

# Endocarditis en válvulas nativas izquierdas por estafilococos coagulasa negativos: una entidad en alza

Juan Luis Haro<sup>a</sup>, José M.<sup>a</sup> Lomas<sup>b</sup>, Antonio Plata<sup>c</sup>, Josefa Ruiz<sup>d</sup>, Juan Gálvez<sup>e</sup>, Javier de la Torre<sup>f</sup>, Carmen Hidalgo-Tenorio<sup>g</sup>, José M.<sup>a</sup> Reguera<sup>c</sup>, Manuel Márquez<sup>d</sup>, Francisco Martínez-Marcos<sup>b</sup> y Arístides de Alarcón<sup>a</sup> por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

<sup>a</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>b</sup>Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva. <sup>c</sup>Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>d</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>e</sup>Hospital Universitario Virgen de Macarena. Sevilla. <sup>f</sup>Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. <sup>g</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

**OBJETIVOS.** Describir las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la endocarditis sobre válvula nativa izquierda (EVNI) por estafilococos coagulasa negativos (ECN).

**PACIENTES Y MÉTODO.** Estudio prospectivo multicéntrico de las endocarditis recogidas en la Cohorte Andaluza para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares en los años 1984-2005.

**RESULTADOS.** De las 470 EVNI recogidas, 39 (8,3%) fueron causadas por ECN con un aumento del 30% de incidencia en la última década. La edad media fue 58,32 ± 15 años, 27 pacientes (69,2%) eran varones y 21 (53,8%) tenían valvulopatía previa. En la mitad de los casos el origen se consideró nosocomial (el 90% tras manipulaciones vasculares). La mediana del intervalo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico fue de 14 días (rango: 1-120). Las complicaciones más frecuentes fueron: insuficiencia renal (53,8%), complicaciones cardíacas (28,2%), afectación del sistema nervioso central (25,6%) y shock séptico (7%). La cirugía fue necesaria en 18 pacientes (46,2%) y 9 (23,1%) fallecieron. Los factores que se asociaron con una mortalidad mayor fueron la insuficiencia renal aguda ( $p = 0,023$ ), el fallo ventricular izquierdo ( $p = 0,047$ ) y un tiempo de evolución previo al diagnóstico inferior a 21 días ( $p = 0,018$ ). La EVNI por ECN ocurre en pacientes más ancianos ( $p = 0,018$ ), es con mayor frecuencia de origen nosocomial ( $p < 0,001$ ) y desarrolla más fracaso renal agudo ( $p = 0,001$ ). La mortalidad es menor que la EVNI producida por *Staphylococcus aureus* (47,7%), pero mayor que la EVNI por *Streptococcus viridans* (10,6%).

**CONCLUSIONES.** La EVNI por ECN es una entidad cuya incidencia está aumentando a expensas de una población de edad avanzada, que requiere frecuentemente maniobras diagnósticas o terapéuticas cruentas como consecuencia de sus enfermedades concomitantes. A pesar de ello, la mortalidad no parece ser mayor que en las EVNI causadas por otros patógenos.

**Palabras clave:** Endocarditis infecciosa. Válvula nativa. Estafilococos coagulasa negativos.

Left-sided native valve endocarditis by coagulase-negative staphylococci: an emerging disease

**OBJECTIVES.** To describe the epidemiological, clinical, and prognostic characteristics of patients with left-sided native valve endocarditis (LNVE) caused by coagulase-negative staphylococci (CoNS).

**PATIENTS AND METHOD.** Prospective multicenter study of endocarditis cases reported in the Andalusian Cohort for the Study of Cardiovascular Infections between 1984 and 2005.

**RESULTS.** Among 470 cases of LNVE, 39 (8.3%) were caused by CoNS, a number indicating a 30% increase in the incidence of this infection over the last decade. The mean age of affected patients was 58.32 ± 15 years and 27 (69.2%) were men. Twenty-one patients (53.8%) had previous known valve disease and half the episodes were considered nosocomial (90% of them from vascular procedures). Median time interval from the onset of symptoms to diagnosis was 14 days (range: 1-120). Renal failure (21 cases, 53.8%), intracardiac damage (11 cases, 28.2%), and central nervous system involvement (10 cases, 25.6%) were the most frequent complications. There were only 3 cases (7.7%) of septic shock. Surgery was performed in 18 patients (46.2%). Nine patients (23.1%) died, overall. Factors associated with higher mortality in the univariate analysis were acute renal failure ( $P = 0.023$ ), left-sided ventricular failure ( $P = 0.047$ ), and time prior to diagnosis less than 21 days ( $P = 0.018$ ). As compared to LNVE due to other microorganisms, the patients were older ( $P = 0.018$ ), had experienced previous nosocomial manipulation as the source of bacteremia ( $P < 0.001$ ), and developed acute renal failure more frequently ( $P = 0.001$ ). Mortality of LNVE due to CoNS was lower than mortality in *Staphylococcus aureus* infection, but higher than in *Streptococcus viridans* infection.

