



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Endocarditis sobre válvulas izquierdas por bacilos gran negativos: epidemiología y características clínicas

Mariam Nouredine<sup>a,\*</sup>, Javier de la Torre<sup>a</sup>, Radka Ivanova<sup>b</sup>, Francisco José Martínez<sup>c</sup>, Jose María Lomas<sup>c</sup>, Antonio Plata<sup>d</sup>, Juan Gálvez<sup>e</sup>, Jose María Reguera<sup>d</sup>, Josefa Ruiz<sup>b</sup>, Carmen Hidalgo<sup>f</sup>, Rafael Luque<sup>g</sup>, María Victoria García-López<sup>h</sup> y Arístides de Alarcón<sup>g</sup>, por el Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Unidad de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>b</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>d</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

<sup>e</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>f</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>g</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>h</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2010

Aceptado el 15 de diciembre de 2010

On-line el 22 de febrero de 2011

#### Palabras clave:

Endocarditis infecciosa

Bacilos gram negativos

Epidemiología

### R E S U M E N

**Introducción:** El presente estudio pretende describir las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de las endocarditis infecciosas sobre válvula izquierda por bacilos gram negativos.

**Métodos:** Estudio prospectivo multicéntrico de las endocarditis izquierdas recogidas en la cohorte andaluza para el estudio de las infecciones cardiovasculares en los años 1984-2008.

**Resultados:** De las 961 endocarditis infecciosas, 24 (2,5%) fueron endocarditis por bacilos gram negativos. Los microorganismos causales más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella enterica*. La afectación fue predominantemente sobre válvula nativa (85,7%) y sobre patología valvular conocida (57%). La existencia de enfermedades concomitantes fue mayor (90 vs 39%;  $p=0,05$ ) respecto a otras etiologías, siendo las más frecuentes la diabetes, neoplasias y cirrosis. Existió manipulación previa en el 47,6% de los casos y un 37% cumplían criterios de nosocomialidad. Un 41% desarrolló fracaso renal, un 33% de casos presentó afectación neurológica y un 45% fracaso ventricular izquierdo. En más del 50% de los tratamientos se utilizaron aminoglucósidos en combinación pero ello no implicó mejor evolución ni pronóstico. Cinco casos (21%) requirieron cirugía de recambio valvular, mayormente por disfunción ventricular. Fallecieron 10 pacientes, con una mayor mortalidad comparada con el resto de etiologías (41 vs 35%;  $p=0,05$ ).

**Conclusiones:** La endocarditis por bacilos gram negativos es una entidad poco común, que afecta a pacientes con importantes comorbilidades y con antecedentes de manipulación. Son frecuentes las complicaciones cardíacas, neurológicas y renales, que son responsables de una elevada mortalidad. En el tratamiento la asociación de aminoglucósidos no implicó mejor evolución ni pronóstico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariamnouredine@hotmail.com (M. Nouredine).

◇ En el Anexo 1 se incluye el listado de los investigadores del grupo (SAEI).

## Left-sided endocarditis due to gram-negative bacilli: epidemiology and clinical characteristics

### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Endocarditis  
Gram negative bacilli  
Epidemiology

**Introduction:** The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical characteristics, and outcome of patients with left-side endocarditis caused by gram-negative bacteria.

**Method:** Prospective multicenter study of left-sided infective endocarditis reported in the Andalusian Cohort for the Study of Cardiovascular Infections between 1984 and 2008.

**Results:** Among the 961 endocarditis, 24 (2.5%) were caused by gram-negative bacilli. The most common pathogens were *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella enterica*. Native valves (85.7%) were mainly affected, most of them with previous valve damage (57%). Comorbidity was greater (90% vs 39%;  $P = .05$ ) than in endocarditis due to other microorganism, the most frequent being, diabetes, hepatic cirrhosis and neoplasm. A previous manipulation was found in 47.6% of the cases, and 37% were considered hospital-acquired. Renal failure (41%), central nervous system involvement (33%) and ventricular dysfunction (45%) were the most frequent complications. Five cases (21%) required cardiac surgery, mostly due to ventricular dysfunction. More than 50% of cases were treated with aminoglycosides, but this did not lead to a better outcome or prognosis. Mortality (10 patients) was higher than that reported with other microorganisms (41% vs 35%;  $P = .05$ ).

