicilinas o los

glucopéptidos. Para hacerlo, se realizó la prueba de disco-difusión con discos de 30 µg de gentamicina y de 300 µg de estreptomicina, o por microdilución. Se utilizó la cepa *E. faecalis* ATCC29212 como control para la sensibilidad antibiótica.

Obtención de los datos

Los datos demográficos, clínicos, diagnósticos, de tratamiento, evolución y seguimiento de los episodios de EI se obtuvieron de la base de datos prospectiva de EI (5) y se trasladaron a otra base creada específicamente para este estudio. Los episodios de BMEF diagnosticados en nuestro centro entre el 2010 y el 2018 se identificaron a través del registro de bacteriemias del Servicio de Microbiología. Las ecocardiografías realizadas en el grupo de BMEF se obtuvieron a través de la revisión del historial médico de cada paciente, disponible en formato electrónico desde el 2009.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje y las variables continuas como mediana y rango intercuartílico (RIC) o media y desviación estándar (DE), según corresponda. Se usó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel (MH) (extensión de X^2) para verificar la tendencia lineal del porcentaje de cada etiología de EI respecto al total de episodios de EI tratadas en el HUVH entre el 2007 y el 2018, así como del porcentaje de ecocardiografías realizadas en los pacientes con BMEF y de los episodios de EIEF definitiva diagnosticados en los pacientes con BMEF entre el 2010 y el 2018 (118). Para estudiar la evolución de las características clínicas y el pronóstico de la EIEF, se dividieron los episodios en tres periodos de cuatro años: 2007-2010, 2011-2014 y 2015-2018. Las diferencias entre periodos se estudiaron con la prueba de X^2 o la prueba exacta de Fisher en el caso de las variables cualitativas, según correspondiera, y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas. Además, la prueba de MH también se usó

para verificar la tendencia lineal de algunas variables seleccionadas que parecían tener una evolución creciente o decreciente a lo largo de los periodos según el análisis visual. Se usó una regresión logística para identificar las variables asociadas con la mortalidad hospitalaria. Ante el bajo número de eventos finales (muertes hospitalarias), se realizó un análisis univariante. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ bilateral. Se realizó el análisis estadístico con Microsoft SPSS-PC+, versión 15.0 (SPSS), y STATA 15.0.

Ética

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del HUVH [PR(AG)356/2019]. No se requirió el consentimiento informado de los pacientes.

TRABAJO 2: “Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study”. Rev Esp Cardiol. 2019. pii: S1885-5857(19)30222-1.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en 4 centros de referencia para la EI y la cirugía cardíaca: el HUVH (Barcelona), el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Vigo), el Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia (Udine, Italia) y el Hospital de Barcelona (Barcelona). Desde que empezaron a realizarse colonoscopias sistemáticas en todos los hospitales participantes hasta octubre del 2018 se han incluido todos los episodios consecutivos de EIEF definitiva en pacientes adultos (≥ 18 años). Se identificaron los pacientes a partir de las bases de datos de cada uno de los hospitales participantes, donde se registran prospectivamente todos los episodios consecutivos de EI. Se recogieron de forma retrospectiva los hallazgos de la

colonoscopia. En concreto, aquellas lesiones colorrectales potencialmente causantes de bacteriemia.

TRABAJO 3: “Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain”. Int J Antimicrob Agents. 2019;53(2):165-170.

Es un estudio observacional y retrospectivo realizado en el HUVH. Se incluyeron todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de endocarditis infecciosa enterocócica definitiva que hubieran recibido teicoplanina en algún momento del tratamiento en nuestro centro entre enero del 2000 hasta septiembre del 2017. Se identificaron los pacientes de forma retrospectiva a través del registro prospectivo de EI (5).

El punto final principal fue la mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento y los puntos finales secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa a los 3 meses de seguimiento, los efectos adversos de la teicoplanina y si requirieron su interrupción y las recidivas.

Se clasificaron los pacientes en dos grupos: aquellos que habían recibido la teicoplanina como tratamiento de primera línea cuando fue el primer antibiótico activo y dirigido administrado para tratar la endocarditis enterocócica y como tratamiento de segunda línea cuando se administró después de otro antibiótico activo y dirigido. Se recogieron como efectos adversos de la teicoplanina la aparición de fiebre, erupciones cutáneas, plaquetopenia, anemia, neutropenia, insuficiencia renal y síndrome del hombre rojo.

6. ARTÍCULOS QUE FORMAN PARTE DE LA PRESENTE TESIS

DOCTORAL

Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study. Escolà-Vergé L, Peghin M, Givone F, Pérez-Rodríguez MT, Suárez-Varela M, Meije Y, Abelenda G, Almirante B, Fernández-Hidalgo N. Rev Esp Cardiol 2019. pii: S1885-5857(19)30222-1.

DOI: 10.1016/j.rec.2019.07.007

Enlace a la publicación digital: <https://www.revespcardiol.org/en-linkresolver-prevalence-colorectal-disease-in-enterococcus-S1885585719302221>

Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain. Escolà-Vergé L, Fernández-Hidalgo N, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, González-López JJ, Bartolomé R, Almirante B. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(2):165-170.

DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.003

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857918302954?via%3Dihub>

7. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

7. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Dentro de los tres trabajos que forman parte de la presente tesis doctoral, se detallarán los resultados del primer trabajo (no publicado) y posteriormente se resumirán los resultados de los otros dos trabajos ya publicados y detallados en el apartado anterior.

El primer trabajo, titulado “**Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral centre (2007-2018)**”, analiza los cambios epidemiológicos y clínicos de la EIEF en los últimos años en el HUVH, centro de referencia para la EI y la cirugía cardíaca.

Entre el 2007 y el 2018, se trataron 648 episodios de EI definitiva en el HUVH. Durante este periodo, se detectó un aumento progresivo en el porcentaje anual de EIEF (del 15% en el 2007 hasta el 25,3% en el 2018, $p=0,038$), siendo en el momento actual la primera causa de EI en nuestro centro. Por otro lado, la EI causada por estreptococos orales disminuyó (del 25% en el 2007 hasta el 15,5% en el 2018, $p=0,013$), así como la de etiología desconocida (del 2,1% en el 2008 hasta el 1,4% en el 2017, $p=0,019$) (Tabla 1).

Teniendo en cuenta todos los pacientes con BMEF diagnosticada en nuestro centro entre el 2010 y el 2018, el porcentaje de ecocardiografías realizado en estos pacientes aumentó durante el periodo de estudio (del 30% en el 2010 hasta el 51,2% en el 2018, $p=0,014$), así como el porcentaje de EIEF definitivas diagnosticadas en estos pacientes (del 15% en el 2010 hasta el 32,6% en el 2018, $p=0,004$) (Tabla 2).

Tabla 1. Etiología de los 648 episodios definitivos de endocarditis infecciosa tratados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron entre el 2007 y el 2018 (por año).

Etiología	Año de diagnóstico												Valor de p ^a
	Número de episodios												
	Edad en años, mediana (RIC)												
	2007 N=40 67,2 (42,2-75,8)	2008 N= 48 66,6 (49,4-77,9)	2009 N=41 59,7 (50,8-74,5)	2010 N=53 70,0 (53,1-76,6)	2011 N=54 67,9 (54,0-76,0)	2012 N=46 70,1 (61,6-78,0)	2013 N=40 66,6 (51,4-77,8)	2014 N=57 68,0 (57,7-79,0)	2015 N=71 70,5 (59,5-80,7)	2016 N=54 74,0 (63,5-80,5)	2017 N=73 68,5 (55,5-77,5)	2018 N=71 70,5 (52,5-79,5)	
<i>S. aureus</i>	9 (22,5)	11 (22,9)	9 (22)	12 (22,6)	19 (35,2)	10 (21,7)	12 (30)	14 (24,6)	17 (23,9)	16 (29,6)	19 (26)	17 (23,9)	0,832
SASM	8 (20)	7 (14,6)	8 (19,5)	12 (22,6)	11 (20,4)	9 (19,6)	11 (27,5)	12 (21,1)	14 (19,7)	13 (24,1)	16 (21,9)	14 (19,7)	0,570
SARM	1	4	1	-	8	1	1	2	3	3	3	3	
Estafilococos coagulasa negativos	4 (10)	4 (8,3)	3 (7,3)	6 (11,3)	9 (16,7)	12 (26,1)	10 (25)	9 (15,8)	12 (16,9)	14 (25,9)	6 (8,2)	13 (18,3)	0,201
Estreptococos orales	10 (25)	15 (31,3)	15 (36,6)	20 (37,7)	9 (16,7)	7 (15,2)	6 (15)	16 (28,1)	12 (16,9)	7 (13)	22 (30,1)	11 (15,5)	0,013
Estreptococos del grupo D ^b	2 (5)	4 (8,3)	3 (7,3)	1 (1,9)	5 (9,3)	6 (13)	-	7 (12,3)	6 (8,5)	3 (5,6)	2 (2,7)	4 (5,6)	0,460
Enterococos	6 (15)	9 (18,8)	5 (12,2)	10 (18,9)	5 (9,3)	5 (10,9)	10 (25)	8 (14)	16 (22,5)	9 (16,7)	16 (21,9)	20 (28,2)	0,029
<i>E. faecalis</i>	6 (15)	9 (18,8)	5 (12,2)	10 (18,9)	2 (3,7)	3 (6,5)	9 (22,5)	8 (14)	15 (21,1)	8 (14,8)	15 (20,5)	18 (25,4)	0,038
<i>E. faecium</i>	-	-	-	-	3	2	1	-	1	1	1	2	
Grupo HACEK	1 (2,5)	-	1 (2,4)	-	2 (3,7)	1 (2,2)	1 (2,5)	-	1 (1,4)	-	-	-	0,206

Bacilos Gram negativos no-HACEK	2 (5)	2 (4,2)	-	1 (1,9)	1 (1,9)	-	-	-	-	1 (1,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	0,451
Hongos	2 (5)	1 (2,1)	-	-	1 (1,9)	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-	0,245
Otros	4 (10)	1 (2,1)	2 (4,9)	1 (1,9)	2 (3,7)	3 (6,5)	-	3 (5,3)	6 (8,5)	3 (5,6)	6 (8,2)	5 (7)	0,049
Etiología desconocida	-	1 (2,1)	3 (7,3)	2 (3,8)	1 (1,9)	2 (4,3)	1 (2,5)	-	-	1 (1,9)	1 (1,4)	-	0,019

Abreviaturas: RIC: rango intercuartílico; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.