**CONCLUSIONS.** Left-sided native valve endocarditis due to CoNS is now increasing because of the ageing of the population. This implies more frequent invasive procedures (mainly vascular) as a consequence of the concomitant disease. Nonetheless, the mortality

Correspondencia: Dr. A. de Alarcón.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: aa2406ge@yahoo.es

Manuscrito recibido el 1-1-2007; aceptado el 22-10-2007.

associated with LNVE due to CoNS does not seem to be greater than infection caused by other pathogens.

**Key words:** Infective endocarditis. Native valve. Coagulase-negative staphylococci.

## Introducción

Los estafilococos coagulasa negativos (ECN) son gérmenes frecuentemente aislados en el ámbito hospitalario. En las últimas dos décadas su incidencia ha aumentado progresivamente hasta llegar a ocupar el tercer lugar como responsables de bacteriemia<sup>1-3</sup>. Los ECN, por su capacidad de adherencia y formación de *slime* o biopelículas<sup>4</sup>, son patógenos frecuentemente involucrados en infecciones de material protésico<sup>5</sup> y muy resistentes al tratamiento antimicrobiano. Universalmente, han sido considerados la primera causa de endocarditis infecciosa (EI) sobre válvula protésica<sup>6</sup>, y sobre válvula nativa su incidencia era tan sólo testimonial<sup>7-10</sup>. Sin embargo, en los últimos años varios trabajos han alertado sobre el aumento progresivo de su incidencia<sup>11,12</sup>. Algunos aspectos epidemiológicos, diagnósticos y pronósticos de esta entidad son todavía poco conocidos debido a la cortadad de las series, al escaso seguimiento y a que en muchas ocasiones los casos eran procedentes de un solo centro con los sesgos inherentes a este tipo de estudios. En otros estudios más amplios los sesgos pueden derivar de la muy diversa procedencia de los casos (áreas geográficas muy dispares) que puede originar diferencias a la hora de tratar los casos (en recogidas retrospectivas) o variaciones importantes en la sensibilidad de los gérmenes, que podrían acarrear diferencias en la mortalidad global<sup>12</sup>. Siendo el nuestro un grupo de estudio con un ámbito de trabajo muy similar, hemos querido aportar nuestra experiencia sobre esta cuestión, que creemos de interés para otras zonas de nuestro país.

## Pacientes y método

El Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas está compuesto por

**TABLA 1. Gérmenes causantes de endocarditis sobre válvula nativa izquierda**

Patógeno	Número	Porcentaje
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	113	24
<i>Staphylococcus aureus</i>	103	21,9
Enterococos	52	10,9
Otros estreptococos	48	10,2
Estafilococos coagulasa negativos	39	8,3
Polimicrobiana	18	4
Bacilos gramnegativos	12	2,6
<i>Coxiella burnetii</i>	10	2,1
<i>Brucella</i> spp.	9	1,9
Hongos	5	1,1
Grupo HACEK	5	1,1
Otros	12	2,6
No filiada	44	9,3
<b>Total</b>	<b>470</b>	<b>100</b>

Grupo HACEK: *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

siete hospitales del Servicio Andaluz de Salud. La cohorte de pacientes con endocarditis infecciosa está formada por los casos de dicha entidad diagnosticados a partir de los criterios de Duke modificados<sup>13,14</sup> en pacientes mayores de 18 años, recogidos de forma prospectiva durante el período desde enero de 1984 hasta junio de 2005 en una base de datos común con 150 variables en la que se recogen datos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