**Conclusions:** Left-sided endocarditis due to gram-negative bacilli is a rare disease, which affects patients with major morbidities and often with a previous history of hospital manipulations. Cardiac, neurological and renal complications are frequent and associated with a high mortality. The association of aminoglycosides in the antimicrobial treatment did not involve a better outcome or prognosis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) por bacilos gram negativos (EBGNs), excluyendo al grupo HACEK, es una entidad grave pero infrecuente y escasamente comunicada en la literatura, siendo responsable del 1-4% de casos de endocarditis<sup>1,2</sup>. La razón de la escasa relevancia de los bacilos gram-negativos (BGNs) como causa de EI puede estar relacionada con la poca adherencia de estos organismos a las válvulas cardíacas, en comparación con los microorganismos gram positivos causantes de la mayoría de casos<sup>3</sup>. Las descripciones iniciales fueron casos aislados o pequeñas series de casos de un único microorganismo, asociándose posteriormente a la adición a drogas vía parenteral<sup>4-7</sup> y últimamente diversos trabajos la han relacionado con la nosocomialidad<sup>8-10</sup>. Sin embargo, algunos aspectos epidemiológicos, diagnósticos y pronósticos de esta entidad son todavía poco conocidos debido al escaso número de series amplias que incluyan BGNs, así como al corto seguimiento de las mismas. El Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) se constituyó para el estudio e investigación de las EI en el ámbito de Andalucía y los hospitales que lo forman desarrollan su trabajo en un medio muy similar. Presentamos los resultados de una serie amplia de pacientes bien caracterizados con EBGNs que aporta información relevante a la epidemiología, características clínicas y manejo de esta entidad.

## Métodos

### Población

Estudio multicéntrico que estudia las EBGNs a partir de las EI izquierdas recogidas en la cohorte andaluza para el estudio de las infecciones cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Esta cohorte está formada por los casos de 7 hospitales andaluces, 5 de ellos con servicios de Cirugía Cardiovascular y que son referencia para el resto. La población cubierta por estos hospitales se aproxima a las tres millones trescientas mil personas. Los pacientes se incluyeron de manera consecutiva durante el período de enero de 1984 hasta diciembre de 2008 por parte de 1-2 investigadores principales en cada centro que recogían los datos de manera prospectiva en una base de datos común.

### Definiciones

Todos los pacientes eran mayores de 18 años y fueron diagnosticados de EI a partir de los criterios de Duke modificados<sup>11</sup>. Los episodios recogidos después de 1994 fueron evaluados retrospectivamente para su clasificación. Para este estudio se incluyeron todos los casos de EI con afectación de al menos una válvula izquierda por BGNs exceptuando anaerobios, *Brucella* spp. y microorganismos del grupo HACEK (varias especies del grupo *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y *Kingella kingae*). 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. Se excluyeron los casos de afectación valvular exclusivamente derecha y las endocarditis causadas por más de un microorganismo.

Se consideró el origen como «nosocomial» o relacionado con la atención sanitaria en aquellos casos con inicio de síntomas tras 48 horas de ingreso hospitalario o con manipulación en el entorno hospitalario en los 6 meses precedentes al diagnóstico (tratamientos intravenosos, curas de heridas, hemodiálisis y estancias en residencias o centros asistidos)<sup>12,13</sup>. En los pacientes en los que sospeché 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 «comorbilidad» se midió mediante el índice de Charlson<sup>14</sup> ajustado por edad.

Se consideró «endocarditis protésica precoz» a la acaecida en los 12 meses siguientes a la cirugía y «tardía» a partir de esa fecha.

### Evolución y seguimiento

La mayoría de los pacientes (87%) fueron atendidos durante su hospitalización por los investigadores principales de cada centro, y todos los casos fueron revisados por ellos. Tras el alta, los hemocultivos de control se realizaron sistemáticamente a los dos meses para asegurar su definitiva curación microbiológica y el seguimiento clínico se prolongó durante un mínimo de un año para valorar adecuadamente la necesidad de cirugía diferida.

## Indicación de cirugía

La indicación inicial de cirugía fue realizada por el investigador principal que atendía al paciente, siguiendo los criterios universalmente aceptados<sup>6,15</sup>. La decisión final fue consensuada por un equipo multidisciplinar formado por cardiólogos, cirujanos cardiovasculares e intensivistas. Cinco de los hospitales disponían de cirugía cardíaca y otros dos derivaban a los pacientes a otros pertenecientes al grupo, cuando el investigador principal preveía la necesidad de ella.