Los datos están expresados como n (%). Sólo se ha incluido el primer episodio por paciente y microorganismo. Están excluidas las recidivas.

^aSe ha usado la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel.

^bLos estreptococos del grupo D incluyen *S. bovis*, *S. gallolyticus*, *S. equinus*, *S. pasteurianus* y *S. infantarius*.

Tabla 2. Número de bacteriemias monomicrobianas por *Enterococcus faecalis* y episodios de endocarditis infecciosa definitiva diagnosticados y tratados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron entre el 2010 y el 2018 (por año).

Año de diagnóstico										
Variable	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Valor de p ^a
Número de bacteriemias monomicrobianas por <i>E. faecalis</i>	40	33	35	37	38	41	41	54	43	
Número de ecocardiografías (ETT o ETE) realizadas (% respecto del total de bacteriemias)	12 (30)	7 (21,2)	13 (37,1)	17 (45,9)	16 (42,1)	16 (39)	11 (26,8)	27 (50)	22 (51,2)	0,014
Número de ETE (% respecto del total de ecocardiografías)	11 (91,7)	4 (57,1)	10 (76,9)	12 (70,6)	12 (75)	15 (93,8)	10 (90,9)	20 (74,1)	18 (81,8)	0,077
Número de EI definitivas por <i>E. faecalis</i> (% respecto del número total de bacteriemias por <i>E. faecalis</i>)	6 (15)	1 (3)	3 (8,6)	8 (21,6)	8 (21,5)	9 (22)	8 (19,5)	11 (20,4)	14 (32,6)	0,004

(% respecto del total de ecocardiografías)	(50)	(14,3)	(23,1)	(47,1)	(50)	(56,3)	(72,7)	(40,7)	(63,6)	0,073
--	------	--------	--------	--------	------	--------	--------	--------	--------	-------

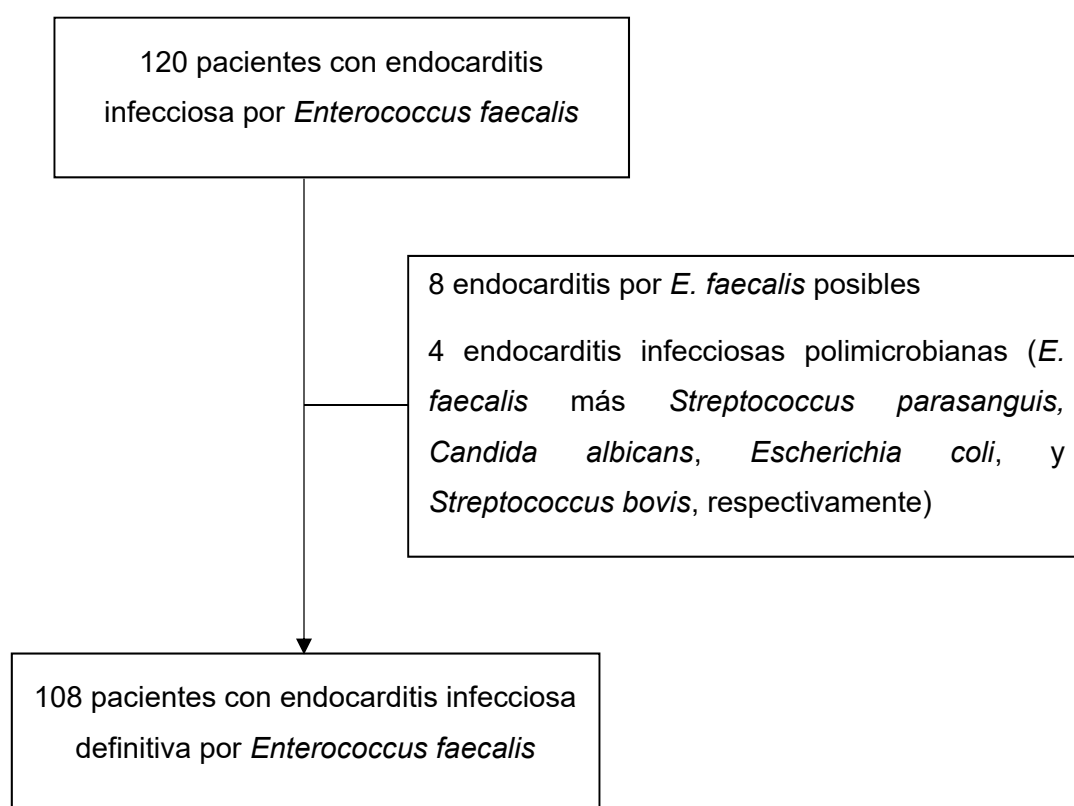
Abreviaturas: ETT: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiografía transesofágica; EI: endocarditis infecciosa.

Los datos están expresados como n (%). Todos los pacientes con una ecocardiografía transesofágica tenían una ecocardiografía transtorácica previa.

^a Se ha usado la prueba de Mantel-Haenszel de tendencias.

Después de excluir 12 episodios por varios motivos (Figura 1), entre el 2007 y el 2018 se trataron en nuestro centro un total de 108 episodios de EIEF definitiva. Si se dividen en tres periodos de cuatro años, hubo 30 episodios de EIEF entre el 2007 y el 2010, 22 entre el 2011 y el 2014 y 56 entre el 2015 y el 2018.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.



La Tabla 3 muestra las variables demográficas, clínicas y pronósticas de los 108 episodios definitivos de EIEF de forma global y según el periodo de diagnóstico. Al comparar los tres periodos, los pacientes del tercer periodo (2015-2018) se caracterizaron por tener una edad más elevada (mediana de 70,9 *versus* 66,5 *versus* 76,3 años, $p=0,015$) y por identificarse un supuesto origen abdominal de la infección con mayor frecuencia (20% *versus* 13,6%

versus 42,9%, p=0,014). Por el contrario, fue menos frecuente la adquisición nosocomial de la infección (33,3% versus 13,6% versus 10,7%, p=0,043), la dehiscencia protésica (42,9% versus 22,2% versus 4,5%, p=0,027), la indicación de cirugía cardíaca (63,3% versus 54,6% versus 32,1%, p=0,014) y el alta a domicilio tras completar todo el tratamiento antibiótico en régimen hospitalario (66,7% versus 61,1% versus 32,7%, p=0,013).

Tabla 3. Características demográficas, comorbilidades, tipo de adquisición, origen supuesto de infección, hallazgos ecocardiográficos, complicaciones, tratamiento quirúrgico y evolución de 108 episodios definitivos de endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* según el periodo de diagnóstico.

	Toda la cohorte (N=108)	Periodo 2007-2010 (N=30)	Periodo 2011-2014 (N=22)	Periodo 2015-2018 (N=56)	Valor de p	Prueba de tendencia de MH Valor de p
Demografía						
Edad en años, mediana (RIC)	73,5 (64,5-80,3)	70,9 (62-79,2)	66,5 (60,0-76,0)	76,3 (68,1-82,2)	0,015	
Género masculino	76 (70,4)	21 (70)	13 (59,1)	42 (75)	0,383	
Comorbilidades						
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)	2,5 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-4)	2,5 (1-5)	0,523	
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, mediana (RIC)	5,5 (3,5-7)	5 (3-6)	5,5 (3-7)	6 (4-8)	0,386	
Diabetes mellitus	41 (38)	10 (33,3)	10 (45,5)	21 (37,5)	0,670	
Insuficiencia renal crónica	34 (31,5)	9 (30)	6 (27,3)	19 (33,9)	0,832	
Hemodiálisis	7 (6,5)	4 (13,3)	1 (4,5)	2 (3,6)	0,221	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	32 (29,6)	11 (36,7)	8 (36,4)	13 (23,2)	0,317	
Neoplasia	17 (15,7)	6 (20)	4 (18,2)	7 (12,5)	0,573	
Tratamiento inmunosupresor	14 (13)	1 (3,3)	3 (13,6)	10 (17,9)	0,173	0,071
Trasplante	10 (9,3)	-	2 (9,1)	8 (14,3)	0,080	0,036

RESULTADOS

Enfermedad hepática crónica	7 (6,5)	2 (6,7)	-	5 (8,9)	0,504	
Cirrosis hepática	2 (1,9)	-	-	2 (3,6)	0,709	
Infección por VIH	1 (0,9)	-	1 (4,6)	-	0,204	
Uso de drogas por vía parenteral	1 (0,9)	-	-	1 (1,8)	1	
Tipo de adquisición						
Comunitaria	37 (34,3)	8 (26,7)	9 (40,9)	20 (35,7)	0,535	
Asociada a la asistencia sanitaria no nosocomial	52 (48,2)	12 (40)	10 (45,5)	30 (53,6)	0,467	
Nosocomial	19 (17,6)	10 (33,3)	3 (13,6)	6 (10,7)	0,043	
Derivado de otro hospital	33 (30,6)	11 (36,7)	7 (31,8)	15 (26,8)	0,631	
Origen supuesto de la infección						
Desconocido	37 (34,3)	10 (33,3)	13 (59,1)	14 (25)	0,017	
Gastrointestinal	33 (30,6)	6 (20)	3 (13,6)	24 (42,9)	0,014	
Tracto urinario	27 (25)	9 (30)	4 (18,2)	14 (25)	0,623	
Bacteriemia de catéter	10 (9,3)	5 (16,7)	2 (9,1)	3 (5,4)	0,227	0,099
Otros	1 (0,9)	-	-	1 (1,8)	1	
Duración de los síntomas, días, mediana (RIC)	19 (6-49)	32,5 (7,5-61,5)	12,5 (4-27)	20 (7-60,5)	0,120	
Tipo de EI						
Válvula nativa	67 (62)	22 (73,3)	13 (59,1)	32 (57,1)	0,320	
Válvula protésica	38 (35,2)	7 (23,3)	9 (40,9)	22 (39,3)	0,276	
Dispositivo cardíaco implantable	3 (2,8)	1 (3,3)	-	2 (3,6)	1	
Válvula cardíaca afectada						
Aórtica	52 (48,2)	13 (43,3)	12 (54,6)	27 (48,2)	0,726	
Mitral	32 (29,6)	11 (36,7)	5 (22,7)	16 (28,6)	0,537	
Aórtica y mitral	18 (16,7)	3 (10)	5 (22,7)	10 (17,9)	0,485	
Tricúspide	3 (2,8)	2 (6,7)	-	1 (1,8)	0,291	
Pulmonar	1 (0,9)	1 (3,3)	-	-	0,481	
Aórtica, mitral, tricúspide y pulmonar	1 (0,9)	-	-	1 (1,8)	1	
Mitral y pulmonar	1 (0,9)	-	-	1 (1,8)	1	
Alto nivel de resistencia a la gentamicina (n=96)	30/96 (31,3)	6/24 (25)	7/22 (31,8)	17/50 (34)	0,735	
Alto nivel de resistencia a la estreptomomicina (n=92)	22/92 (23,9)	4/23 (17,4)	5/20 (25)	13/49 (26,5)	0,762	