Para este estudio se analizaron todos los casos de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda causados por ECN. Se excluyeron los pacientes con afectación valvular exclusivamente derecha y las endocarditis causadas por dos o más gérmenes. Consideramos un origen nosocomial en aquellos casos en los que se recogía una estancia y/o manipulación en el entorno hospitalario en los 6 meses precedentes al diagnóstico<sup>15</sup>. Los hemocultivos se realizaron siempre de manera seriada (mínimo de tres muestras separadas cada 30 min) y la identificación se realizó con los métodos automatizados de cada centro. Para evitar los sesgos de una eventual contaminación sólo se incluyeron como EI por ECN en esta serie los casos de origen comunitario con dos tandas de hemocultivos (cada una con tres extracciones separadas 30 min entre sí) espaciadas al menos 12 h, exigiéndose la positividad en al menos cuatro de las extracciones. En los casos de origen nosocomial en que se había iniciado con prontitud el tratamiento antimicrobiano tras la aparición de fiebre, se exigió al menos una tanda completa de hemocultivos positivos. En los pacientes en los que sospechó como origen inicial de la bacteriemia una manipulación vascular o un catéter, se exigió que los hemocultivos fueran también positivos a las 72 h de la manipulación y/o retirada del catéter.

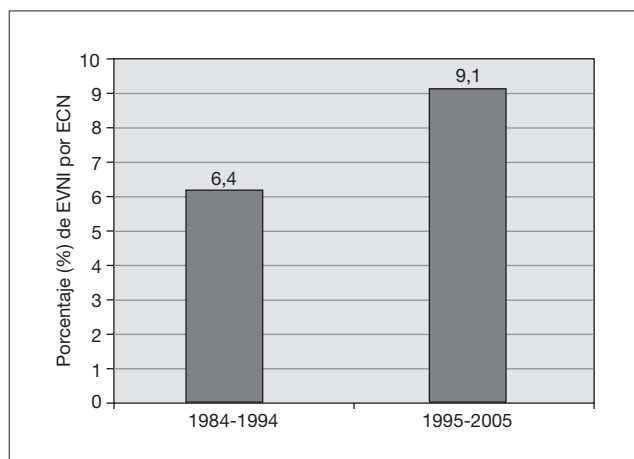
La indicación de cirugía se realizó según el clínico que atendía al paciente. Cinco de los hospitales disponían de cirugía cardíaca y otros dos derivaban a los pacientes a otros pertenecientes al grupo, cuando se preveía la necesidad de ella. Tras el alta, a los pacientes se les realizaron hemocultivos de control a los 2 meses para asegurar su definitiva curación microbiológica. El seguimiento clínico se prolongó durante un mínimo de 1 año para valorar adecuadamente la necesidad de cirugía diferida.

Se realizó el test de chi al cuadrado (o el test de Fisher cuando se estimó procedente) para la comparación de variables cualitativas y la prueba de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para el análisis multivariado se utilizaron modelos de regresión logística. En todos los casos se consideró que existía significación estadística cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

## Resultados

Se recogieron 626 casos de endocarditis infecciosa de los cuales 470 fueron sobre válvula nativa. De éstos, 39 (8,3%) fueron causados por ECN (tabla 1), siendo catalogadas 37 como definidas y 2 como posibles. La proporción respecto al total de endocarditis sobre válvula nativa pasó del 6,4% en el período de 1984-1994 al 9,1% en el de 1995-2005, lo que supone un incremento relativo del 30% (fig. 1). Existieron pequeñas diferencias entre los centros, variando su proporción entre el 5,1% en el centro de menor incidencia y el 10,8% en el centro de mayor. La tasa global de endocarditis nosocomial en nuestra serie (excluyendo la endocarditis sobre válvula protésica precoz) fue del 15,3%, siendo los ECN el primer agente etiológico, con el 29,5% de los aislamientos.

La edad media fue de 58,32 ± 15 años y 27 (69,2%) eran varones. Un total de 21 pacientes (53,8%) tenían una valvulopatía de base; enfermedad reumática, 9 (23,1%); degeneración mixoide, 5 (12,8%); esclerosis valvular aórtica, 4 (10,3%); válvula aórtica bicúspide, 2 (5,1%), y comunicación interventricular, 1 (2,6%). La infección asentó sobre la válvula aórtica en el 51,3% de los casos, sobre la mitral en el 43,6% y en 2 casos (5,1%) la afectación fue mitroaórtica. El 61,5% (24 pacientes) presentaba alguna enferme-



**Figura 1.** Incidencia de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda (EVNI) por estafilococos coagulasa negativos (ECN) respecto al total de endocarditis sobre válvula nativa en las dos últimas décadas (1984-1994 y 1995-2005).

dad concomitante, y fue la insuficiencia renal crónica la más frecuente con 8 casos.