## Análisis estadístico

Análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión en variables continuas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. Se han comparado las características demográficas, clínicas y evolutivas de las EI por BGNs con el resto de etiologías y específicamente con las de los 4 microorganismos más frecuentes (E4G): *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus* spp. y *Estafilococos* coagulasa negativos. Para mejor apreciar las diferencias evolutivas en el tiempo hemos dividido también la serie en dos períodos temporales: 1984-2000 y 2001-2008. Para las variables continuas se utilizó el test de la *t* de Student (previo análisis de la normalidad, con el test de Kolmogorov-Smirnov) y en caso de no verificarse la normalidad de la distribución, se aplicó el test de la U de Mann-Whitney. En cuanto a las variables categóricas se usó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher, en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

De las 961 EI recogidas, 24 fueron causadas por BGNs, lo que supone el 2,5%, siendo catalogadas como definitivas todas excepto una, que era posible (1 criterio mayor y 2 menores). La *tabla 1* muestra las principales etiologías de la serie. Al analizar la distribución de las EI por BGNs por años encontramos una incidencia de 1,56% (6/383) en el período comprendido entre 1984-1999 y de 3,11%

**Tabla 1**

Etiología microbiana de la serie de 961 endocarditis izquierdas.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i>	199	20,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	187	19,5
Estafilococos coagulasa negativos	135	14,0
<i>Enterococcus</i> spp.	113	11,8
<i>Streptococcus bovis</i>	37	3,9
Otros estreptococos	29	3,0
Bacilos gram negativos	24	2,5
Polimicrobiana	24	2,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	22	2,3
<i>Coxiella burnetii</i>	20	2,1
Grupo HACEK	13	1,4
<i>Brucella</i> spp.	12	1,2
Hongos	12	1,2
Otros gérmenes	32	3,3
No filiado	102	10,6
Total	961	100,0

(18/578) en el período entre 2000-2008. Entre los BGNs, el patógeno más frecuentemente encontrado fue *Escherichia coli* (*E. coli*) en 6 casos (25%), *Pseudomonas aeruginosa* en 4, *Salmonella enterica* en tres, *Proteus mirabilis* en dos, *Klebsiella pneumoniae* en dos y hubo un caso de *Enterobacter cloacae*, *Hafnia alvei*, *Serratia fonticola*, *Acinetobacter lwoffii*, *Morganella morganii* y *Burkholderia cepacia*. La *tabla 2* compara las características demográficas y clínicas de la EBGNs frente a los 4 microorganismos Gram positivos más frecuentes. La edad media fue significativamente superior en las EBGNs respecto a otras endocarditis ( $63 \pm 16,3$ ), particularmente con *S. aureus*, con una edad media de  $53 \pm 18$  años ( $p = 0,08$ ) y con *Streptococcus* del grupo *viridans* ( $52 \pm 17$ ,  $p = 0,01$ ). No se encontraron diferencias entre géneros. La afectación fue predominantemente sobre válvula nativa (85,7%); y en un 57% existía patología valvular conocida (en su mayor parte de causa reumática, 33%), siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada (47%).

Existió un significativo predominio de comorbilidades en los casos de EBGNs (87%) respecto al resto de endocarditis (63%,  $p = 0,01$ ). Entre las comorbilidades destacan: la diabetes mellitus en 10 casos (41%), cardiopatía no valvular (mayoritariamente

**Tabla 2**  
Características demográficas y clínicas de la endocarditis por bacilos gram negativos vs endocarditis por los 4 microorganismos gram positivos predominantes (*Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp y *Estafilococos* coagulasa negativos).