RESULTADOS

Alto nivel de resistencia a la gentamicina y/o estreptomina (n=99)	41/99 (41,4)	9/24 (37,5)	8/22 (36,4)	24/53 (45,3)	0,701	
Hallazgos ecocardiográficos						
Vegetación	89 (82,4)	26 (86,7)	18 (81,8)	45 (80,4)	0,762	
Tamaño de la vegetación (diámetro máximo), mm, mediana (RIC)	11 (6-15)	12 (9-12,5)	11,5 (5,5-15)	9 (5-15)	0,287	
Número de vegetaciones, mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,064	
Insuficiencia valvular nueva moderada o grave	55 (50,9)	18 (60)	11 (50)	26 (46,4)	0,485	
Perforación valvular	15 (13,9)	4 (13,3)	3 (13,6)	8 (14,3)	1	
Pseudoaneurisma	10 (9,3)	3 (10)	4 (18,2)	3 (5,4)	0,159	
Absceso perivalvular	10 (9,3)	2 (6,7)	4 (18,2)	4 (7,1)	0,336	
Dehiscencia protésica (n=38)	6/38 (15,8)	3/7 (42,9)	2/9 (22,2)	1/22 (4,5)	0,027	0,015
Fístula	2 (1,9)	1 (3,3)	1 (4,6)	-	0,229	
Ruptura de cuerdas valvulares	2 (1,9)	2 (6,7)	-	-	0,115	
Complicaciones (algunos pacientes con >1 complicación)	85 (78,7)	24 (80)	19 (86,4)	42 (75)	0,533	
Insuficiencia cardíaca	49 (45,4)	12 (40)	9 (40,9)	28 (50)	0,604	
Insuficiencia renal aguda	32 (29,6)	10 (33,3)	5 (22,7)	17 (30,4)	0,700	
Embolias sintomáticas (diferentes del SNC)	25 ^a (23,2)	10 (33,3)	3 (13,6)	12 (21,4)	0,227	
Complicación séptica perivalvular	18 (16,7)	4 (13,3)	7 (31,8)	7 (12,5)	0,113	
Complicación sintomática del SNC	16 ^b (14,8)	5 (16,7)	3 (13,6)	8 (14,3)	0,937	
Alteración del ritmo cardíaco de nueva aparición	15 (13,9)	5 (16,7)	6 (27,3)	4 (7,1)	0,054	
<i>Shock</i> séptico	8 (7,4)	1 (3,3)	4 (18,2)	3 (5,4)	0,131	
Indicación de cirugía	49 (45,4)	19 (63,3)	12 (54,6)	18 (32,1)	0,014	0,004
Tipo de indicación según guías vigentes al diagnóstico (algunos pacientes con >1 indicación)						
Insuficiencia cardíaca	40/49 (81,6)	15/19 (78,9)	10/12 (83,3)	15/18 (83,3)	1	
Prevención de embolias	22/49 (44,9)	9/19 (47,4)	4/12 (33,3)	9/18 (50)	0,642	
Infección no controlada	19/49 (38,8)	5/19 (26,3)	7/12 (58,3)	7/18 (38,9)	0,240	
Infección de dispositivo	3/49 (6,12)	1/19 (5,3)	-	2/18 (11,1)	0,610	

RESULTADOS

Cirugía realizada durante la fase activa de la infección (si indicada)	30/49 (61,2)	10/19 (52,6)	8/12 (66,7)	12/18 (66,7)	0,657	
Motivos de no cirugía cuando indicada (algunos pacientes con > 1 motivo)						
Alto riesgo quirúrgico	13/19 (68,4)	6/19 (31,6)	4/12 (33,3)	3/18 (5,4)	0,296	
Mal pronóstico por comorbilidades	5/19 (26,3)	2/19 (10,5)	1/12 (8,3)	2/18 (11,1)	1	
Complicaciones neurológicas	3/15 (15,8)	2/19 (10,5)	-	1/18 (5,6)	1	
Buena evolución sin cirugía	2/19 (10,5)	2/19 (10,5)	-	-	0,684	
Estado crítico	2/19 (10,5)	2/19 (10,5)	-	-	0,684	
Fallecimiento antes de la cirugía	1/19 (5,3)	1/19 (5,3)	-	-	1	
Uso de drogas por vía parenteral	1/19 (5,3)	-	-	1/18 (5,6)	0,526	
Duración del tratamiento antibiótico, días, mediana (RIC)						
Globalmente	42 (41-45)	42 (28-42)	43,5 (28-48)	42 (42-44)	0,213	
Supervivientes	42 (42-47)	42 (42-45)	44,5 (42-50)	42 (42-46)	0,229	
Antibiótico principal (≥50% de la duración total del tratamiento)						
Ampicilina más ceftriaxona	99 ^c (92,5)	28 (93,3)	21 (95,5)	50 (89,3)	0,727	
Ampicilina más gentamicina	1 (0,9)	1 (3,3)	-	-	0,481	
Otras pautas	8 ^d (7,4)	1 (3,3)	1 (4,5)	6 (10,7)	0,549	
Mortalidad hospitalaria						
Globalmente	20 (18,5)	9 (30)	4 (18,2)	7 (12,5)	0,139	0,057
Sin indicación de cirugía	5 (4,6)	3 (10)	-	2 (3,6)	0,090	
Cirugía indicada y realizada	5 (4,6)	1 (3,3)	2 (9,1)	2 (3,6)	0,833	
Cirugía indicada pero no realizada	10 (9,3)	5 (16,7)	2 (9,1)	3 (5,4)	1	
Alta hospitalaria						
A domicilio	41/88 (46,6)	14/21 (66,7)	11/18 (61,1)	16/49 (32,7)	0,013	0,004
Al hospital desde el cual se derivó a nuestro centro	17/88 (19,3)	4/21 (19,0)	3/18 (16,7)	10/49 (20,4)	1	
Tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio	16/88 (18,2)	1/21 (4,8)	2/18 (11,1)	13/49 (26,5)	0,078	0,021
A un centro de convalecencia	14/88 (15,9)	2/21 (9,5)	2/18 (11,1)	10/49 (20,4)	0,534	

Seguimiento de los supervivientes al alta , meses, mediana (RIC)	24,9 (13,1-49,1)	42,2 (26,6-101,7)	54,9 (19,1-65,9)	15,9 (12,6-27,1)	<0,001	
Mortalidad al año de seguimiento (n=85) ^e	7/85 ^f (8,2)	1/21 (4,8)	1/17 (5,9)	5/47 (10,6)	0,871	
Cirugía durante el seguimiento (supervivientes)	5/88 (5,7)	2/21 (9,5)	0/18	3/49 (6,1)	0,595	
Recidivas durante el seguimiento (supervivientes)	4/88 (4,6)	3/21 (14,3)	0/18	1/49 (2)	0,080	

Abreviaturas: MH, Mantel-Haenszel; RIC, rango intercuartílico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; EI, endocarditis infecciosa; SNC, sistema nervioso central.

Los datos están expresados como n (%).

^aNueve espondilodiscitis, 8 abscesos esplénicos, 2 artritis sépticas, 2 embolias en las extremidades inferiores, 2 tromboembolias pulmonares, 1 infarto agudo de miocardio y 1 embolia en la arteria central de la retina.

^bOcho infartos isquémicos (dos con transformación hemorrágica), 4 infartos hemorrágicos, 2 accidentes isquémicos transitorios, 1 absceso cerebral y 1 hemorragia subaracnoidea por un aneurisma micótico.

^cOnce (10,2%) pacientes presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento antibiótico. Todos se relacionaron con la pauta ampicilina más ceftriaxona y todos requirieron retirada del tratamiento antibiótico. Los efectos adversos fueron: leucopenia en 4 pacientes, fiebre en 2, diarrea por *Clostridioides difficile* en 2, sobrecarga hídrica en 2 y vasculitis leucocitoclástica en 1.

^dTeicoplanina en 6 pacientes, daptomicina en 1 y daptomicina más meropenem en 1 paciente con una perforación intestinal.

^eTres pacientes se perdieron durante el seguimiento a los 3,2, 8,6, y 9,5 meses, respectivamente.

^fUno de los 7 fallecimientos se relacionó con el episodio de endocarditis infecciosa dado que fue secundario a una insuficiencia cardíaca refractaria. En cuanto a los otros 6 fallecimientos, 1 murió por una sepsis abdominal, 1 por una neumonía, 1 por una fibrosis pulmonar terminal, 1 por una neoplasia hematológica, 1 por un hematoma cerebral y 1 por una endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa*.

Asimismo, aunque de forma no estadísticamente significativa, los pacientes del tercer periodo también tuvieron un mayor índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (mediana de 5 *versus* 5,5 *versus* 6), con mayor frecuencia estaban inmunodeprimidos (principalmente a causa de un trasplante de órgano sólido) (3,3% *versus* 13,6% *versus* 17,9%), la infección fue con más frecuencia de adquisición relacionada con la asistencia sanitaria no nosocomial (40% *versus* 45,5% *versus* 53,6%), tenían una mayor duración de la sintomatología previa al diagnóstico (mediana de 32,5 *versus* 12,5 *versus* 20 días), un menor tamaño de las vegetaciones (mediana de 12 *versus* 11,5 *versus* 9 mm) y una menor mortalidad hospitalaria (30% *versus* 18,2% *versus* 12,5%). La mortalidad al año fue superior (4,8% *versus* 5,9 *versus* 10,6%), no así las recidivas durante el seguimiento (14,3% *versus* 0 *versus* 2%).