En 21 pacientes (53,8%) la adquisición de la endocarditis se consideró nosocomial: 8 pacientes en hemodiálisis (5 de ellos con cultivo de catéter de diálisis concordante), 4 cateeterismos cardíacos, 4 flebitis por catéteres periféricos (2 de ellos con cultivo concordante), 2 pacientes con catéteres centrales permanentes para quimioterapia (todos con cultivo concordante), 2 resecciones prostáticas, con sondaje permanente (ambas con aislamiento del germen en la orina) y 1 drenaje quirúrgico de un absceso pancreático. El porcentaje de casos nosocomiales pasó del 44,4% en el período 1984-1994 al 56,7% en el período 1995-2005. De los 18 pacientes considerados no nosocomiales, en 4 (22,2%) se sospechó un foco de entrada: 3 habían tenido panadizos cutáneos (1 de ellos con aislamiento concordante) y 1 paciente era adicto activo a drogas por vía parenteral.

La especie más frecuentemente aislada fue *Staphylococcus epidermidis* con 22 casos (56,4%), seguido de *S. lugdunensis* con 6 (15,4%), *S. hominis* con 4 (10%), *S. haemolyticus* con 3 (7,7%) y *S. auricularis*, *S. warneri* y *S. saprophyticus* con 1 caso cada uno (2,5%). En otro caso la especie no fue tipificada. Un total de 17 cepas (43,6%) eran resistentes a meticilina (el 62% de las nosocomiales y el 22% de las comunitarias;  $p = 0,023$ ). La relación entre adquisición nosocomial, resistencia a meticilina y aislamiento de las diversas cepas se muestra en la tabla 2. Las sensibilidades a otros antimicrobianos se describe con más detalle en la tabla 3.

La mediana entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 14 días (rango: 1-120), sin apreciarse diferencias entre casos comunitarios o nosocomiales. Las características clínicas y evolutivas, así como la diferencia global con las endocarditis sobre válvula nativa izquierda causadas por el resto de gérmenes están recogidas en la tabla 4. La mediana del período en alcanzar la apirexia fue de 3 días (rango intercuartílico [RIQ]: 1-5). Hubo complicaciones cardíacas en 11 casos, rotura valvular en 6 (15,4%), absceso en 4 (10,3%) y fístula aórtico-cavitaria en 1 (2,6%).

**TABLA 2.** Relación entre tipo de adquisición y sensibilidad a meticilina en las diversas cepas de ECN aisladas

Cepa aislada	Adquisición		Total N (%)
	Nosocomial N (%)	Comunitaria N (%)	
<i>S. epidermidis</i>	15 (68,2)	7 (31,8)	22
MS	5 (33,3)	4 (57,1)	9 (41)
MR	10 (66,6)	3 (42,8)	13 (59)
<i>S. lugdunensis</i>	1 (16,7)	5 (83,3)	6
MS	1 (100)	5 (100)	6 (100)
MR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otros ECN*	5 (45,5)	6 (54,5)	11
MS	2 (40)	5 (83,3)	7 (63,6)
MR	3 (60)	1 (16,7)	4 (36,4)

\*Otros ECN: *S. auricularis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus* y *S. warneri*.

ECN: estafilococos coagulasa negativos; MR: cepas resistentes a meticilina; MS: cepas sensibles a meticilina.

**TABLA 3.** Sensibilidad a diversos antimicrobianos según las cepas

Antimicrobianos	Cepas MS (N = 22) n (% de cepas sensibles)	Cepas MR (N = 17) n (% de cepas sensibles)
Penicilina	7 (31,8)	0 (0)
Cefazolina	22 (100)	0 (0)
Cotrimoxazol	22 (100)	8 (47,1)
Rifampicina	22 (100)	15 (88,2)
Clindamicina	22 (100)	9 (52,9)
Ciprofloxacino	22 (100)	4 (23,5)
Gentamicina	21 (95,5)	7 (41,2)
Tetraciclina	19 (86,4)	15 (88,2)
Eritromicina	14 (63,6)	4 (23,5)

MR: resistentes a meticilina; MS: sensibles a meticilina.