	EBGNs (n = 24)	Staph A (n = 187)	p	Strep V (n = 199)	p	SCoN (n = 135)	p	Enter (n = 113)	p
Edad (años $\pm$ DE)	63 $\pm$ 16	53 $\pm$ 18	0,008	52 $\pm$ 17	0,01	60 $\pm$ 13	0,12	62 $\pm$ 14	0,36
Sexo (% varones)	12 (50)	130 (69)	0,06	134 (67%)	0,11	86 (63)	0,25	81 (71)	0,05
Tipo de EI (%)									
Nativa	20 (83)	159 (85)	0,76	168 (84)	0,64	60 (44)	0,002	84 (74)	0,58
Protésica precoz	1 (4)	12 (6)		3 (1)		41 (30)		11 (9)	
Protésica tardía	3 (12)	16 (8)		28 (14)		34 (25)		18 (16)	
Válvula afectada (%)									
Mitral	12 (50)	96 (51)	0,77	83 (41)	0,73	48 (35)	0,23	40 (35)	0,38
Aórtica	9 (37)	59 (31)		85 (42)		76 (56)		58 (51)	
Mitral + aórtica	2 (8)	6 (3)		23 (11)		7 (5)		9 (8)	
Mitral + aórtica + tricúspide	1 (4)	2 (1)		1 (0,5)		0		1 (0,8)	
Enfermedad valvular predisponente (%)									
No	10 (41)	83 (44)	0,28	38 (19)	0,03	33 (24)	0,35	25 (22)	0,16
Reumática	8 (33)	38 (20)		63 (31)		52 (38)		36 (32)	
Esclerosis valvular degeneración mixoide	3 (12)	16 (8)		29 (14)		26 (19)		27 (24)	
Congénita (bicúspide + /CIV)	1 (4)	12 (6)		21 (11)		10 (7)		9 (8)	
CIA/CIV aislada	1 (4)	11 (6)		18 (10)		5 (4)		3 (3)	
CIA/CIV aislada	1 (4)	7 (4)		16 (8)		3 (2)		4 (3)	
Índice de Charlson (puntuación $\pm$ DE)	4,0 $\pm$ 2,8	2,4 $\pm$ 2,5	0,22	1,7 $\pm$ 2,2	0,001	2,9 $\pm$ 2,5	0,25	3,1 $\pm$ 2,32	0,10
Índice de Charlson $\geq$ 5 (%)	8 (37)	36 (19)	0,06	25 (12)	0,004	38 (28)	0,34	36 (31)	0,63
Enfermedad concomitante (%)	20 (87)	112 (65)	0,05	96 (48)	0,2	92 (68)	0,08	86 (76)	0,28
Nosocomialidad (%)	7 (29)	39 (22)	0,47	5 (2)	0,03	40 (29)	0,05	27 (24)	0,42

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DE: desviación estándar; EBGNs: endocarditis por bacilos gram negativos; EI: endocarditis infecciosa; Enter: *Enterococcus* spp.; SCoN: *Estafilococos* coagulasa negativos; Staph A: *Staphylococcus aureus*; Strep V: *Streptococcus* del grupo *viridans*.

**Tabla 3**

Complicaciones mayores y evolución de la endocarditis por bacilos gram negativos vs endocarditis por los 4 microorganismos gram positivos predominantes (*Streptococcus* del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. y Estafilococos coagulasa negativos).

	EBGNs (n = 24)	Staph A (n = 187)	p	Strep V (n = 199)	p	SCoN (n = 135)	p	Enter (113)	p
<i>Embolia</i> (%)	12 (50)	107 (57)	0,52	69 (34)	0,17	40 (29)	0,61	36 (32)	0,10
SNC	6 (25)	56 (30)	1,0	30 (15)	0,01	22 (16)	1,0	22 (19)	
Pulmonar	1 (4)	5 (2)	0,47	1 (0)	0,02	1 (0)	0,77	0 (0)	
Otros	4 (17)	46 (24)	0,51	38 (18)	0,5	17 (12)	0,17	14 (12)	
<i>Fracaso renal</i> (%)	10 (41)	80 (42)	0,39	33 (16)	0,02	55 (40)	0,031	43 (38)	0,81
<i>Shock séptico</i> (%)	5 (20)	54 (29)	0,61	12 (6)	0,01	23 (17)	0,59	12 (10)	0,18
FVI (%)	11 (46)	101 (54)		74 (37)		84 (62)		50 (44)	1,0
Cirugía (%)	5 (20)	62 (33)		95 (47)		67 (49)		46 (40)	0,16
<i>Evolución</i> (%)									
Exitus intrahospitalario	10 (41)	95 (50)		21 (10)		59 (43)		32 (28)	0,31
Curación	14 (58)	91 (48)		174 (87)		71 (52)		77 (68)	
Recidiva	0 (0)	1 (0)		4 (2)		5 (3)		4 (3)	

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

EBGNs: endocarditis por bacilos gram negativos; Enter: *Enterococcus* spp.; FVI: fracaso ventricular izquierdo; SCoN: Estafilococos coagulasa negativos; SNC: sistema nervioso central; Staph A: *Staphylococcus aureus*; Strep V: *Streptococcus* del grupo *viridans*.

