



INFORME BREVE

Endocarditis infecciosa por bacilos gram negativos no HACEK. Experiencia en un centro de alta complejidad de la República Argentina (1998-2016)



Lucrecia M. Burgos^a, Pablo Osés^a, Ana C. Iribarren^a, Magdalena Pennini^b,
Mariela Merkt^b, Mariano Vrancic^a, Mariano Camporrotondo^a, Ricardo Ronderos^a,
Adriana Sucari^b y Francisco Nacinovich^{a,*}

^a Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Laboratorios Dr. Stambouljian, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 10 de octubre de 2017; aceptado el 25 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 22 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Endocarditis
infecciosa;
Bacilos gram
negativos;
Válvula nativa;
Dispositivos
intracardíacos

KEYWORDS

Infective
endocarditis;
Gram negative
bacilli;
Native valve;
Intracardiac devices

Resumen Los bacilos gram negativos (BGN) que no pertenecen al grupo HACEK son una causa infrecuente de endocarditis infecciosa. Los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y pronósticos de esta entidad son poco conocidos y la experiencia aún es limitada. Nuestros objetivos fueron analizar las características clínicas y microbiológicas de las endocarditis infecciosas (EI) por BGN no HACEK diagnosticadas en un centro de alta complejidad de Argentina en el período 1998-2016 y conocer su evolución hospitalaria, a fin de compararlas con las EI debidas a otros microorganismos.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Infective endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli in a Level III cardiovascular center in Argentina (1998-2016)

Abstract Non-HACEK Gram-negative bacilli are a rare cause of infective endocarditis. Epidemiological, diagnostic and prognostic aspects of this entity are little known, and there is limited experience. The aim of this study was to analyze the clinical, microbiological and in-hospital outcomes of non-HACEK Gram negative bacilli endocarditis and to compare them with those due to other microorganisms.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Blanco Encalada 1543. Tel.: +47877500 - int: 3139.

Correo electrónico: fnacinovich@icba.com.ar (F. Nacinovich).

<https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.03.006>

0325-7541/© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La endocarditis infecciosa (EI) causada por bacilos gram negativos (BGN) es infrecuente. Generalmente ocasionadas por alguno de los organismos del grupo denominado «HACEK» (acrónimo de *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.), estas endocarditis representan aproximadamente el 1,3-10% de todos los casos de EI que asientan en la válvula nativa. La infección es adquirida en la comunidad y se desarrolla en pacientes sin antecedentes de uso de drogas de administración intravenosa⁸; la infección de dispositivos intracardiácos, como válvulas protésicas, marcapasos y cardiodesfibriladores (MCP/CDI), es aún más inusual^{4,5,9}.

Debido a su baja incidencia, las estimaciones de la prevalencia de EI por BGN no HACEK son variables y dependen del período de estudio. La frecuencia estimada en el estudio multicéntrico *Endocarditis Prospective Cohort Study* (ICE-PCS), realizado por el grupo de trabajo en EI más importante, con más de 60 centros en todo el mundo, fue del 2% de los casos. Muchas de esas endocarditis fueron de adquisición nosocomial y se observó una alta mortalidad intrahospitalaria; la mayoría de los casos fueron causados por *Escherichia coli* (29%) y por *Pseudomonas* spp. (22%). En dicho estudio, además, la mayor prevalencia se verificó en Europa (53%, vs. 22% en América del Norte)¹.

Aunque los factores de riesgo identificados para el desarrollo de EI por BGN no HACEK incluyen el uso de drogas intravenosas y las enfermedades hepáticas en fase terminal^{1,6}, en la última década han aparecido cada vez más reportes de EI asociada a los cuidados de la salud (p.ej., catéteres venosos centrales) en no diabéticos y en pacientes ancianos^{2,7}. Precisamente en el registro ICE-PCS se observó el perfil actual de la EI por BGN no HACEK: la infección de dispositivos intracardiácos y válvulas protésicas y las infecciones asociadas al cuidado de la salud fueron más frecuentes que en EI de otro origen (57% vs. 30%, $p < 0,001$). Por otra parte, el uso de drogas inyectables fue poco habitual (< 10%)³.

