



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Estado actual de la endocarditis infecciosa: nuevas poblaciones de riesgo, nuevos retos diagnósticos y terapéuticos



Current status of infectious endocarditis: New populations at risk, new diagnostic and therapeutic challenges

Nuria Fernández-Hidalgo* y Benito Almirante

Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección poco frecuente y grave cuya epidemiología se halla en continua evolución. Hace aproximadamente una década tomamos consciencia de que un alto porcentaje de las EI son consecuencia de un contacto estrecho con el sistema sanitario¹. Sin embargo, lejos de disminuir la incidencia con acciones preventivas, han aparecido nuevas formas de infecciones endovasculares, como por ejemplo la EI sobre válvulas aórticas implantadas percutáneamente (TAVI). La creciente complejidad de las intervenciones médicas, así como la mayor fragilidad de los pacientes, hace que no pueda desaparecer una alerta permanente ante el riesgo de infección.

En este número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, el estudio de Mesa del Castillo-Payá et al. compara las características clínicas y evolutivas de pacientes con EI en los que coexiste o no el diagnóstico de una neoplasia². Si bien se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en un único centro, los resultados son similares a los de otro estudio publicado recientemente, prospectivo y múlticéntrico, realizado con el mismo objetivo³. En comparación con el resto de la serie, los pacientes neoplásicos tuvieron más infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, adquirieron la infección con más frecuencia en relación con la atención sanitaria (en especial en relación con el uso de catéteres vasculares), fueron intervenidos quirúrgicamente con menos frecuencia y tuvieron una mayor mortalidad hospitalaria.

Los pacientes oncológicos presentan un doble riesgo de EI; por un lado, son sometidos frecuentemente a maniobras invasivas, y por otro, la misma enfermedad neoplásica puede actuar como puerta de entrada de la infección. Por ello, hay que insistir en la necesidad de buscar sistemáticamente el foco de origen ante cualquier episodio de EI. No solo se puede evitar una eventual nueva endocarditis, sino que se puede llegar al diagnóstico de una neoplasia potencialmente curable. En este sentido, recientemente se

ha relacionado la EI enterocócica con la presencia de adenomas colorrectales⁴. Teniendo en cuenta que *Enterococcus* spp. representa el tercer grupo de microorganismos que con mayor frecuencia causa la EI y que la edad media de los pacientes con esta infección ha aumentado significativamente en las últimas décadas, merece la pena prestar atención a este dato.

En el presente estudio, los pacientes oncológicos fueron sometidos a cirugía valvular con menos frecuencia². Lamentablemente, los autores no estratificaron la cirugía y la mortalidad en función del grado de extensión de la neoplasia ni del estado funcional de los pacientes, lo que podría ayudar a tomar decisiones terapéuticas. En todo caso, es evidente que la heterogeneidad de los pacientes con EI obliga a tomar decisiones totalmente individualizadas.

Un nuevo grupo de pacientes con riesgo de endocarditis es el de los portadores de TAVI. Por lo general, son personas de edad avanzada (mediana de 80 años) en las que predominan las infecciones enterocócicas y estafilocócicas⁵. Con la información disponible hasta el momento, parece que la incidencia de EI en las personas portadoras de TAVI podría ser similar a la de las personas con válvulas protésicas convencionales. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de esta población permitirá confirmar este hecho, así como identificar las características diferenciales de estos pacientes y de los materiales utilizados para las válvulas, puesto que algunos tipos de válvulas han demostrado estar relacionados con una mayor incidencia de EI.

En 2015 se publicó el primer brote de endocarditis protésica por *Mycobacterium chimaera*⁶. Esta micobacteria coloniza las unidades de calor-frío que se utilizan durante la circulación extracorpórea y aerosoliza el quirófano, desde donde precipita al campo quirúrgico, produciendo endocarditis y/o infecciones diseminadas, que pueden ser similares o incluso ser diagnosticadas de sarcoidosis, con una mortalidad reportada del 50%. Aunque se ha demostrado una colonización amplia de estas unidades de calor-frío en todo el mundo, afortunadamente la incidencia de esta infección es baja, por lo que se cree que múltiples circunstancias deben concurrir para que finalmente los pacientes sean afectados. Las medidas adoptadas han sido la sustitución de las unidades de calor-frío colonizadas y la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nufernan@gmail.com (N. Fernández-Hidalgo).

realización de controles microbiológicos periódicos sistemáticos. Sin embargo, es posible que aparezcan nuevos episodios, ya que el periodo de latencia de la infección puede llegar a los 5 años.