**TABLA 4.** Comparación de las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de la EVNI por ECN y por otros gérmenes

Variable	ECN	Otros	p
Número total de casos	39	431	—
Edad media (años)	58,32 ± 15	51,29 ± 18	0,019
Endocarditis previa	1 (2,5%)	24 (5,5%)	0,712
Valvulopatía previa	21 (53,8%)	272 (63,1%)	0,301
Enfermedad concomitante	24 (61,5%)	204 (47,3%)	0,062
Nosocomialidad	21 (53,8%)	52 (12%)	0,001
Foco de origen conocido	25 (64,1%)	172 (39,9%)	0,003
Afectación del SNC	10 (25,6%)	127 (29,4%)	0,715
Embolias	16 (41%)	179 (41,5%)	1
Insuficiencia renal	21 (53,8%)	115 (26%)	0,001
Shock séptico	3 (7,7%)	52 (12%)	0,603
Insuficiencia ventricular izquierda	23 (59%)	215 (50%)	0,307
Cirugía	18 (46,2%)	139 (32,1%)	0,077
Mortalidad	9 (23,1%)	117 (27,1%)	0,707

ECN: estafilococos coagulasa negativos; EVNI: endocarditis sobre válvula nativa izquierda; SNC: sistema nervioso central.

En todos los pacientes se realizó al menos una ecocardiografía. En 27 casos (69,2%) fue transtorácica (ETT), en 2 (5,1%) fue exclusivamente transesofágica (ETE), mientras que en 10 (25,6%) se realizaron ambas modalidades. En 35 pacientes (89,7%) se objetivaron vegetaciones, y se realizaron mediciones de las mismas en 30: el tamaño fue menor de 1 cm en 19 (63,3%), entre 1 y 1,9 cm en 9 casos (30%), y entre 2 y 2,9 en 2 casos (6,6%). Del resto de pa-



TABLA 5. Factores asociados con mayor mortalidad en la EVNI por ECN (análisis univariado)

Factor	N (%)	Mortalidad	p
Edad			
> 65 años	16 (41)	3 (18,75)	0,41
< 65 años	23 (58,9)	6 (26)	
Sexo			
Varón	27 (69,2)	5 (18,51)	0,40
Mujer	12 (30,7)	4 (33,3)	
Enfermedad concomitante			
Sí	24 (61,5)	7 (29,1)	0,46
No	15 (38,4)	2 (13,3)	
Enfermedad valvular			
Sí	21 (53,8)	5 (23,8)	0,70
No	18 (46,1)	4 (22,2)	
Válvula afectada			
Mitral	17 (43,5)	5 (29,4)	0,31
Aórtica	20 (51,2)	3 (15)	
Mitral y aórtica	2 (5,1)	1 (50)	
Insuficiencia ventricular izquierda			
Sí	23 (59)	8 (34,8)	0,05
No	16 (41)	1 (6,25)	
Shock séptico			
Sí	3 (7,7)	2 (66,6)	0,12
No	36 (92,3)	7 (19,4)	
Embolias			
Sí	16 (41)	4 (25)	1
No	23 (58,9)	5 (21,7)	
Cepa aislada			
<i>S. epidermidis</i>	22 (56,4)	5 (22,7)	1,05
<i>S. lugdunensis</i>	6 (15,4)	2 (33,3)	
Otros ECN*	11 (28,2)	2 (18,2)	
Resistencia a meticilina			
Sí	17 (43,6)	5 (29,4)	0,2
No	22 (56,4)	4 (18,2)	
Insuficiencia renal aguda			
Sí	21 (53,8)	8 (38,1)	0,023
No	18 (46,1)	1 (5,5)	
Tiempo de evolución			
≥ 21 días	13 (33,3)	0 (0)	0,018
< 21 días	26 (66,6)	9 (34,6)	

\*Otros ECN: *S. auricularis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus* y *S. warneri*.

ECN: estafilococos coagulasa negativos; EVNI: endocarditis sobre válvula nativa izquierda.

cientes, en 3 (7,6%) se objetivaron datos indirectos de endocarditis (engrosamiento valvular con ETT en dos casos y perforación de valva en un tercero) y tan sólo hubo un caso en el que no se apreciaron anomalías valvulares al menos sugerentes de endocarditis (intensa calcificación de valvas, con regurgitación grave).