Se realizó un estudio univariante para identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad hospitalaria en la serie global de EIEF (Tabla 4). Los factores de riesgo identificados fueron el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (OR 1,20; IC 95% 1,00-1,43; $p=0,043$), la duración de los síntomas antes del diagnóstico (por día) (OR 1,02; IC 95% 1,01-1,03; $p=0,002$), el tamaño de las vegetaciones (por mm) (OR 1,12; IC 95% 1,02-1,22; $p=0,013$), la insuficiencia cardíaca (OR 4,76; IC 95% 1,59-14,30; $p=0,003$), la insuficiencia renal de nueva aparición (OR 3,90; IC 95% 1,42-10,69; $p=0,008$), las complicaciones sépticas perivalvulares (OR 3,77; IC 95% 1,24-11,50; $p=0,024$), las complicaciones sintomáticas del sistema nervioso central (OR 4,73; IC 95% 1,50-14,91; $p=0,010$) y la cirugía indicada pero no realizada (OR 12; IC 3,32-43,36; $p<0,001$). Sin embargo, la cirugía realizada durante la fase activa de la infección en los casos en los que estuvo indicada se asoció a una menor mortalidad (OR 0,18; IC 95% 0,05-0,67; $p=0,008$).

Tabla 4. Análisis univariante de los factores de riesgo asociados con la mortalidad hospitalaria en la serie global de endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* (n=108)

	Muertos (N=20)	Vivos (N=88)	OR	IC 95%	Valor de p
Demografía					
Edad, años, media (DE)	75,0 (8,2)	70,5 (13,1)	1,03	0,99-1,08	0,124
Género masculino	14 (70)	62 (70,5)	0,98	0,34-2,83	0,968
Comorbilidades					
Índice de comorbilidad de Charlson, media (DE)	3,7 (2,0)	2,7 (2,2)	1,20	0,97-1,49	0,093
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, media (DE)	6,7 (2,2)	5,3 (2,8)	1,20	1,00-1,43	0,043
Insuficiencia renal crónica	9 (45)	25 (28,4)	2,06	0,76-5,58	0,159
Diabetes mellitus	10 (50)	31 (35,2)	1,84	0,69-4,90	0,224
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (45)	23 (26,1)	2,31	0,85-6,29	0,105
Tratamiento inmunosupresor	3 (15)	11 (12,5)	1,24	0,31-4,91	0,768
Trasplante	2 (10)	8 (9,1)	1,11	0,22-5,68	0,900
Neoplasia	5 (25)	12 (13,6)	2,11	0,65-6,88	0,230
Adquisición asociada a la asistencia sanitaria (nosocomial y no nosocomial)	14 (70)	57 (64,8)	1,27	0,44-3,63	0,654
Derivado de otro hospital	8 (40)	25 (28,4)	1,68	0,61-4,60	0,319
Periodo de diagnóstico					
Entre el 2007 y el 2010	9 (45)	21 (23,9)	1		
Entre el 2011 y el 2014	4 (20)	18 (20,5)	0,52	0,14-1,97	
Entre el 2015 y el 2018	7 (35)	49 (55,7)	0,33	0,11-1,03	0,151
Origen supuesto de la infección					
Gastrointestinal	4 (20)	29 (33)	0,51	0,16-1,66	0,241
Tracto urinario	4 (20)	23 (26,1)	0,71	0,21-2,33	0,560
Bacteriemia de catéter	2 (10)	8 (9,1)	1,11	0,22-5,68	0,900
Desconocido	10 (50)	27 (30,7)	2,26	0,84-6,06	0,107
Duración de los síntomas, días, media (DE)	65,4 (64,5)	30,0 (32,5)	1,02	1,01-1,03	0,002
Tipo de EI					
Válvula nativa	12 (60)	55 (62,5)	0,9	0,33-2,43	0,836
Válvula protésica	8 (40)	30 (34,1)	1,29	0,48-3,49	0,620
Válvula cardíaca afectada					
Aórtica	9 (45)	43 (48,9)	0,86	0,32-2,27	0,755
Mitral	6 (30)	26 (29,5)	1,02	0,35-2,95	0,968
Aórtica y mitral	4 (20)	14 (15,9)	1,32	0,38-4,55	0,664

Resistencia de alto nivel a la gentamicina y/o estreptomicina (n=99)	9/17 (52,9)	32/82 (39)	1,76	0,61-5,02	0,292
Hallazgos ecocardiográficos					
Vegetación	16 (80)	73 (83)	0,82	0,24-2,80	0,757
Tamaño de la vegetación, mm, media (DE)	15,7 (6,6)	10,6 (6,3)	1,12	1,02-1,22	0,013
Número de vegetaciones, media (DE)	1,4 (0,7)	1,7 (1,1)	0,72	0,37-1,38	0,277
Insuficiencia valvular nueva moderada o grave	13 (65)	42 (47,7)	2,03	0,74-5,58	0,160
Perforación valvular	4 (20)	11 (12,5)	1,75	0,49-6,20	0,400
Pseudoaneurisma	5 (25)	5 (5,7)	5,53	1,43-21,47	0,017
Absceso perivalvular	5 (25)	5 (5,7)	5,53	1,43-21,47	0,017
Dehiscencia protésica (n=38)	2/8 (25)	4/30 (13,3)	0,77	-1,14-2,69	0,442
Fístula	2 (10)	-	1		
Ruptura de cuerda valvular	1 (5)	1 (1,1)	4,58	0,27-76,51	0,309
Complicaciones (algunos pacientes con >1 complicación)					
Insuficiencia cardíaca	15 (75)	34 (38,6)	4,76	1,59-14,30	0,003
Insuficiencia renal de nueva aparición	11 (55)	21 (23,9)	3,90	1,42-10,69	0,008
Embolia sintomática diferente del SNC	4 (20)	21 (23,9)	0,80	0,24-2,65	0,708
Complicación séptica perivalvular	7 (35)	11 (12,5)	3,77	1,24-11,50	0,024
Complicación sintomática del SNC	7 (35)	9 (10,2)	4,73	1,50-14,91	0,010
Trastorno del ritmo cardíaco de nueva aparición	4 (20)	11 (12,5)	1,75	0,49-6,20	0,400
<i>Shock séptico</i>	3 (15)	5 (5,7)	2,93	0,64-13,44	0,188
Cirugía indicada según las guías vigentes al diagnóstico	15 (75)	34 (38,6)	4,76	1,59-14,30	0,003
Cirugía no indicada	5 (25)	54 (61,4)	1		
Cirugía indicada y realizada	5 (25)	25 (28,4)	2,16	0,57-8,14	
Cirugía indicada pero no realizada	10 (50)	9 (10,2)	12	3,32-43,36	<0,001
Indicaciones de cirugía (algunos pacientes con >1 indicación)					
Insuficiencia cardíaca	13 (65)	27 (30,7)	1,69	0,31-9,27	0,536
Infección no controlada	8 (40)	11 (12,5)	2,39	0,69-8,28	0,168
Prevención de embolias	5 (25)	17 (19,3)	0,5	0,14-1,77	0,276
Dispositivo cardíaco infectado	-	3 (3,4)	1		
Cirugía realizada durante la fase activa de la infección (si indicada)	5/15 (33,3)	25/34 (73,5)	0,18	0,05-0,67	0,008
Tratamiento antibiótico					
Ampicilina más ceftriaxona	19 (95)	80 (90,9)	1,9	0,22-16,12	0,527
Ampicilina más gentamicina	-	1 (1,1)	1		
Otras pautas	1 (5)	7 (8,0)	0,61	0,07-5,25	0,634

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; DE, desviación estándar; EI, endocarditis infecciosa; SNC, Sistema nervioso central.

Los datos están expresados como n (%).

El segundo trabajo de la tesis doctoral, "**Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study**", evalúa el beneficio de realizar una colonoscopia en todos los pacientes con EIEF para encontrar potenciales puertas de entrada e intentar evitar nuevos episodios de bacteriemia.

De los 103 pacientes incluidos, en 78 (76%) se realizó una colonoscopia y en 47 (60%) había hallazgos endoscópicos que podrían ser potenciales puertas de entrada de una bacteriemia. Pese a que los pacientes se incluyeron desde el momento en que se realizaba una colonoscopia por protocolo, hubo 25 casos en los que no se llegó a realizar, en la mayoría de ellos por mala evolución del paciente o fragilidad o bien porque fueron pacientes que se evaluaron para cirugía cardíaca en el centro participante y luego se trasladaron nuevamente a su hospital de origen donde la exploración no llegó a realizarse.

De los 47 (60%) pacientes con hallazgos endoscópicos, 39 (83%) tenían una enfermedad colorrectal neoplásica y 8 (17%) no neoplásica. De los 39 con una neoplasia colorrectal, 19 tenían adenomas no avanzados, 18 adenomas avanzados y 2 carcinomas colorrectales. De los 8 pacientes con patología no neoplásica, 3 tenían úlceras sin evidencia de malignidad, 2 tenían una colitis (una isquémica y la otra actínica), 2 presentaban angiodisplasias y 1 un pólipo que no se pudo recuperar para estudio anatomopatológico.

Al agrupar los pacientes según el supuesto origen de la infección, disponían de una colonoscopia 45 (71%) de los 63 clasificados como de origen desconocido, 25 (78%) de los 32 clasificados como de origen conocido (incluyendo el origen urinario, hepatobiliar, la

bacteriemia de catéter y otros) y los 8 pacientes con enfermedad colorrectal ya diagnosticada. De los 45 pacientes con origen desconocido de la infección y con una colonoscopia realizada, se identificó un potencial origen intestinal de la bacteriemia en 29 (64%). Por otro lado, de los 25 pacientes con origen supuestamente conocido y una colonoscopia, excluyendo los 8 mencionados con patología colorrectal ya diagnosticada, 11 (44%) tenían enfermedad colorrectal.

Al comparar las características de los pacientes en función de si la colonoscopia mostró hallazgos endoscópicos o no, no se hallaron diferencias en cuanto la edad o las comorbilidades de los pacientes ni tampoco en cuanto al foco supuesto de la infección, aunque los pacientes con origen desconocido tenían más hallazgos (62% con hallazgos y 52% sin, $p=0,377$) y los pacientes con origen urinario tenían con mayor frecuencia una colonoscopia normal (29% sin hallazgos y 15% con hallazgos, $p=0,130$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad ni las recidivas en ambos grupos.