A medida que aumenta la supervivencia de los pacientes con cardiopatías congénitas, también aumenta el riesgo de EI en estos, siendo claramente superior al de la población general⁷. En este grupo de enfermos, los 2 microorganismos más frecuentemente involucrados son los estreptococos orales del grupo *viridans* (pacientes jóvenes que con frecuencia presentan enfermedad periodontal) y los estafilococos negativos para la coagulasa (asociados a la presencia de material protésico)⁸. Por lo tanto, mejorar la salud bucodental debería ser una prioridad en este grupo de pacientes, especialmente antes de plantear cualquier tipo de cirugía reconstructiva. Sin embargo, al igual que sucede con la prevención en general de la EI en el momento actual, resulta muy difícil disminuir su incidencia en cualquier tipo de población de riesgo de la infección. Por ello, se tendría que mejorar su diagnóstico precoz en grupos de riesgo conocido como los que se han mencionado. En general, estos pacientes tienen un contacto estrecho con unidades especializadas, por lo que no debería ser complicado realizar acciones educativas encaminadas a identificar signos de alarma y contactar de forma precoz en caso de necesidad.

Un elevado porcentaje de pacientes con EI presentan algún tipo de embolia periférica sintomática⁹. Las que pueden tener un mayor impacto sobre el pronóstico de la EI son las que ocurren sobre el sistema nervioso central, ya que conllevan una gran morbimortalidad y condicionan el momento de la cirugía de sustitución o de reparación valvular (si esta estuviera indicada), debido al riesgo de sangrado cerebral, en los casos de lesiones inicialmente isquémicas, o del incremento de la hemorragia intracraneal, en relación con la necesidad de utilizar una circulación extracorpórea para realizar el acto operatorio¹⁰. De forma similar, el riesgo de sangrado contraíndica la fibrinólisis en los pacientes con ictus isquémicos por embolias secundarias al desprendimiento de fragmentos de vegetaciones, por lo que la trombectomía mecánica podría constituir, en centros donde haya disponibilidad y experiencia amplia en la técnica, una buena opción terapéutica para mejorar el pronóstico vital y funcional de estos pacientes¹¹.

La complejidad anatómica de los pacientes en riesgo de EI, bien sea por la presencia de material protésico (dispositivos intracardiacos, válvulas, tubos, parches), bien por variaciones anatómicas en el caso de cardiopatías congénitas no reparadas, limita la capacidad diagnóstica del ecocardiograma, cuyos hallazgos constituyen hasta la fecha uno de los 2 criterios mayores de la EI¹². Recientemente, otras pruebas de imagen como la PET-TC (especialmente la PET-angio-TC) han demostrado mejorar la capacidad diagnóstica de los criterios clásicos de Duke en pacientes con material protésico en diversas circunstancias, reduciendo al mínimo los casos considerados como endocarditis posible^{13,14}. Ello permite descartar o confirmar de forma precoz la infección, con el indudable beneficio clínico para el paciente y económico para el sistema sanitario. Además, esta técnica permite detectar embolias sépticas secundarias (consideradas un criterio menor de EI), así como neoplasias (en muchas ocasiones en fase incipiente), que pueden ser la propia puerta de entrada de la EI. Sin embargo, aunque la PET-TC ha sido considerada por la Sociedad Europea de Cardiología como un nuevo criterio mayor de EI¹⁵, no es todavía accesible en todos los centros, no se realiza de la misma forma en los diferentes hospitales ni las imágenes tienen la misma calidad, y como toda nueva técnica, se necesita una fase de aprendizaje de los profesionales responsables de su realización.