Con respecto al tratamiento, todos los pacientes recibieron antibioterapia, con una mediana de 28 días (RIQ: 26-42). La pauta más frecuente fue la asociación de cloxacilina o vancomicina con un aminoglucósido (14 pacientes, 35,9%), seguida de la monoterapia con cloxacilina o vancomicina (13 pacientes, 33,3%) y de la combinación con cloxacilina o vancomicina más aminoglucósido y rifampicina (7 pacientes, 18%).

Un total de 18 pacientes (46,2%) requirieron tratamiento quirúrgico: 14 por fracaso ventricular izquierdo, 3 por fracaso ventricular y sepsis persistente y 1 por embolias de repetición tras 10 días de tratamiento antimicrobiano

correcto. En dos casos la cirugía fue diferida (a los 3 y 17 meses del alta hospitalaria) mientras que en el resto se produjo durante su ingreso, con una mediana de tiempo con respecto al inicio del tratamiento antimicrobiano de 15 días (RIQ: 5-42). Todos los pacientes intervenidos mostraron datos anatomopatológicos de endocarditis infecciosa (EI) y el cultivo se realizó en 14 de ellos; resultó positivo en tan sólo dos casos. En estos 18 pacientes los criterios clínicos de Duke previos a su intervención ya los habían catalogado como EI definidas en todos ellos: 7 pacientes tenían dos criterios mayores y tres menores, 8 dos mayores y dos menores y 3 dos mayores y uno menor. De los 21 pacientes no intervenidos 19 EI fueron consideradas definidas: 2 con dos criterios mayores y tres menores, 7 con dos mayores y dos menores, 6 con dos mayores y uno menor y 4 con uno mayor y tres menores. Hubo 2 pacientes que fueron catalogados como EI posibles, ambos con un criterio menor y dos mayores.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 23,1% (9 de 39 pacientes) y 1 paciente falleció a los 15 días del alta por hemorragia digestiva masiva sin que pudiera realizarse la necropsia. No hubo diferencias entre los 21 pacientes tratados exclusivamente con antibioterapia (4 fallecimientos, el 19%) y los 18 que se sometieron a cirugía (5 fallecimientos [27%];  $p = 0,7$ ). Hubo un único caso de recidiva en 1 paciente con infección por ECN resistente a meticilina que había sido tratado exclusivamente con vancomicina durante 6 semanas. Finalmente, curó tras 8 semanas de tratamiento con linezolid y rifampicina. Las cepas resistentes a meticilina no mostraron una mayor mortalidad y en cambio *S. lugdunensis* tuvo una mortalidad ligeramente más alta (tabla 5) y una mayor necesidad de cirugía (el 66,7 frente al 36,3% de los infectados por *S. epidermidis* y el 54,5% de los infectados por otras cepas de ECN).

La insuficiencia renal, el fracaso ventricular izquierdo y un tiempo de evolución previo al diagnóstico de menos de 21 días fueron factores asociados a una mayor mortalidad en el análisis univariado, pero no se observó significación estadística en el estudio multivariado (datos no expuestos).

Analizando las endocarditis sobre válvula nativa izquierda causadas por ECN frente a los otros microorganismos más frecuentemente aislados (tabla 6), encontramos que con respecto a las endocarditis producidas por *S. aureus* existían diferencias significativas en la edad media (mayor) y en la presencia de enfermedades concomitantes, en el más frecuente origen nosocomial y en el menor desarrollo de shock séptico y mortalidad (el 23,1 frente al 47,5%;  $p = 0,032$ ).

Las diferencias fundamentales respecto a la endocarditis del mismo tipo causada por estreptococos del grupo viridans son también la mayor edad de los pacientes y la presencia de otras enfermedades, el origen nosocomial y el desarrollo de fracaso renal. Hubo un mayor porcentaje de fracaso ventricular y la mortalidad fue mayor, si bien no alcanzó significación estadística (el 23,1 frente al 10,6%;  $p = 0,062$ ).