Algunos datos recientes también sugieren que la disminución del estado inmunitario del huésped puede ser un factor de riesgo adicional para el desarrollo de EI por este grupo de gérmenes, y otros factores de riesgo potenciales serían la edad y el sexo^{2,7}. Con el aumento de casos de enfermedades que comprometen el sistema inmunitario (HIV, oncológicas, autoinmunes, etc.), es probable que en los próximos años se incremente la incidencia de EI por BGN no HACEK.

Dado que existe limitada experiencia en nuestro país sobre las características de este tipo de EI y su comportamiento en comparación con las causadas por otros microorganismos, nuestros objetivos fueron analizar las características clínicas y microbiológicas de las EI por BGN no HACEK y conocer la evolución hospitalaria de esos casos en un centro monovalente de alta complejidad en Argentina, a fin de compararlas con las EI ocasionadas por otros microorganismos. Para ello realizamos un estudio observacional, analítico, que incluyó casos de EI por BGN no HACEK definidas según los criterios de Duke modificados³, registrados en el período 1998-2016 en forma prospectiva en una base de datos creada a tal fin. La EI definida es la que cumple con 2 criterios clínicos mayores; con 1 criterio mayor y 3 criterios menores, o con

Tabla 1 Microorganismos causales de las endocarditis infecciosas por BGN no HACEK registradas en un centro monovalente de alta complejidad de la Argentina, período 1998-2016

Microorganismos	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (25)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (20,83)
<i>Morganella morganii</i>	3 (12,5)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (12,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (8,44)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (8,33)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (4,16)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (4,16)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (4,16)

5 criterios menores; o que por criterio patológico presenta microorganismos demostrados por cultivos o examen histológico de una vegetación, una vegetación que embolizó o un absceso intracardiaco; o que presentan lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por examen histológico que muestre endocarditis activa.

Se calcularon medias y desviación estándar para analizar las variables numéricas discretas, así como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para evaluar la asociación entre las variables continuas se utilizó el test de U de Mann-Whitney o test de T, y para las categóricas se utilizó el test exacto de Fisher o Chi cuadrado, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor p de dos colas menor o igual a 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* SPSS 23.

Se registraron 452 casos con diagnóstico de EI, y 355 (78,53%) de ellos fueron EI definidas. Del total de los casos, 31 (6,85%) fueron por BGN no HACEK (77,42% definidas; $n = 24$). Respecto de las comorbilidades registradas, el 29% de los afectados presentaba diabetes como enfermedad de base, el 25% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca, el 13% enfermedad renal crónica y ninguno padecía cardiopatías congénitas, ni tenía antecedentes de uso de drogas endovenosas.

Entre los microorganismos causales, *E. coli* fue el BGN más frecuente (25%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (21%) (tabla 1).

La distribución de casos por localización fue similar al comparar las EI del grupo BGN no HACEK con las EI causadas por otros microorganismos: el 45,8% ($n = 11$) afectó las válvulas protésicas; el 29,2% ($n = 7$), los MCP/CDI, y el 25% ($n = 6$) restante, las válvulas nativas. El origen de la infección estuvo relacionado con el cuidado de la salud en el 70% de las EI por BGN no HACEK. En lo referido a la presentación clínica, la fiebre fue en este grupo el signo más frecuente (84%); el 19% presentó manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

El 21% ($n = 5$) de los pacientes presentó algún tipo de complicación: se produjeron 2 complicaciones intracardiácas (1 absceso valvular y 1 perforación) y 3 embolias periféricas (2 SNC y 1 pulmonar).