Los retos terapéuticos de la EI son múltiples y abarcan tanto aspectos de la terapéutica antibiótica como de las indicaciones y técnicas quirúrgicas para su curación definitiva. Desde el punto de vista del tratamiento antimicrobiano, la práctica total ausencia de estudios aleatorizados dificulta la recomendación de pautas

estándar, hecho que es especialmente relevante en el caso de las EI causadas por *S. aureus*. Pese a que en la actualidad es el microorganismo que más frecuentemente causa EI, no está establecido cuál es el mejor (más efectivo y menos tóxico) tratamiento antibiótico y la mortalidad hospitalaria sigue siendo elevada¹⁶. En la actualidad, las guías terapéuticas ofrecen múltiples opciones para la endocarditis estafilocócica, todas ellas con un bajo nivel de evidencia científica^{15,17,18}. En este sentido, algunos autores han abogado por cambiar el punto de vista: abandonar una posición de consenso que puede ser difícil de alcanzar y, en su lugar, describir las distintas pautas antibióticas utilizadas en centros de referencia, mostrando que la mortalidad no depende del seguimiento o no de estas guías, sino que probablemente estaría relacionada con la existencia de equipos multidisciplinares para el manejo de esta compleja entidad^{19,20}. En todo caso, es necesaria la realización de estudios comparativos bien diseñados, en especial tras la comercialización de nuevos antibióticos como ceftarolina, una potente cefalosporina con acción frente a *S. aureus* (con independencia de su sensibilidad a la metilicina) e indicada en terapias de rescate generalmente asociada a otros antibióticos activos frente a este microorganismo²¹, y dalbavancina, un lipoglucopeptido de vida media muy extensa que permite su administración eficaz en una dosis única semanal o incluso quincenal, que permitiría facilitar la finalización del tratamiento antibiótico de forma ambulatoria en algunas circunstancias²².

En el caso especial de las EI causadas por *M. chimaera*, el hecho de que todas las infecciones estén causadas por la misma cepa hace que, *a priori*, pueda ser más fácil establecer una combinación antibiótica efectiva. Sin embargo, la baja prevalencia y la gravedad de la entidad hacen que sea imprescindible y urgente poner en marcha una colaboración internacional para determinar la mejor terapéutica antimicrobiana.

Otro reto del tratamiento antibiótico es establecer su duración óptima, ya que el estándar de 2-6 semanas es únicamente aplicable a las endocarditis «clásicas» sobre válvula nativa o protésica. En el momento en que nos enfrentamos a pacientes que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente y/o pacientes con infecciones sobre dispositivos colocados sobre la arteria aorta y anexos a las prótesis valvulares (por poner solamente algunos ejemplos), la duración del tratamiento antibiótico no queda bien establecida en las guías. En estos casos, los pacientes siguen pautas en función de la experiencia del centro donde se realiza su seguimiento, situación que puede diferir enormemente entre hospitales. En este contexto, las nuevas técnicas de imagen (angio-TC, PET-TC) podrían tener algún papel en el establecimiento de la duración del tratamiento antimicrobiano de forma individualizada.

En el otro extremo se encuentra la posibilidad de acabar el tratamiento antibiótico por vía oral. Si bien esta estrategia terapéutica es habitual en algunos centros, su práctica no está plenamente estandarizada. En este sentido, el estudio POET, cuyo diseño fue publicado en 2013, hipotetiza que el tratamiento antibiótico oral puede ser una estrategia eficaz y segura en el caso de EI sobre válvulas izquierdas²³. En espera de sus resultados, existe ya alguna evidencia de la posibilidad de tratar por vía oral EI estafilocócicas en pacientes seleccionados²⁴.

Un aspecto fundamental, recurrente y no resuelto de la EI es el relacionado con la decisión quirúrgica, en especial, conocer cuál es el momento más adecuado para su realización²⁵. Además, los sistemas de clasificación de riesgo quirúrgico habituales (EuroSCORE I y II) no reflejan el riesgo real de los pacientes con EI, hecho que puede distorsionar la toma de decisiones. Esto ha llevado a la elaboración de *scores* de riesgo quirúrgico específicos para pacientes con EI²⁶.