Respecto a los procedimientos intervencionistas, se realizó una polipectomía a los 38 pacientes con visualización de pólipos y además se realizaron 3 biopsias en otros 3 pacientes (1 úlcera con sospecha de malignidad y 2 lesiones sospechosas de carcinomas colorrectales). Como complicaciones del procedimiento, 4 (5%) pacientes que recibían tratamiento anticoagulante presentaron un episodio de hemorragia digestiva baja. En todos los casos el sangrado ocurrió después de haber realizado una polipectomía por adenomas avanzados y todos precisaron una segunda colonoscopia, con colocación de hemoclips endoscópicos en 3 de ellos. Tres precisaron una transfusión de hemoderivados. No se describieron casos de perforación intestinal ni reacciones alérgicas a los sedantes administrados.

El tercer trabajo, **“Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A retrospective observational study from a referral centre in Spain”**, estudia la efectividad y seguridad de la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis* y por *E. faecium*.

Durante el periodo de estudio 22 pacientes recibieron teicoplanina, en 9 (41%) casos como tratamiento de primera línea y en 13 (59%) como tratamiento de segunda línea. En total, 14 (64%) endocarditis fueron causadas por *E. faecalis* (13 casos en el grupo de segunda línea y un caso en el de primera línea) y 8 (36%) por *E. faecium* (todas en el grupo de primera línea).

Todas las cepas de *E. faecium* fueron sensibles a la vancomicina y a la teicoplanina y las 14 cepas de *E. faecalis* fueron sensibles a la ampicilina, a la vancomicina y a la teicoplanina, con 5 cepas con alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos.

De los 22 pacientes, 5 (23%) fallecieron durante el tratamiento de la EI, 4 en el grupo de primera línea (todos con EI por *E. faecium*) y 1 en el grupo de segunda línea (con una EI por *E. faecalis*). De los 4 pacientes en el grupo de primera línea, uno no tenía indicación de cirugía cardíaca y falleció por complicaciones de su cirrosis hepática y los otros tres sí tenía indicación de recambio valvular, aunque no llegaron a operarse por su situación clínica y el alto riesgo quirúrgico. El único paciente en el grupo de segunda línea que falleció tenía indicación quirúrgica pero no se operó por uso activo de drogas por vía parenteral y escasa adherencia terapéutica. Dos pacientes más fallecieron antes de los 3 meses de seguimiento: uno en el grupo de primera línea con indicación quirúrgica que no se operó y del cual se desconoce la causa del fallecimiento y otro en el grupo de segunda línea que no tenía indicación quirúrgica y falleció debido a una neumonía nosocomial. Por lo tanto, la mortalidad global a los 90 días fue del 32%. Los supervivientes se siguieron una mediana de 43,2 (RIC 22,1-69,1) meses y no hubo recidivas en ninguno de los grupos. La duración mediana de tratamiento antibiótico en los supervivientes fue de 53 (RIC 42,5-61) días y la

mediana de tratamiento con teicoplanina fue de 27 (RIC 17–41,5) días, con una dosis mediana de 10 (RIC 10–10,8) mg/kg/día tras la dosis de inducción cada 12 horas el primer día.

De forma global, el motivo de usar teicoplanina fue la resistencia a los betalactámicos en 9 (41%) pacientes, la aparición de efectos adversos con otros regímenes en 7 (32%) y facilitar al alta con TAPA en 6 (27%) pacientes. En el grupo de teicoplanina en primera línea, la indicación fue la resistencia a los betalactámicos en los 9 casos (8 cepas de *E. faecium* y 1 cepa de *Enterococcus* inicialmente catalogada de resistente a la ampicilina que posteriormente se confirmó que era una cepa de *E. faecalis* y que sí que era sensible a la ampicilina). En este grupo la mediana de tratamiento con teicoplanina fue de 42 (RIC 24,5–57,5) días. En el grupo de teicoplanina en segunda línea (13 pacientes), los motivos de usar teicoplanina fueron: I) haber presentado efectos adversos con otras pautas antibióticas tras una mediana de 27 (RIC 21-28) días de tratamiento en 7 (54%) pacientes, y II) poder realizar TAPA en 6 (46%) pacientes después de una mediana de 35 (RIC 29-59) días de ingreso y para continuar con teicoplanina durante 17 (RIC 14,5-37,5) días. Los efectos adversos que llevaron a usar la teicoplanina ocurrieron todos en pacientes que estaban realizando tratamiento con AC y se resolvieron al cambiar a teicoplanina. En este grupo la duración global de tratamiento antibiótico en los supervivientes fue de 54 (RIC 43–83) días (tratamiento prolongado por complicaciones sépticas en 3 pacientes) y la duración mediana de la teicoplanina de 23 (RIC 15,5–29,3) días.

Finalmente, 2 (9%) pacientes presentaron efectos adversos con la teicoplanina (fiebre y erupción cutánea a los 13 días de tratamiento con teicoplanina a una dosis de 12 mg/kg/día y leucopenia al día 35 con una dosis de 9,2 mg/kg/día). Ambos casos fueron en el grupo de segunda línea, requiriendo en los dos que se suspendiera la teicoplanina, con resolución completa de los efectos adversos.

8. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

8. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Los resultados del primer trabajo de la presente tesis doctoral, “**Secular trends in the epidemiology and clinical characteristics of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis at a referral centre (2007-2018)**”, muestran que en la cohorte prospectiva de EI tratadas en nuestro centro entre el 2007 y el 2018, el porcentaje de EIEF ha ido aumentando progresivamente hasta situarse como la primera causa de EI en el momento actual, seguida de *S. aureus* y los estafilococos negativos para la coagulasa. Estos hallazgos confirman que ha habido un cambio epidemiológico en la EIEF. Por otro lado, ha disminuido la EI causada por estreptococos orales y la de etiología desconocida.

Paralelamente al aumento de la EIEF, desde el 2010 cada vez se han ido realizando más ecocardiografías en las bacteriemias por *E. faecalis* de nuestra cohorte, con un consiguiente aumento de los diagnósticos de EI. Recientemente se ha publicado un estudio danés multicéntrico y prospectivo que mostró una prevalencia del 26% de EI cuando se realizaba una ecocardiografía de forma sistemática en todos los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* (46). En nuestro centro las ecocardiografías no se realizaron de forma sistemática, sino según indicación del médico tratante y la valoración de un especialista en Enfermedades Infecciosas que valoraba individualmente cada caso. Nuestros resultados sugieren que como más ecocardiografías se realizan, más EI se diagnostican. Sin embargo, consideramos que no debe realizarse un ecocardiografía en todos los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*, sino que el juicio clínico ha de prevalecer para decidir cuándo realizar o no un ecocardiografía (54) y las escalas como el NOVA (51) o el DENOVA (53) podrían ayudar a tomar esta decisión.

Cuando se analiza toda la cohorte de EIEF y se comparan las características de los pacientes según el periodo de diagnóstico, pese a que los pacientes tratados en el último periodo (2015-2018) eran mayores y tenían más comorbilidades que los de los periodos previos, tenían endocarditis aparentemente menos graves, con menos complicaciones y

un mejor pronóstico. El aumento de ecocardiografías realizadas entre 2017 y 2018 podría ser una explicación.

La edad de los pacientes de nuestro estudio (mediana 73,5 años; RIC 64,5-80,3) fue similar a la del estudio danés (media 74,6 años; DE 12) y superior a la edad media de los pacientes con EI por cualquier causa de un estudio español que incluía episodios diagnosticados entre el 2003 y el 2014 (media 63,8 años; DE 17,5) (119). Por tanto, la EIEF es una patología principalmente de los pacientes de edad avanzada. Un estudio reciente francés remarcó la importancia de incorporar geriatras en los equipos multidisciplinares para mejorar el pronóstico vital y funcional de estos pacientes (84). En este sentido, aunque de forma no significativa, destaca que, en los pacientes del tercer periodo, con un índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad superior, la mortalidad hospitalaria fue menor, pero la mortalidad cruda al año fue mayor que en los periodos previos. Aunque parece que la EIEF de estos pacientes se diagnosticaba en fases más tempranas y presentaban menos complicaciones, la mortalidad a largo plazo podría estar relacionada con el empeoramiento funcional de estos pacientes que ya de base son más frágiles que en otras EI (120–122).

Globalmente, las características clínicas de los pacientes con EIEF de nuestra serie no difieren significativamente de la serie más reciente (46), pero sí que hay algunas características diferenciales propias de nuestro hospital. La realización de forma sistemática una colonoscopia desde el 2014 ha conllevado una disminución del porcentaje de casos clasificados como de origen desconocido y un aumento significativo del grupo de pacientes clasificados como de origen digestivo. Por otro lado, también es propio de nuestro centro la pauta antibiótica administrada, dado que desde la publicación del estudio que comparó la AC con la AG (16), los aminoglucósidos no se han usado en nuestro centro para esta indicación y, en cambio, la teicoplanina se ha usado en algunos casos de EIEF para permitir un alta hospitalaria precoz, evitando así, un mayor declive funcional asociado a ingresos prolongados.

Evidentemente, este primer trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, las propias de un estudio unicéntrico y retrospectivo. En segundo lugar, hay inevitablemente un sesgo de referencia (123), de modo que nuestros resultados están condicionados por las actitudes y decisiones del comité de endocarditis, con más ecocardiografías realizadas en las bacteriemias por *E. faecalis* y, por consiguiente, más diagnósticos de EI. Por ello, no podemos saber si estamos ante un aumento real de la incidencia de la EIEF o bien ante un aumento del diagnóstico por mayor sospecha. En tercer lugar, el tamaño muestral limita la comparación entre grupos y el hecho de que el número de eventos finales (mortalidad hospitalaria) sea reducido impide un estudio multivariante.

Así pues, *E. faecalis* es una causa frecuente y en aumento de EI, hecho que puede estar relacionado con el aumento de ecocardiografías realizadas en las bacteriemias. Se necesitan más estudios para evaluar los factores responsables de los cambios clínicos y pronósticos de la EIEF.

Los resultados del segundo trabajo, "**Prevalence of colorectal disease in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: results of an observational multicenter study**", muestran que la patología colorrectal potencialmente causante de bacteriemia es frecuente en los pacientes con EIEF, independientemente del supuesto origen de la infección.