## Discusión

La incidencia de ECN en endocarditis sobre válvula nativa de nuestro estudio fue similar a otras series publicadas que han referido cifras muy próximas al 8%, con-

TABLA 6. Características diferenciales de la epidemiología, evolución y pronóstico de las EVNI causadas por ECN, *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo viridans

Variable	ECN (N = 39)	<i>Staphylococcus aureus</i> (N = 103)	Estreptococos grupo viridans (N = 113)	p ECN frente a <i>Streptococcus aureus</i>	p ECN frente a estreptococos grupo viridans
Número	39	103	113	—	—
Edad media	58,3 ± 15	51,8 ± 17	49,12 ± 18	0,02	0,007
Sexo masculino	27 (69,2)	71 (68,9)	75 (66,3)	1	0,844
Enfermedad concomitante	24 (61,5)	45 (43,6)	36 (31,8)	0,08	0,002
Nosocomial	21 (53,8)	19 (19,4)	1 (0,8)	< 0,001	< 0,001
Complicaciones cardíacas	11 (28,2)	29 (28,1)	21 (18,6)	1	0,255
Embolias	16 (41)	60 (58,3)	46 (40,7)	0,089	1
Insuficiencia renal	21 (53,8)	42 (40,7)	16 (14,2)	0,255	< 0,001
Shock séptico	3 (7,7)	25/103 (24,3)	4 (3,6)	0,032	0,373
Insuficiencia ventricular	23 (58,9)	54 (47,7)	42 (37,1)	0,61	0,02
Cirugía	18 (46,1)	31 (30,1)	53 (46,9)	0,196	1
Mortalidad	9 (23,1)	49 (47,6)	12 (10,6)	0,012	0,062

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

ECN: estafilococos coagulasa negativos; EVNI: endocarditis sobre válvula nativa izquierda.

firmando así su tendencia ascendente en los últimos años<sup>12,16-18</sup>. Por otro lado, el elevado porcentaje de EI de adquisición nosocomial confirma también la tendencia ascendente en este sentido<sup>19-22</sup>, y son los ECN los gérmenes más prevalentes en este grupo, lo que coincide con algunos trabajos en los que representa el 30-40% de los aislamientos<sup>19,22</sup>, mientras que, en cambio, en otras apenas supera el 1%<sup>20</sup>, sin que las razones de esta disparidad estén claras.

Las características epidemiológicas de este estudio descriptivo hablan de una población susceptible con una relación causa-efecto de ida y vuelta: los pacientes, al ser más ancianos y tener, por tanto, más patología de base, requieren con más frecuencia maniobras agresivas, ya sean diagnósticas o terapéuticas, fundamentalmente de origen vascular. Estas maniobras son, precisamente, las que dan lugar a bacteriemias por ECN, causa inicial de la posterior endocarditis.

Al contrario de lo establecido en otras series<sup>10</sup>, hasta en el 50% de los casos el diagnóstico se realizó en las primeras 2 semanas de aparición de los síntomas. Este dato puede deberse no tanto a una presentación florida como a una elevada sospecha diagnóstica, ya que esta entidad, como hemos visto, aparece con frecuencia en pacientes hospitalizados o con un estrecho seguimiento ambulatorio.

Tradicionalmente, se ha considerado la EVNI por ECN una entidad relativamente benigna y de curso subagudo<sup>9,10</sup> si bien recientemente se ha publicado un trabajo en nuestro país en el que se atribuye una elevada mortalidad a la EVNI por ECN que alcanza el 47%<sup>16</sup>. La mortalidad de nuestra serie es menor y similar a la de la mayor serie publicada hasta ahora<sup>12</sup> (el 23,1 frente al 19%) a pesar de que en nuestra serie hubo menos intervenciones quirúrgicas (el 46,2 frente al 54%) y se excluyeron, por sus peculiares características clínicas y pronósticas, los casos de endocarditis derechas. No hemos encontrado diferencias en la presentación clínica ni en los datos de laboratorio de la EVNI causada por ECN y en la causada por otros gérmenes. No obstante, cabe reseñar que al analizar el subgrupo de las EVNI causadas por *S. lugdunensis* respecto a las EVNI causadas por otros ECN, parece haber un comportamiento más agudo y agresivo, como ya se ha postulado en otros trabajos<sup>23</sup>, con mayor tendencia a desarrollar insuficiencia cardíaca y fallo renal, si bien no al-

canza significación estadística por la cortedad de la muestra. El hecho de que en nuestro estudio aquellas EI con clínica inferior a 21 días tuvieran una mayor mortalidad, parece apoyar este hecho.