En nuestro medio, las TAVI se indican en pacientes con un alto riesgo de mortalidad en cirugía abierta, por lo que en el momento actual no estaría indicada la cirugía de recambio valvular en caso de EI, por otro lado, técnicamente más compleja. Sin embargo, en

el momento en que las indicaciones de TAVI sean más laxas (riesgo moderado o bajo), está por ver cuál es el mejor abordaje quirúrgico. Los pacientes con cardiopatías congénitas que presentan una EI siempre suponen un gran reto quirúrgico. Habitualmente son pacientes que ya han sido intervenidos quirúrgicamente con anterioridad y que probablemente requieran más intervenciones a lo largo de su vida, por lo que siempre hay que plantearse si es posible realizar un tratamiento conservador. En caso de que la cirugía sea necesaria, requiere de profesionales altamente especializados en centros capaces de ofrecer asistencia ventricular si no se consigue una reparación óptima y el paciente ha de ir a trasplante cardiaco. En este sentido, existe ya alguna experiencia de pacientes con EI en los que se ha realizado trasplante cardiaco por imposibilidad de reparar el corazón, con buenos resultados²⁷. Por último, tanto la fragilidad de los pacientes con EI como los avances técnicos permiten que un número creciente de pacientes se beneficien de reparaciones de los defectos cardíacos por vía percutánea, una vez comprobado que la infección está resuelta. Esto incluye cierres de fugas periprotésicas y la implantación de TAVI sobre válvulas con insuficiencia valvular severa después de una EI.

Sea como fuere, únicamente podremos hacer frente a todos estos retos estando atentos a los cambios epidemiológicos, adelantándonos a los problemas y trabajando de forma rigurosa en equipos multidisciplinares que tengan como principal objetivo al paciente. Recordemos que actualmente, como en muchas otras entidades, no existe un único profesional médico capaz de abordar todos los problemas derivados de la EI²⁰.

Bibliografía

- 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;47:1287–97.
- Mesa del Castillo-Payá C, Rodríguez-Esteban M, Quijada-Fumero A, Carballo-Arzola L, Farras-Villalba M, Afonso R, et al. [Infective endocarditis in patients with oncological diseases] Spanish. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017.
- Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, Fariñas C, Gutiérrez-Cuadra M, Pericás Pulido JM, et al. Infective endocarditis in patients with cancer: A consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm?: A prospective, multicenter cohort. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7913.
- Pericás JM, Corredoira J, Miró JM, Hospital Clínic-Lucus Augusti Working Group for Endocarditis. Colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2016;375:387–8.
- 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;316:1083–92.
- Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, et al. Prolonged outbreak of *Mycobacterium chimaera* infection after open-chest heart surgery. *Clin Infect Dis.* 2015;61:67–75.
- Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celermajer DS. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. *Int J Cardiol.* 2017;249:161–5.
- Loureiro-Amigo J, Fernández-Hidalgo N, Pijuan-Domènech A, Dos-Subirà L, Subirana-Domènech T, González-Alujas T, et al. [Infective endocarditis in adult patients with congenital heart disease. Experience from a reference centre] Spanish. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:626–32.
- Fernández-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:E522–30.
- García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: Risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: A multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127:2272–84.
- Ambrosioni J, Urra X, Hernández-Meneses M, Almela M, Falces C, Tellez A, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1000>
- 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.
- 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;132:1113–26.
- Pizzi MN, Dos-Subirà L, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Pijuan Domènech A, et al. 18F-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.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–128.
- Fernández-Hidalgo N, Ribera A, Larrosa MN, Viedma E, Origüen J, de Alarcón A, et al. Impact of *Staphylococcus aureus* phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicenter, prospective, observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2017. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.002.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435–86.
- Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: A report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:269–89.
- Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, Hubert S, Salaun E, Habib G, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:736–9.
- 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;100:524–7.
- Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M, et al. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: A multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2010–3.
- Hidalgo-Tenorio C, de Jesús SE, Fernández-Roldán C, Javier R, Pasquau J. Dalbavancina como tratamiento antibiótico de pacientes con endocarditis y/o bacteriemia por cocos gram-positivos en la práctica clínica habitual. VI Congreso SEICAV. Barcelona, 29 y 30 de septiembre de 2017.
- Iversen K, Høst N, Bruun NE, Elming H, Pump B, Christensen JJ, et al. Partial oral treatment of endocarditis. *Am Heart J.* 2013;165:116–22.
- Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:607–12.
- San Román JA, López J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, et al. Rationale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL1): A multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J.* 2008;156:431–6.
- Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: A simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;175:133–7.
- Tattevin P. Experience in heart transplant as salvage treatment for infective endocarditis. VI Congreso SEICAV. Barcelona, 29 y 30 de septiembre de 2017.