Tabla 2 Análisis comparativo de las endocarditis infecciosas (EI) registradas en un centro monovalente de alta complejidad de la Argentina, período 1998-2016

	EI definidas por BGN no HACEK (n = 24)	EI definidas por otros microorganismos (n = 331)	p
<i>Sexo masculino</i>	17 (70,8%)	228 (68,9%)	0,83
<i>Edad (media)</i>	72 ($\pm$ 18)	68 ($\pm$ 14,33)	0,18
<i>Tipo de EI</i>			
VN	6 (25%)	126 (38%)	0,2
VP	11 (45,8%)	144 (43,5%)	0,84
MCP/CDI	7 (29,2%)	61 (18,5%)	0,18
<i>Cirugía^a</i>	9 (37,5%)	188 (56,8%)	0,003
Cirugía valvular	4/9 (21%)	140/270 (51,8%)	0,0023
<i>Mortalidad hospitalaria</i>	5 (20,83%)	72 (21,75%)	0,9
Mortalidad: tratamiento médico	4/15 (26,6%)	30/143 (21%)	0,65
Mortalidad: tratamiento quirúrgico	1/9 (11,1%)	42/188 (22%)	0,43

VN: válvula nativa; VP: válvula protésica; MCP/CDI: marcapasos/cardiodesfibrilador implantable.

^a Incluye cirugía valvular y no valvular (extracción de MCP/CDI).

En el 37,5% de los casos se realizó tratamiento quirúrgico (válvulas protésicas: 23%; reemplazo de válvula nativa: 28%; recambio de MCP/CDI: 85%). Observamos una mayor práctica de tratamiento quirúrgico en las EI por otros microorganismos: 188 casos (56,8%) frente a 9 (37,5%); ($p = 0,003$).

La mortalidad intrahospitalaria fue del 20,8% en el grupo de EI por BGN no HACEK y del 21,75% en las EI por otros microorganismos ($p > 0,05$); la mayoría de las muertes ocurrieron en EI de válvulas protésicas (80%; $n = 4$). En ninguno de los casos de EI asociado a MCP/CDI se produjo la muerte del paciente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad según el tratamiento recibido (antibióticos vs. cirugía más antibióticos). En las EI por BGN no HACEK se produjo el deceso de 4/15 (26,6%) enfermos que recibieron solo tratamiento antibiótico, mientras que en las EI causadas por otros microorganismos fallecieron 30/143 (21%) entre los que recibieron tratamiento antibiótico exclusivamente (tabla 2).

La EI por BGN no HACEK es una entidad probablemente más frecuente de lo esperado, aunque suele ser poco sospechada. Si bien más del 80% de las EI son causadas por cocos gram positivos, la frecuencia de EI por BGN no HACEK podría estar aumentando. En nuestra experiencia representaron más del doble de lo publicado en otros registros^{5,6}. Estas EI tienen una estrecha relación con el ámbito nosocomial y los cuidados de la salud, por lo que podrían ser prevenibles. En coincidencia con otras experiencias publicadas, los dos microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* y *P. aeruginosa*^{5,7}. En líneas generales, la conducta médica frente a las EI por BGN no HACEK no parece haber diferido de aquella tomada en las EI causadas por otros microorganismos, con excepción del tratamiento quirúrgico, que fue implementado en menor proporción de pacientes.

Aunque no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos tipos de EI según el tratamiento recibido, en las EI por BGN no HACEK se observó una tendencia

hacia una menor mortalidad en el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado (antibiótico más cirugía). Este tipo de EI requiere un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes con dispositivos intracardíacos (75% de nuestra serie), aunque la bacteriemia tenga un origen evidente. Asimismo, los pacientes bajo tratamiento combinado mostraron en general una mejor evolución en la fase hospitalaria, por lo cual debería considerarse esta estrategia de tratamiento una vez identificada la presencia de EI por BGN no HACEK.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no presentar conflicto de intereses.

Bibliografía

- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME. 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;111:394-434.
- Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:806-12.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
- Loubet P, Lescure FX, Lepage L, Kirsch M, Armand-Lefevre L, Bouadma L. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6-year period: Clinical characteristics and outcome. *Infect Dis*. (Lond). 2015;47:889-95.
- Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147:829-35.

6. Pendergrast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:879–85.
7. Raza SS, Sultan OW, Sohail MR. Gram-negative bacterial endocarditis in adults: State-of-the-heart. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:879–85.
8. Reyes MP, Reyes KC. Gram-negative endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:267–74.
9. Viola GM, Awan LL, Darouiche RO. Non-staphylococcal infections of cardiac implantable electronic devices. *Circulation*. 2010;121:2085–91.