A diferencia de estos estudios en los que se llega a equiparar los ECN con el *S. aureus* en términos de agresividad y mortalidad, nuestros datos señalan que en la EVNI causada por ECN es menos frecuente el desarrollo de shock séptico y la mortalidad es menor, lo que parece indicar un comportamiento menos agresivo. No obstante, hemos de reconocer que la mortalidad de la EVNI por *S. aureus* de nuestra serie es excesivamente alta comparada con otros estudios multicéntricos<sup>24,25</sup>, lo cual puede ser debido en parte a que es una serie prolongada en el tiempo (cuando no existían tantas evidencias a favor de un tratamiento quirúrgico precoz) y a que, a diferencia de estos estudios, hemos excluido los casos de afectación valvular exclusivamente derecha.

La variabilidad en las pautas antibióticas impide determinar la superioridad de determinadas combinaciones y, de hecho, no encontramos diferencias significativas entre las EVNI producidas por ECN sensibles o resistentes a meticilina en cuanto a la evolución y al pronóstico. La alta incidencia de cepas resistentes a meticilina y la consecuente indicación de fármacos nefrotóxicos, en ocasiones asociados, explican la mayor frecuencia de insuficiencia renal con respecto a las EVNI causadas por otros gérmenes.

Finalmente, es difícil delimitar la mortalidad atribuible a la EVNI por ECN, ya que en muchos casos esta entidad se sobreañade a otra enfermedad de base que, lógicamente, condiciona el pronóstico del paciente.

Podemos concluir, por tanto, que las EVNI por ECN van a seguir aumentando en frecuencia por las características de la población que actualmente atendemos en los hospitales y que dentro de la pléyade de gérmenes causantes de EVNI, los ECN ocuparían un lugar intermedio, situándose su mortalidad entre la producida por *S. aureus* y la producida por los estreptococos del grupo viridans.

#### Addendum 1

El Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares está enmarcado dentro de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infe-

ciosas. Está formado por internistas con especial dedicación a las enfermedades infecciosas y miembros de la sociedad interesados en el estudio de las infecciones cardíacas y vasculares. Los investigadores principales en cada centro son los que figuran como autores del presente artículo.

## Addendum 2

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

## Bibliografía

- Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med*. 1989;110:9-16.
- Weinstein M, Towns M, Quartey S, Mirrett S, Reimer L, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24:584-602.
- Decousser JW, Pina P, Picot F, Delalande C, Pangon B, Courvalin P, et al, and the ColBVH study group. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1213-22.
- Kloos WE, Bannerman TL. Update in clinical significance of coagulase negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:117-40.
- Chrisensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Imm*. 1982;17:318-26.
- Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:5-12.
- Quinn EL, Cox F Jr. *Staphylococcus albus* (epidermidis) endocarditis: Report of sixteen cases seen between 1953 and 1962. *Antimicrob Agents Chemother*. 1963;3:635-42.
- Geraci JE, Hanson KC, Giulani ER. Endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. *Mayo Clinic Proc*. 1968;13:420-34.
- Caputo GM, Archer GL, Calderwood SB, DiNubile MJ, Karchmer AW. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. *Am J Med*. 1987;83:619-25.
- Aguado JM, Fernández ML, Riancho JA, Martín R, Ochoteco A. Endocarditis sobre válvula nativa por estafilococo coagulasa negativo. *Med Clin (Barc)*. 1989;93:93-6.
- Etienne J, Eykyn SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase negative staphylococci: an Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J*. 1990;64:381-4.
- Chu V, Cabell C, Abrutyn E, Corey R, Hoen B, Miró JM, et al, and the international Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Inf Dis*. 2004;39:1527-30.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke endocarditis service. *Am J Med*. 1994;96:200-9.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
- Ben-Mi R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlaud R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: Should the definition be broadened? *Clin Infect Dis*. 2004;38:843-50.
- Revilla A, San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Fernández-Avilés F. Perfil actual de la endocarditis por estafilococo coagulasa negativo en válvulas nativas izquierdas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;58:749-52.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
- Anguita Sánchez M, Torres Calvo F, Castillo Domínguez JC, Delgado Ortega M, Mesa Rubio D, Ruiz Ortiz M, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un periodo de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1168-96.
- Terpening MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med*. 1988;148:1601-3.
- Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gárgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 1996;20:16-23.
- Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart*. 1998;79:442-7.
- Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. *Chest*. 2005;128:772-9.
- Anguera I, del Río A, Miró JM, Martínez-Lacasa X, Marco F, Gumá JR, et al; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart*. 2005;91:e10.
- Miró JM, Anguera I, Cabell H, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al, and the International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: Report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2005;41:507-14.
- Fowler VG, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012-21.