En nuestro estudio, la colonoscopia evidenció un posible origen de la bacteriemia en el 64% de los pacientes sin claro origen de la EI y, en la mayoría de los casos, fueron lesiones colorrectales susceptibles de tratamiento. Nuestros resultados están en consonancia con los del estudio reciente realizado por Pericàs *et al.* (32). Pero, además, se encontraron hallazgos endoscópicos relevantes no solo en los pacientes sin origen claro de la infección, sino que también se encontraron lesiones colorrectales en el 44% de los pacientes con origen de la EI conocido, incluido el origen urinario, por lo que consideramos que la

realización de una colonoscopia sería extensible a todos los pacientes con EIEF. Por desgracia, el limitado tamaño muestral no permitió encontrar características diferenciales entre el grupo de pacientes con hallazgos endoscópicos de interés y el grupo sin hallazgos, por lo que a día de hoy no se dispone de ningún criterio para decidir en qué pacientes se puede obviar esta exploración.

Por otro lado, y tal y como se ha comentado, la población de nuestra cohorte estaba formada mayoritariamente por varones (80%) con una mediana de edad de 76 años. Se sabe que los varones tienen más riesgo de neoplasias colorrectales avanzadas que las mujeres de la misma edad y que este riesgo aumenta con los años (124), por lo que nuestros resultados podrían corresponderse con el número y tipo de hallazgos endoscópicos habituales en esta población. Sin embargo, se dispone de un estudio de despistaje de patología neoplásica colorrectal que se realizó en Austria en el que se detalla la prevalencia de neoplasias colorrectales clasificadas según el grado de malignidad, el sexo y la edad. En 3098 varones con edades entre los 70 y 79 años, la prevalencia de adenomas avanzados fue del 10,7% (29). En nuestra cohorte, 23,1% pacientes presentaban adenomas avanzados ($p < 0,001$). Aunque el diseño de nuestro estudio no permite demostrar causalidad y además no se dispone de un grupo control comparativo de pacientes del mismo género y edad, se constata que la prevalencia de patología colorrectal en la población con EIEF es alta.

Actualmente disponemos de otras opciones para el despistaje de patología colorrectal aparte de la colonoscopia, cada una con sus ventajas y desventajas. Por ejemplo, las pruebas que se realizan en heces aportan el beneficio respecto a la colonoscopia de ser pruebas no invasivas y que no conllevan el riesgo de perforación ni las complicaciones de la sedación. Sin embargo, un estudio español multicéntrico aleatorizado y controlado mostró que en adultos asintomáticos de 50 a 69 años, pese a que tanto la colonoscopia como la prueba inmunoquímica de sangre oculta en heces detectaban el mismo número

de carcinomas colorrectales, la colonoscopia detectaba de forma significativa más adenomas (125), por lo que sería la prueba con mayor rendimiento en la población con EIEF con el objetivo de encontrar y tratar puertas de entrada. Además, la sensibilidad para detectar pólipos de 10 mm o adenomas avanzados mediante las pruebas inmunoquímicas en heces o la detección de ácido desoxirribonucleico fecal es menor del 45% (126,127), probablemente por la baja tendencia al sangrado de los pólipos. Por otro lado, también disponemos de la colonoscopia virtual que es una técnica que permite reconstruir la anatomía del colon mediante la tecnología de la CT. Se realizan múltiples escáneres en varias posiciones con una técnica de baja radiación y luego se pueden reconstruir las imágenes en dos y tres dimensiones. Puede detectar pólipos benignos así como carcinomas colorrectales (128). Su sensibilidad y especificidad para pólipos ≥ 10 mm está entre el 90% y 94% y el 86% y 96%, respectivamente (129,130) y, para la detección de carcinomas, tiene una sensibilidad del 96,1% (131), similar a la colonoscopia óptica (132,133). Requiere, igual que la colonoscopia óptica, una preparación laxante para una buena exploración, así como la distensión del colon con la infusión continua de dióxido de carbono, pero no requiere sedación. Mientras que el riesgo de perforación con una colonoscopia óptica se sitúa alrededor de 1 por 1000 procedimientos, para la colonoscopia virtual es de 0,4 por cada 1000 (134). No hubo perforaciones en nuestra cohorte ni reacciones adversas o complicaciones de la sedación, pero sí 4 episodios de hemorragia digestiva baja secundarios a polipeptomías. En estos casos, aunque se hubiera iniciado el estudio con una colonoscopia virtual, igualmente se hubiera tenido que realizar una segunda colonoscopia intervencionista terapéutica. Pese a que colonoscopia virtual implica radiación, se considera que los niveles de exposición son muy bajos (128), por lo que de momento queda por ver si se implementa o no su uso en los programas de despistaje de la sanidad pública.

Evidentemente este estudio también tiene varias limitaciones. Por un lado, las propias de un estudio retrospectivo y con un tamaño muestral limitado debido principalmente a que la EIEF pese a ser grave es una enfermedad infrecuente. Por otro lado, el origen de la infección suele ser supuesto y es muy difícil determinar el momento exacto de la bacteriemia que causa la EI. Pese a que en cada centro participante los pacientes se incluyeron desde el momento en el que se empezó a realizar una colonoscopia por protocolo en todos los pacientes con EIEF, no se llegó a realizar en todos los pacientes. Además, algunas lesiones podrían haber pasado inadvertidas por una preparación colónica inadecuada. Por otro lado, no se dispone de un grupo control de pacientes con la misma edad y género y se han comparado nuestros resultados con una cohorte de pacientes de otro país a los que se les realizaba una colonoscopia de despistaje, lo que puede conllevar un sesgo dado que algunos de nuestros pacientes presentaban sintomatología digestiva o patología colorrectal previa. En este sentido, al ser un estudio retrospectivo no se dispone de información específica sobre los factores de riesgo de cáncer colorrectal en nuestra cohorte.

Aunque hasta la fecha actual las guías de endocarditis de la ESC y la AHA recomiendan realizar una colonoscopia solamente en los pacientes con bacteriemia o endocarditis por *S. gallolyticus* para buscar lesiones colónicas (23,35), la patología colorrectal también es muy frecuente en la EIEF, incluso en los pacientes con puerta de entrada conocida. Por ello, realizar una colonoscopia en todos los pacientes con EIEF, independientemente del supuesto origen, podría ayudar a evitar una nueva bacteriemia y, potencialmente, una nueva EI.

Finalmente, en la serie global de EIEF hemos observado un aumento del número de pacientes que completan el tratamiento antibiótico de forma ambulatoria. El último trabajo de la tesis, **“Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: A**

retrospective observational study from a referral centre in Spain", analiza la efectividad y la seguridad de la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis enterocócica. En este estudio la teicoplanina se administró como tratamiento de primera línea en los pacientes con endocarditis por *E. faecium* o como tratamiento de secuenciación en la endocarditis por *E. faecalis* para facilitar el alta hospitalaria o por efectos adversos con otros antibióticos. La mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento fue del 23%, a los 90 días del 32% y no hubo recidivas durante 43 meses de seguimiento. Dos (9%) pacientes presentaron efectos adversos por la teicoplanina, ambos en el grupo de tratamiento de secuenciación, y requirieron su retirada.

Hasta el momento actual, la experiencia clínica en el uso de la teicoplanina para el tratamiento de la EI era muy limitado, especialmente en lo que se refiere a la endocarditis enterocócica (98,99,102). La teicoplanina aporta la ventaja respecto a otras pautas antibióticas de elección como la AC o la AG que su administración es en una dosis única diaria, tiene poco riesgo de nefrotoxicidad y no requiere realizar niveles del fármaco de forma rutinaria, lo que la convierte en un tratamiento idóneo para permitir el alta hospitalaria en régimen de TAPA. Aunque en un estudio la teicoplanina se asoció a un aumento del riesgo de fracaso del TAPA debido a efectos adversos o insuficiencia cardíaca, había EI con múltiples etiologías, no sólo la enterocócica (135).

De forma paralela a nuestro estudio, se publicó en el mismo año una cohorte francesa retrospectiva del 1997 al 2016 de 34 EIEF tratadas con teicoplanina en monoterapia como tratamiento de secuenciación y se comparó con 37 pacientes con EIEF que recibieron el tratamiento estándar (136). La teicoplanina se administró después de una mediana de 18 días de tratamiento y con una duración de 29 días. A diferencia de nuestro estudio, se utilizaron dosis menores, una media de 5,8 (DE 2,3) mg/kg/día. Los motivos de su administración fueron similares a los nuestros: poder realizar TAPA en el 70% de los casos y por efectos adversos en el 30% restante. Sin embargo, no hubo diferencias significativas

en la estancia hospitalaria en los dos grupos. La mortalidad global y la atribuida a la EI fue del 65% y 38% respectivamente en el grupo de tratamiento estándar, comparado con 38% y 8% en el grupo de teicoplanina ($p < 0,05$), probablemente por un sesgo de selección en los pacientes en los que se realizó TAPA con teicoplanina. Hubo un 8% de recidivas en ambos grupos y no hubo diferencias en cuanto a efectos secundarios. Por lo tanto, estos resultados están en consonancia con nuestro estudio y refuerzan a la teicoplanina como una opción terapéutica de secuenciación en la EIEF en casos seleccionados, con una tasa de efectos adversos y recidivas similares a otros regímenes (16,136).

Las infecciones por *E. faecium* se relacionan con la asistencia sanitaria y suelen ocurrir en pacientes que han recibido presión antibiótica. En ciertas áreas geográficas, la incidencia de infecciones nosocomiales por cepas de *E. faecium* multirresistentes está aumentando (137), pero en España las infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina todavía son anecdóticas (83).

Las guías internacionales de la ESC y AHA de endocarditis recomiendan la vancomicina para el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a los betalactámicos (23,35). Pero igual que la EIEF, la endocarditis por *E. faecium* afecta a pacientes mayores con comorbilidades en los que el tratamiento con vancomicina conlleva un riesgo significativo de toxicidad renal, por lo que la teicoplanina, de acuerdo con nuestros resultados y los de la cohorte francesa (136), podría ser una alternativa más segura. Del mismo modo que la combinación AC ha servido para reducir la toxicidad del tratamiento de la EIEF, la teicoplanina se usó como primera línea en 5 (56%) pacientes con insuficiencia renal crónica. Por otro lado, ninguno de los pacientes que recibió teicoplanina durante toda la duración del tratamiento antibiótico presentó efectos adversos significativos que precisaran la retirada del fármaco.