cardiopatía isquémica) en 7 casos (32%), enfermedad neoplásica en 6 casos (25%), cirrosis hepática en tres casos (12%) y patología renal en tres casos (ninguno con insuficiencia renal relevante): un caso de tumor vesical, otro de hidronefrosis y un tercero con pielonefritis infecciosa. En 8 casos (33%) hubo más de una patología presente. Ningún paciente era adicto a drogas por vía parenteral. En la mitad de los casos existió manipulación previa siendo las más frecuentes la vascular (catéter venoso central) con 7 casos (29%) y digestiva con dos. Existió además foco séptico sin manipulación en 4 pacientes, dos urinarios (ambos pielonefritis) y dos cutáneos (ambos infecciones de piel). Un 37% de los casos cumplían criterios de origen nosocomial (7 casos tras manipulación vascular y dos tras cirugía reciente). No hubo diferencias en la sintomatología presente en el momento del diagnóstico respecto a otras etiologías, siendo la mediana desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico de 9 días (rango: 1-60).

En todos los casos los hemocultivos resultaron positivos y también en todos se realizó al menos una ecocardiografía. En 14 casos (58%) el estudio fue exclusivamente transtorácico (ETT), en tres (12%) fue exclusivamente transesofágico y en 7 (29%) se realizaron ambas modalidades consecutivamente. En todos los casos fue la primera ecografía la que aportó el diagnóstico, visualizándose como hallazgo dominante la existencia únicamente de vegetaciones en 19 casos (79%), vegetaciones junto a otras alteraciones (disfunción valvular, absceso, etc.) en tres casos (12%) y disfunción valvular grave sin clara vegetación en dos casos (8%). El tamaño de las vegetaciones fue inferior a 1 cm en un tercio de los casos y solo superaba los 2 cm en dos casos. Se constató en 5 casos (20%) disfunción valvular y en dos casos (8%) abscesos perivalvulares que correspondían a válvulas protésicas. La mediana de tiempo de tratamiento antibiótico que recibieron los 24 pacientes fue de 30 días (Rango intercuartil [RIQ]: 28-42). Seis pacientes (25%) recibieron monoterapia: 5 con beta-lactámicos, fundamentalmente cefalosporinas de 3ª generación y uno con ciprofloxacino, de ellos fallecieron tres (50%); 13 pacientes (54%) combinaciones de beta-lactámicos y aminoglucósidos (fundamentalmente cefalosporinas de 3ª generación e imipenem con tobramicina o gentamicina) y en otros 5 pacientes (20%) se utilizaron otras asociaciones (combinación de beta-lactámicos y ciprofloxacino). La mediana de uso de aminoglucósidos fue de 9 días, y su utilización no implicó mejor evolución ni pronóstico (5 muertes en 13 pacientes con aminoglucósidos y 5 en 11 sin aminoglucósidos), ni tampoco un aumento en la toxicidad renal (4 pacientes con deterioro de función renal en los 13 tratados con aminoglucósidos y tres en los 11 sin aminoglucósidos).

El número de pacientes que presentó algún tipo de complicación fue de 22 (91%) y entre ellas destacan el fracaso renal en 10 casos (41%) fundamentalmente asociado a sepsis con deterioro prerrenal

oligúrico y necrosis tubular aguda, y en 8 casos (33%) hubo afectación del sistema nervioso central (manifestaciones embólicas en 6). Presentaron fracaso ventricular izquierdo 11 pacientes (45%), y en 7 de ellos se necesitó el uso de aminas, o ventilación mecánica. La cirugía de recambio valvular se indicó durante el primer ingreso en 9 pacientes, pero solo se realizó en 5 (20%), 4 de ellos por disfunción ventricular y en otro por sepsis no controlable. En los otros 4 casos, a pesar de tener indicación (3 con fracaso ventricular refractario y uno con absceso valvular), la cirugía no se realizó por considerarse la situación clínica del paciente irreversible. La mortalidad intrahospitalaria fue del 41% (10 de 24 pacientes, 7 en válvulas nativas y 3 en protésicas). Las causas principales de mortalidad fueron el fracaso ventricular izquierdo (4 pacientes) y la sepsis (4 pacientes). No hubo diferencias entre los 19 pacientes que se trataron exclusivamente con antibióticos (7 fallecimientos, el 36%) vs los 5 que se sometieron a cirugía (3 fallecimientos, el 60%;  $p=0,35$ ). Los pacientes que murieron tras la cirugía lo hicieron por complicaciones sépticas postoperatorias inmediatas en dos casos (un caso por fenómenos embólicos múltiples y otro por sepsis sin causa filiada) y el tercero por fracaso ventricular mantenido, mientras que los 7 pacientes que no se intervinieron fallecieron de fracaso ventricular (tres casos), sepsis (dos casos), disección coronaria (un caso) y hemorragia digestiva masiva (un caso). La mediana de estancia fue de 37 días (RIQ 18-56). Al analizar por microorganismos específicos no hubo diferencias clínicas ni evolutivas ni en mortalidad. La tabla 3 muestra las complicaciones mayores y evolución de la EBGNs comparados con los otros 4 microorganismos más frecuentes y en la tabla 4 se muestran las principales características a lo largo del tiempo.