Ante la falta de series de EI por *E. faecium* publicadas, se podría comparar los pacientes que se trataron con teicoplanina en primera línea con una cohorte relativamente

contemporánea de EIEF (16). La edad mediana, el índice de comorbilidad de Charlson y el porcentaje de comorbilidades fue superior en nuestra serie. Pese a que el porcentaje de pacientes con indicación quirúrgica fue similar en ambas cohortes, en nuestra serie se operaron menos (1/6, 16,7% comparado con 88/146, 60,3%) y la mortalidad fue superior (4/9, 44,4% comparado con 53/246, 21,5%), sobre todo en pacientes con indicación quirúrgica que no se operaron. Sin embargo, aunque el porcentaje de cirugías fue bajo, no hubo recidivas de la infección durante el seguimiento. Por ello, pese al limitado número de pacientes incluidos, nuestros resultados sugieren que la mortalidad podría atribuirse al estado clínico basal y la fragilidad de los pacientes, más que al fracaso del tratamiento antibiótico.

Por el momento no se ha establecido cual es el tratamiento óptimo de la EI por *E. faecium*, por lo que, hasta disponer de nuevos estudios observacionales que puedan ayudar a clarificar esta cuestión, la teicoplanina puede ser una opción en casos seleccionados por cepas sensibles.

Las limitaciones principales de este tercer trabajo son su diseño retrospectivo y el tamaño muestral. Sin embargo, pese a que la identificación de los pacientes fue retrospectiva, la inclusión de los pacientes con EI en el registro del Servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital fue prospectiva, por lo que se puede asegurar que todos los pacientes que recibieron teicoplanina fueron incluidos. Además, hasta el momento, es la serie más larga de endocarditis infecciosa por *E. faecium* tratada con teicoplanina.

Así pues, nuestros resultados en una cohorte limitada sugieren que la teicoplanina puede usarse como un tratamiento alternativo de primera línea en la endocarditis por *E. faecium* y que puede valorarse como tratamiento de secuenciación en casos seleccionados de EIEF que presenten efectos adversos con los tratamientos estándares o para facilitar el TAPA.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

- 1) *Enterococcus faecalis* es una causa cada vez más frecuente de endocarditis infecciosa en nuestro medio. Este aumento de la prevalencia podría estar relacionado con el aumento en el porcentaje de ecocardiografías realizadas en las bacteriemias monomicrobianas por *Enterococcus faecalis*.
- 2) Cada vez se diagnostica la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en estados más precoces, con menos complicaciones y con mejor pronóstico, aunque se necesitan más estudios que evalúen los factores responsables de estos cambios clínicos y pronósticos.
- 3) La realización de una colonoscopia en todos los pacientes con endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis*, sin tener en cuenta el supuesto origen de la infección, puede permitir diagnosticar patología colorrectal que sería una posible puerta de entrada de nuevas bacteriemias y, teóricamente, evitar posibles nuevos episodios de endocarditis infecciosa.
- 4) La teicoplanina es un antibiótico efectivo y seguro que puede administrarse como tratamiento alternativo de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecium* sensible a teicoplanina y como tratamiento de secuenciación de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* en caso de efectos adversos con los tratamientos estándar o para facilitar el alta hospitalaria.

10. LÍNEAS DE FUTURO

10. LÍNEAS DE FUTURO

En primer lugar, para confirmar el aumento de la EIEF respecto a las otras etiologías, son necesarios estudios multicéntricos realizados no únicamente en hospitales de referencia de países industrializados sino estudios a mayor escala que nos proporcionen una imagen más precisa de la epidemiología actual de la EIEF. Asimismo, para conocer los factores pronósticos de esta enfermedad, grave pero infrecuente, también son necesarios estudios multicéntricos que garanticen un tamaño muestral óptimo.

En segundo lugar, para conocer exactamente la prevalencia de enfermedad colorrectal en los pacientes con EIEF se necesitan estudios prospectivos en los que se realice una colonoscopia de forma sistemática a todos los pacientes con EIEF y con un grupo control de pacientes de la misma edad y género. Por otro lado, se conoce que la patología colorrectal es muy prevalente en los pacientes con EIEF, pero no se sabe con exactitud qué ocurre en los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* sin EI. Por ello, y ante los hallazgos de nuestro estudio, pretendemos realizar un estudio similar, pero en los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* sin evidencia de endocarditis, con el objetivo de estudiar si esta alta prevalencia de patología colorrectal es extensible al paciente que sólo presenta una bacteriemia no complicada, del origen que sea. Asimismo, todavía faltan más estudios de investigación básica sobre el posible papel del microbioma intestinal en la translocación bacteriana y en la carcinogénesis.

En tercer lugar, otra línea de trabajo futura será estudiar a nivel microbiológico las cepas de *E. faecalis* causantes de bacteriemia y de endocarditis para analizar sus factores de virulencia y poder comparar las cepas en caso de recidiva.

En cuarto lugar, todavía quedan muchas incertidumbres sobre el tratamiento antibiótico de la endocarditis enterocócica y, aún más, de la endocarditis por *E. faecium*. En este sentido, después de los resultados de nuestro estudio sobre el tratamiento de la endocarditis

enterocócica con teicoplanina, se abre la posibilidad de realizar un primer estudio multicéntrico que compare la efectividad y toxicidad de la teicoplanina respecto a otros tratamientos alternativos como la vancomicina y la daptomicina en el tratamiento de la endocarditis causada por *E. faecium*.

Finalmente, cada vez se dispone de más evidencia sobre la seguridad de finalizar el tratamiento antibiótico a nivel ambulatorio en los pacientes con endocarditis infecciosa por *E. faecalis* (87,136). Por ello, además del tratamiento con teicoplanina, hemos incorporado en el protocolo de nuestro centro la posibilidad de alta a domicilio con tratamiento antibiótico vía oral en casos muy seleccionados (111) y estamos realizando un estudio prospectivo para valorar su efectividad y seguridad.

11. BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Hidalgo N, Mas PT. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp de Cardiol*. 2013;66(9):728–33..
2. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882–93.
3. Murdoch DR. 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(5):463-73.
4. de Sa DDC, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):422–6.
5. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):E522–30..
6. 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*. 2013;19(12):1140–7.
7. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi M-F, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095–103.

8. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care–associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(10):1287–97.
9. Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *JAMA*. 2016;316(10):1083-92.
10. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine*. 2007;86(6):363–77.
11. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(10):665–70.
12. Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, de la Torre-Lima J, Plata-Ciézar A, Reguera-Iglesias JM, et al. Endocarditis por enterococo: análisis multicéntrico de 76 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(10) :571–9.
13. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):574–9.
14. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005;118(7):759–66.

15. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. Clin Microbiol Infect. 2014;20(12):O1075–83.
16. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1261–8.
17. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care–associated native valve endocarditis in patients with no history of injection drug use: current importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med. 2009;150(9):586–94.
18. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(2):115–24.
19. Siegman-Igra Y. Infective endocarditis following gastrointestinal and genitourinary procedures: an argument in favour of prophylaxis. Scand J Infect Dis. 2010;42(3):208–14.
20. Dahl A, Bruun NE. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: focus on clinical aspects. Expert Rev of Cardiovasc Ther. 2013;11(9):1247–57.
21. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(6):566–75.
22. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic Reduction in infective endocarditis–related mortality with a management-based approach. Arch Intern Med. 2009;169(14):1290-8.

23. 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–128.
24. Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, de Gevigney G, Boibieux A, Dauwalder O, et al. Systematic search for present and potential portals of entry for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):151–8.
25. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787–803.
26. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009;155(6):1749–57.
27. Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med*. 1977;297(15):800–2.
28. Boleij A, van Gelder MMHJ, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):870–8.
29. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*. 2011;306(12):1352-8.

30. Silva EC de F, Montalvão CR, Bonafé S. Infectious endocarditis from *Enterococcus faecalis* associated with tubular adenoma of the sigmoid colon. *C Rep Infect Dis*. 2017;1–4.
31. Khan Z, Siddiqui N, Saif MW. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis and colorectal carcinoma: case of new association gaining ground. *Gastroenterol Res*. 2018;11(3):238–40.
32. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, García-País MJ, Falces C, Rabuñal R, et al. Relationship between *Enterococcus faecalis* infective endocarditis and colorectal neoplasm: preliminary results from a cohort of 154 patients. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):451–8.
33. Corredoira J, García-País MJ, Coira A, Rabuñal R, García-Garrote F, Pita J, et al. Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1657–65.
34. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, Fariñas C, Gutiérrez-Cuadra M, Pericàs Pulido JM, et al. Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm? *Medicine*. 2017;96(38):e7913.
35. 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.
36. de Almeida CV, Taddei A, Amedei A. The controversial role of *Enterococcus faecalis* in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1-11.
37. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of enterococcal colonization and infection. *Virulence*. 2017;8(8):1525–62.

38. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. *Enterococcus faecalis* produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002;23(3):529–36.
39. De Almeida CV, Lulli M, di Pilato V, Schiavone N, Russo E, Nannini G, et al. Differential responses of colorectal cancer cell lines to *Enterococcus faecalis*' strains isolated from healthy donors and colorectal cancer patients. *J Clin Med*. 2019;8(3):E388.
40. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation*. 2013;127(17):1810–7.
41. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A contemporary picture of enterococcal 682 endocarditis: a comparison of 516 cases with 3,308 cases of non-enterococcal 683 endocarditis from the GAMES Cohort (2008-2016). Presented at: 15th ISCVID 684 Symposium. Lausanne, Switzerland. June 2-4 2019. Available from: <http://www.iscvid.org/iscvid2019/>.
42. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2014;35(10):624–32.
43. 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(4):633–8.
44. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3546–8.
45. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Böttger EC, Altwegg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis*. 2003;37(2):167–72.

46. Dahl A, Iversen K, Tonder N, Hoest N, Arpi M, Dalsgaard M, et al. Prevalence of infective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):193–201.
47. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-Fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374–82.
48. Pizzi MN, Dos-Subirà L, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Pijuan Domènech A, et al. 18 F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material. *Int J Cardiol*. 2017;248:396–402.
49. Pinholt M, Østergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schönheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):145–51.
50. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine*. 1995;74(4):191–200.
51. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Créixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015 15;60(4):528–35.
52. Dahl A, Lauridsen TK, Arpi M, Sørensen LL, Østergaard C, Sogaard P, et al. Risk factors of endocarditis in patients with *Enterococcus faecalis* bacteremia: external validation of the NOVA score. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):771–5.