## Discusión

La EBGNs ha sido poco descrita, existiendo escasas series comunicadas en la literatura y aceptándose que son causantes del 1,3 al 4,8% de casos de EI<sup>1</sup>. La incidencia en nuestra serie es del 2,5%, con un claro incremento en los últimos años, en línea con lo comunicado en la literatura<sup>2,10</sup>. Un 13% presentaba afectación protésica, coincidiendo con otros estudios en los que la incidencia oscila entre un 7-17%<sup>16,17</sup>, si bien en series recientes<sup>10,18</sup> esta cifra asciende hasta el 59%, de manera que si se analizan en nuestro estudio los últimos 5 años, nuestra incidencia en válvulas protésicas también aumenta hasta el 30% (4 casos). Ello podría estar en relación con varios factores: por un lado el incremento en el número de prótesis valvulares, la mejora de las técnicas diagnósticas o la edad encontrada en nuestra serie, donde 17 de los 24 pacientes eran mayores de 65 años, con frecuente comorbilidad y necesidad de manipulaciones, tanto uri-

**Tabla 4**  
Principales características de la endocarditis por bacilos gram negativos y su evolución en el tiempo comparando 2 períodos.

	EBGNs1984-2008(n=24)	EBGNs1984-2000(n=7)	EBGNs 2000-2008(n=17)	p
Edad (años ± DE)	63 ± 16	61 ± 19	65 ± 15	0,45
Sexo (% varones)	12 (50)	4 (57)	8 (47)	0,65
Tipo de EI (%)				
Nativa	20 (83)	7 (100)	13 (76)	0,37
Protésica precoz	1 (4)	0	1 (6)	
Protésica tardía	3 (12)	0	3 (17)	
Válvula afectada (%)				
Mitrál	12 (50)	3 (42)	9 (52)	0,50
Aórtica	9 (37)	4 (57)	5 (29)	
Variadas	3 (12)	0	3 (17)	
Enfermedad valvular predisponente (%)				
No	10 (41)	2 (28)	8 (47)	0,55
Reumática	8 (33)	3 (42)	5 (29)	
Índice de Charlson ≥ 5 (%)	8 (37)	1 (14)	7 (41)	0,14
Enfermedad concomitante (%)	20 (87)	6 (85)	14 (89)	0,31
Nosocomialidad (%)	7 (29)	1 (14)	6 (35)	0,14
Fracaso renal (%)	10 (41)	2 (28)	8 (47)	0,35
Shock séptico (%)	5 (20)	1 (14)	4 (23)	0,53
Cirugía al ingreso (%)	5 (20)	1 (14)	4 (23)	0,53
Mortalidad intrahospitalaria	10 (41)	3 (42)	7 (41)	0,64

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

DE: desviación estándar; EBGNs: endocarditis por bacilos gram negativos; EI: endocarditis infecciosa.

narria como digestiva. La edad media de 63 años es similar a las series más recientes<sup>10</sup>, y mayor que en estudios anteriores a 1980 en los que se situaba en torno a la 4ª década, debido a que en esa época era una entidad fundamentalmente asociada a la drogadicción parenteral. Tras el generalizado descenso de las inyecciones intravenosas como vehículo de la droga, el número creciente de EI por BGNs se ha asociado a otros factores como la cirugía de recambio valvular, el tratamiento inmunosupresor, la cirrosis hepática y también a una mayor precisión diagnóstica gracias las mejoras en el laboratorio<sup>9,18-20</sup>. En nuestra serie no había ningún adicto a drogas por vía parenteral y los pacientes con EBGNs presentaban comorbilidades en prácticamente el 90% de casos, con un índice de Charlson significativamente más elevado que en otras etiologías. Del mismo modo, es relevante la existencia de manipulación en casi la mitad de los casos, fundamentalmente en relación con el uso de catéteres endovasculares (fundamentalmente catéter venoso central), sondas urinarias o manipulación del tracto digestivo, tal como ha sido descrito en series recientes<sup>2,10,21</sup>. En un estudio publicado en 2006, que recoge 36 casos de endocarditis por *E. coli*, se describía el tracto urinario como la puerta de entrada más frecuente, con predominio en mujeres de edad avanzada y planteando los autores la necesidad de estudio ecocardiográfico en pacientes mayores con bacteriemia por *E. coli*<sup>22</sup>. En nuestra serie, el bacilo más frecuente, sobre todo en mujeres, fue *E. coli*, si bien no encontramos con frecuencia un antecedente de puerta de entrada urinaria, siendo los orígenes predominantes el vascular y el digestivo bien por manipulación, bien por patología abdominal asociada.

La presentación clínica de la EBGNs se caracterizó por la frecuencia y gravedad de las complicaciones, con un porcentaje de fracaso cardíaco superior al 50% y una alta tasa de fenómenos embólicos (50%). Si bien las complicaciones neurológicas son similares a lo recogido en la literatura<sup>17,21</sup>, la incidencia de fracaso ventricular izquierdo, que en buena medida motivó la cirugía, es más elevada en nuestra serie. Por ello pensamos, que ante pacientes con EI por BGNs se debe estar vigilante ante la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca con eventual necesidad de cirugía. Igualmente encontramos una elevada incidencia de fracaso renal, que supera el 40%, y que está escasamente comunicada en la literatura. La razón, al menos en parte, podría ser que en la base de datos de nuestra cohorte se recogen sistemáticamente los valores de función renal a lo largo de la evolución.

Existe controversia en relación al tratamiento de las EBGNs, debido a la carencia de estudios controlados. Generalmente se acepta que debe basarse en beta-lactámicos asociados a altas dosis de aminoglucósidos<sup>1,2,10,23</sup>, aunque muchos de estos trabajos versan fundamentalmente sobre aquellas EI producidas por *Pseudomonas* spp., que no es la etiología más frecuente en pacientes sin drogadicción. La asociación de aminoglucósidos no mejoró el pronóstico en esta serie al igual que sucedió en el reciente trabajo de Morphet<sup>10</sup>, y por ello pensamos, que no deben asociarse aminoglucósidos sistemáticamente ante toda EI por BGNs, si bien son necesarios nuevos estudios para aclarar este tema. El papel de la cirugía en la EI por BGNs es discutido, siendo esta etiología una indicación quirúrgica de entrada según varios autores<sup>4,23</sup>. En nuestra serie 9 pacientes tenían indicación de tratamiento quirúrgico (37%), pero solo se realizó en 5 (21%) debido al rápido deterioro de los pacientes, que hizo desestimar la cirugía. Ello concuerda con los datos de las series más recientes<sup>10,17,21</sup> en los que la frecuencia de casos intervenidos ha ido incrementándose hasta situarse en torno al 50%. La mortalidad es elevada, alrededor del 40% en nuestra serie, y supone la tercera etiología con mayor mortalidad en esta cohorte tras los hongos (90%) y *S. aureus* meticilin-resistente (72,7%) (datos no comunicados). Si bien en la literatura se describían cifras superiores al 50% de mortalidad<sup>4,18</sup>, en los últimos años ésta ha disminuido a cifras alrededor del 25%, habiéndose sugerido como una de las causas probables la disponibilidad de antibióticos más efectivos<sup>2,10,18</sup>. La elevada mortalidad de nuestra serie pensamos que es atribuible a la agresividad de la infección y a las características epidemiológicas de la población estudiada, que dotada de un alto índice de comorbilidad, no hizo posible la cirugía en un alto porcentaje de casos y que además conllevó una elevada mortalidad tras ésta. Otra razón es que en la mayoría de las series de la literatura se incluyen también las endocarditis derechas, que habitualmente tienen un comportamiento menos agresivo y mejor pronóstico y que han sido excluidas de esta serie.