53. Berge A, Krantz A, Östlund H, Naclér P, Rasmussen M. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection*. 2019;47(1):45–50.
54. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L. *Enterococcus faecalis* bacteremia: consider an echocardiography, but consult an infectious diseases specialist. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):202–4.
55. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014;100(7):524–7.
56. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation*. 2015;132(12):1113–26.
57. Olaison L, Schadewitz K, Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):159–66.
58. Geraci JE. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. II. Current trends in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *Minn Med*. 1952;35(9):861–6.
59. Watanakunakorn C. Penicillin combined with gentamicin or streptomycin: synergism against enterococci. *J Infect Dis*. 1971;124(6):581–6.
60. Serra P, Brandimarte C, Martino P, Carlone S, Giunchi G. Synergistic treatment of enterococcal endocarditis: in vitro and in vivo studies. *Arch Intern Med*. 1977;137(11):1562–7.

61. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-434.
62. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369–413.
63. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:59–65.
64. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(9):1984–7.
65. Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(3):639–46.
66. Gavaldà J, Onrubia PL, Gómez MTM, Gomis X, Ramírez JL, Len O, et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental

- endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(3):514–7.
67. El Rafei A, DeSimone DC, Narichania AD, Sohail MR, Vikram HR, Li Z, et al. Comparison of dual β -lactam therapy to penicillin-aminoglycoside combination in treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *J Infect.* 2018;77(5):398–404.
68. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Pahissa A. Reply to Gelfand et al and Solla. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):768–70.
69. John E. Bennett, Raphael Dolin and Martin J. Blaser. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th Edition. 2015.
70. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e* | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical [Internet]. Citado el 4 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2129>
71. Koehler P, Jung N, Cornely OA, Rybniker J, Fätkenheuer G. Combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2019;69(5):900.
72. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of combination antimicrobial therapy for enterococcus faecalis bloodstream infections and infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(2):303-9.
73. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi J-L. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect.* 2019; pii: S1198-743X(19)30553-1.

74. Miro JM, Pericas JM, del Rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* Endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*. 2013;127(17):1763–6.
75. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*. 1984;100(6):816–23.
76. Pericàs JM, Cervera C, Moreno A, Garcia-de-la-Mària C, Almela M, Falces C, et al. Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192387.
77. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. In infectious endocarditis patients mortality is highly related to kidney function at time of diagnosis: a prospective observational cohort study of 231 cases. *Eur J Intern Med*. 2009;20(4):407–10.
78. Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, Petersen ML, Van der Laan M, Fabiani J-N, et al. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. *Crit Care*. 2013;17(5):R220.
79. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol*. 1998;49(2):96–101.
80. Pericàs J, Zboromyrska Y, Cervera C, Castañeda X, Almela M, Garcia-de-la-Maria C, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol*. 2015;10(7):1215–40.
81. Munita JM, Arias CA, Murray BE. Enterococcal endocarditis: can we win the war? *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(4):339–49.

82. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's new in the treatment of enterococcal endocarditis? *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(10):431.
83. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Citado el 1 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
84. Forestier E, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Patry C, Gavazzi G, Hoen B, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1246-52.
85. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, Lemaître F, Donal E, Lorléac'h A, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):327–30.
86. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):203–9.
87. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MÁ, Muñoz P, García-Leoni ME, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment for infective endocarditis: a prospective cohort study from the GAMES cohort. *Clin Infect Dis.* 2019;69(10):1690–700.
88. Gil-Navarro MV, Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, Galvez-Acebal J, de Alarcon-Gonzalez A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(2):220–3.

89. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect.* 2014;68(1):43–9
90. López-Sánchez C, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Corona PS, Amat C, Lung M, et al. Teicoplanin—An old new treatment for enterococcal prosthetic joint infections. *J Infect.* 2016;72(6):764–6.
91. Lopez P, Gavalda J, Martin MT, Almirante B, Gomis X, Azuaje C, et al. Efficacy of teicoplanin-gentamicin given once a day on the basis of pharmacokinetics in humans for treatment of enterococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(5):1387–93.
92. Yao JD, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Moellering RC. Efficacy of teicoplanin in two dosage regimens for experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(5):827–30.
93. Sullam PM, Täuber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Therapeutic efficacy of teicoplanin in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27(1):135–6.
94. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, Patel KB, Cooper BW, Quintiliani R, et al. Efficacy of vancomycin and teicoplanin alone and in combination with streptomycin in experimental, low-level vancomycin-resistant, VanB-type *Enterococcus faecalis* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(1):55–60.
95. Fantin B, Leclercq R, Arthur M, Duval J, Carbon C. Influence of low-level resistance to vancomycin on efficacy of teicoplanin and vancomycin for treatment of experimental

- endocarditis due to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(8):1570–5.
96. Pavleas J, Skiada A, Daikos GL, Pefanis A, Giamarellos-Bourboulis E, Kanellakopoulou K, et al. Efficacy of teicoplanin, administered in two different regimens, in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis*. J Chemother. 2008;20(2):208–12.
97. Calza L, Manfredi R, Marinacci G, Fortunato L, Chiodo F. Ampicillin, gentamicin and teicoplanin as antimicrobial therapy for recurrent *Streptococcus agalactiae* and *Enterococcus faecalis* endocarditis in an intravenous drug abuser with HIV infection. Chemotherapy. 2003;49(4):206–8.
98. Leport C, Perronne C, Massip P, Canton P, Leclercq P, Bernard E, et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33(6):871–6.
99. Martino P, Venditti M, Micozzi A, Brandimarte C, Gentile G, Santini C, et al. Teicoplanin in the treatment of gram-positive-bacterial endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33(8):1329–34.
100. Botha PL, Struwig MC, de Vries W, Hough J, Chalkley LJ. Enterococcal endocarditis—a case treated with teicoplanin and amoxicillin. S Afr Med J. 1998;88(5):564–5.
101. Lewis PJ, Martino P, Mosconi G, Harding I. Teicoplanin in endocarditis: a multicentre, open European study. Chemotherapy. 1995;41:399-411.
102. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. J Antimicrob Chemother. 1996;38(3):507–21.

103. Ceron I, Munoz P, Marin M, Segado A, Roda J, Valerio M, et al. Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5 year comparison with conventional therapy. *Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1669–74.
104. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2921–6.
105. Lübbert C, Rodloff AC, Hamed K. Real-world treatment of enterococcal infections with daptomycin: insights from a large european registry (EU-CORE). *Infect Dis Ther*. 2015;4(3):259–71.
106. Guleri A, Utili R, Dohmen P, Petrosillo N, Piper C, Pathan R, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther*. 2015;4(3):283–96.
107. Peghin M, Russo A, Givone F, Ingani M, Graziano E, Bassetti M. Should high-dose daptomycin be an alternative treatment regimen for enterococcal endocarditis? *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):695-702.
108. Rodríguez-Pardo D. Evaluación de la evidencia clínica con dalbavancina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:33–7.
109. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C, et al. Dalbavancin as primary and sequential treatment for gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):795–8.
110. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, Martín Dávila P, Iftimie S, Sequera S, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis

- and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):30.
111. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Eng J Med.* 2019;380(5):415–24.
112. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
113. Horstkotte D. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(3):267–76.
114. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250–6.
115. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(6):509–14.
116. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010 n.d.
117. EUCAST: Clinical breakpoints [Internet]. Citado el 14 de noviembre de 2019. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
118. Metodología de la investigación: Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud [Internet]. Citado el 1 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://metodo.uab.cat/>.

119. 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(22):2795–804.
120. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000;83(5):525–30.
121. Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002;88(1):61–6.
122. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsärinne K, Engblom E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49.
123. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital--prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5):769–75.
124. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer*. 2007;96(5):828–31.
125. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Eng J Med*. 2012;366(8):697-706.
126. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;315(23):2576–94.

127. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287–97.
128. Kim DH, Moreno CC, Pickhardt PJ. Computed Tomography Colonography. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(5):719–35.
129. Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Eng J Med.* 2008;359(12):1207–17.
130. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Eng J Med.* 2003;349(23):2191–200.
131. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2011;259(2):393–405.
132. Patel JD, Chang KJ. The role of virtual colonoscopy in colorectal screening. *Clin Imaging.* 2016;40(2):315–20.
133. Woodbridge L, Wylie P. Current issues in computed tomography colonography. *Semin Ultrasound CT MR.* 2016;37(4):331–8.
134. Bellini D, Rengo M, De Cecco CN, Iafrate F, Hassan C, Laghi A. Perforation rate in CT colonography: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24(7):1487–96.
135. Duncan CJA, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(7):1650–4.

136. De Nadaï T, François M, Sommet A, Dubois D, Metsu D, Grare M, et al. Efficacy of teicoplanin monotherapy following initial standard therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a retrospective cohort study. *Infection*. 2019;47(3):463–9.
137. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266–78.

12. ANEXO

12. ANEXO

El artículo de Dahl *et al.*, “Prevalence of infective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):193–201”, un estudio prospectivo multicéntrico en el que se realizó una ecocardiografía en 344 pacientes consecutivos con una bacteriemia por *Enterococcus faecalis*, hallando una prevalencia de EI del 26% (46), motivó la redacción del editorial “*Enterococcus faecalis* bacteremia: consider an echocardiography, but consult an infectious diseases specialist. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):202-204”.

En el comentario editorial destacamos que es una prevalencia superior a la publicada en estudios previos (51-53), pero es el primer estudio en el que la ecocardiografía se realiza de forma sistemática en la bacteriemia por *E. faecalis*. Sin embargo, como ocurre en los programas de cribaje poblacional, si se realizan ecocardiografías en todos los pacientes, se espera que aumente el número de diagnósticos de EI y es posible que se diagnostiquen EI más precoces que tal vez se curarían con el tratamiento estándar de la bacteriemia. Además, aunque en una patología con una elevada mortalidad es mejor sobretratar que no tratar, se realizarían un 74% de ecocardiografías innecesarias. Por ello, consideramos que lo más importante es individualizar cada caso, que un experto valore los factores de riesgo de EI y, en caso de no hacer una ecocardiografía, realizar un seguimiento estrecho del paciente, incluyendo la extracción de hemocultivos de control de la bacteriemia una vez finalizado el tratamiento antimicrobiano.

***Enterococcus faecalis* bacteremia: consider an echocardiography, but consult an infectious diseases specialist.** Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):202-204.

DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.526.

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719352180?via%3Dihub>