Este es un estudio de seguimiento prospectivo que presenta una serie de limitaciones. Primero, se trata de un estudio de cohortes y no tiene la misma validez que los ensayos clínicos a la hora de evaluar un tratamiento, pero quizás es la única manera de observar sus efectos en entidades clínicas infrecuentes, tal como la que nos ocupa. En segundo lugar, el amplio período de reclutamiento de casos para el estudio conlleva que muchos de los tratamientos uti-

lizados en los primeros años no sean actuales hoy día. Sin embargo, tanto el importante número de casos como su largo seguimiento prospectivo, hacen que las conclusiones obtenidas sean relevantes y nos permitan caracterizar su evolución en el tiempo. El mantenimiento de esta cohorte nos permitirá en futuros estudios la confirmación del papel de la edad, comorbilidades y relación con la atención sanitaria como los ejes epidemiológicos de la EI por BGNs, así como el papel de los aminoglucósidos y nuevos antibióticos y la cirugía en su tratamiento.

### Conclusiones

La EBGNs es una entidad poco frecuente, que actualmente ya no se asocia a la adicción a drogas por vía parenteral, sino que afecta mayoritariamente a pacientes de edad avanzada. Incide aún hoy mayoritariamente sobre válvulas nativas, pero existe una tendencia creciente a presentarse en válvulas protésicas. Destacan en los pacientes con esta entidad tres características epidemiológicas: 1) existe una presencia significativa de comorbilidad frente a pacientes con EI causadas por otros microorganismos (hasta casi un 90% de casos), fundamentalmente diabetes, neoplasia y cirrosis; 2) frecuente antecedente de manipulación (hasta en el 50% de casos), sobre todo el uso de catéteres endovasculares, así como la manipulación del tracto urinario y digestivo, y 3) hasta un 37% de los casos cumplían criterios de adquisición nosocomial. Un importante porcentaje de pacientes (91%) presenta complicaciones, destacando el fracaso renal y las complicaciones neurológicas (sobre todo embolias cerebrales) y cardíacas (fracaso ventricular). Un 50% de los tratamientos asoció aminoglucósidos, pero ello no implicó mejor evolución ni pronóstico. La mortalidad fue superior al 40% y no mejoró sustancialmente en los casos tratados precozmente con cirugía cardíaca, siendo difícil establecer recomendaciones acerca del momento y papel de la cirugía en esta entidad.

### Financiación

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

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo 1.

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

### Bibliografía

- Fowler Jr VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell GL, editor. *Principles and practice of infectious disease*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.975–1022.
- Reyes MP, Reyes KC. Gram-negative endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:267–74.
- Gould K, Ramírez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest*. 1975;56:1364.
- Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, Reyes MP. Characteristics of leftsided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis*. 1990;12:693–702.
- Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med*. 1976;84:29–35.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison AE, 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;111:394–434.
- Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis*. 1986;8:374–96.
- Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ, Austen WC, Swartz MN. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of 38 cases. *Circulation*. 1973;48:365–77.
- Geraci JE, Wilson WR. Symposium on infective endocarditis. III. Endocarditis due to gram-negative bacteria. Report of 56 cases. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:145–8.
- Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147:829–35.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–8.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791–7.
- Ben-Ami 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.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–83.
- Hortskotte D, Follath F, Gutschik E, Legyel M, Oto A, Pavie A, et al. 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;25:267–76.
- Watanakunakorn C. Prosthetic valve infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1979;22:181–90.
- Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. *Ann Intern Med*. 1993;119:560–7.
- Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. *E. coli* endocarditis: seven new cases in adults and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:537–41.
- Carruthers M. Endocarditis due to enteric bacilli other than Salmonellae: Case reports and literature review. *Am J Med Sci*. 1977;273:203.
- Snyder N, Atterbury CE, Correia JP, Conn HO. Increased occurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. *Gastroenterology*. 1977;73:1107–13.
- Cohen PS, Maguire JH, Weinstein L. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria: a review of the literature, 1945–1977. *Prog Cardiovasc Dis*. 1980;22:205–42.
- Micol R, Lortholary O, Jauregui F, Bonacorsa S, Bingen E, Lefort A, et al. *Escherichia coli* native valve endocarditis. *Clin microbial infect*. 2006;12:401–3.
- Wieland M, Lederman MM, Kline-King C, Keys TF, Lerner PI, Bass SN, et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:180–9.